Cuprins

Cuprins **VII**

Colaboratori **IX**

Prefaţă **XIII**

Prefaţă la prima ediţie **XV**

Partea I
Consideraţii de bază **1**

1 Răspunsul sistemic la agresiune 3
Edward Lin, Stephen F. Lowry, and Steve E. Calvano

2 Tratamentul lichidian şi electrolitic al pacientului chirurgical 54
G.Tom Shires III, Annabel Barber, and G. Tom Shire

3 Hemostaza, hemoragia chirurgicală şi transfuzia 78
Seymour I. Schwartz

4 Şocul 103
Annabel Barber, G. Tom Shires III, and G. Tom Shires

5 Infecţiile chirurgicale 125
Richard J. Howard

6 Traumatismul 160
Jon M. Burch, Reginald J. Franciose, and Ernest E. Moore

7 Arsurile 227
Glenn D. Waren and David M. Heinbach

8 Îngrijirea şi vindecarea plăgilor 270
I. Kelman Cohen, Robert F. Diegelmann, Dorne R. Yager, Isaac L. Wornum III, Martin Graham, and Mary C. Crossland

9 Oncologie 304
John M. Daly, Monica Bertagnolli, Jerome J. DeCosse, and Donald L. Morton

10 Transplantul 371
Hans W. Sollinger, Anthony M. D'Alessandro, Mark H. Deierhoi, Munci Kalayoglu, Allan D. Kirk, Stuart J. Knechtle, Jon S. Odorico, Bruce A. Reitz, and David D. Yuh

11 Complicaţii chirurgicale 453
Josef E. Fischer, Elliot Fegelman, and Jay Johannigman

12 Monitorizarea fiziologică a pacientului chirurgical 497
Albert J. Varon, Orlando C. Kirton, and Joseph M. Civetta

Partea a II-a
Consideraţii specifice **523**

13 Pielea şi ţesutul subcutanat 525
David M. Young and Stephen J. Mathes

14 Sânul 544
Kirby I. Bland, Michael P. Vezeridis, and Edward M. Copland III

15 Tumorile capului şi ale regiunii cervicale 611
John J. Coleman III and Mark R. Sultan

16 Peretele toracic, pleura, plămânul şi mediastinul 674
Valerie W. Rusch and Robert J. Ginsberg

17 Bolile cardiace congenitale 798
Aubrey C. Galloway, Michael Artman, and Stephen B. Colvin

18 Boli cardiace dobândite 851
Aubrey C. Galloway, Richard V. Anderson, Eugene A. Grossi, Frank C. Spencer, and Stephen B. Colvin

19 Anevrismele toracice şi disecţia aortei 916
Aubrey C. Galloway, Jeffrey S. Miller, Frank C. Spencer, and Stephen B. Colvin

20 Bolile arteriale 937
Kenneth Ouriel and Richard M. Green

21 Bolile venelor şi limfaticelor 1009
Richard M. Green and Kenneth Ouriel

22 Manifestările bolilor gastrointestinale 1037
Josef E. Fischer, Michael S. Nussbaum, William T. Chance, and Frederick Luchette

23 Esofagul şi hernia diafragmatică 1085
Jeffrey H. Peters and Tom R. DeMeester

24 Stomacul 1185
Stanley W. Ashley, Denis Evoy, and John M. Daly

25 Intestinul subţire 1220
B. Mark Evers, Courtney M. Townsend, Jr., and James C. Thompson

26 Colon, rect şi anus 1266
Ira J. Kodner, Robert D. Fry, James W. Fleshman, Elisa H. Birnbaum, and Thomas E. Read

27 Apendicele 1381
Rosemary A. Kozar and Joel J. Roslyn

28 Ficatul 1393
Seymour I. Schwartz

29 Vezica biliară şi sistemul biliar extrahepatic 1434
Seymour I. Schwartz

30 Pancreasul 1464
Howard A. Reber

31 Splina 1498
Seymour I. Schwartz

32 Infecţii intraabdominale 1511
Joseph S. Solomkin, Dietmar W. Wittman,

33 Peretele abdominal, epiploonul, mezenterul şi spaţiul retroperitoneal 1548
John M. Daly, James T. Adams, Gary A. Fantini, and Josef E. Fischer

34 Herniile peretelui abdominal 1582
George E. Wantz

35 Hipofiza şi suprarenala 1608
William T. Couldwell, Marie F. Simard, Martin H. Weiss, and Jeffrey A. Norton

36 Tiroida şi paratiroida 1655
Gregory P. Sadler, Orlo H. Clark, Jon A. van Heerden and David R. Farley

37 Chirurgie pediatrică 1707
Philip C. Guzetta, Katheryn D. Anderson, R. Peter Alman, Kurt D. Newman, and Jay J. Schnitzer

38 Urologie 1746
Margaret S. Pearle, John D. McConnell, and Paul C. Peters

39 Ginecologie 1823
Gregory P. Sutton, Robert E. Rogers, and William W. Hurd

40 Neurochirurgie 1867
Julian T. Hoff and Michael F. Boland

41 Ortopedie 1899
Randy N. Rosier

42 Chirurgia mâinii 2015
Clayton A. Peimer

43 Chirurgie plastică şi reconstructivă 2082
Robert J. Wood and M.J. Jurkiewicz

44 Chirurgia minim-invazivă 2135
John G. Hunter

Index I-1

CAPITOLUL I

Răspunsul sistemic la agresiune

Edward Lin, Stephen F. Lowry şi Steve E. Calvano

Introducere
Răspunsul endocrin la agresiune
Generalităţi privind răspunsul mediat hormonal
Hormoni reglaţi de hipofiza anterioară
Hormoni reglaţi de hipofiza posterioară
Hormoni ai sistemului nervos vegetativ
Răspunsul imun la agresiune
Răspunsul mediat de citokine
Reglarea morţii celulelor inflamatorii
Activitatea receptorilor imunocitari în inflamaţie
Interacţiunile hormoni-citokine
Alţi mediatori ai răspunsului la agresiune
Mediatorii celulelor endoteliale
Mediatori intracelulari
Alţi mediatori ai inflamaţiei
Răspunsul metabolic la agresiune
Răspunsul metabolic la inaniţie
Metabolismul postagresiune
Nutriţia pacientului chirurgical
Intervenţia chirurgicală, traumatismul, sepsisul
Evaluare şi necesităţi
Indicaţii şi metode pentru suportul nutriţional
Alimentaţia enterală
Diete cu formulă definită
Alimentaţia parenterală
Nutriţia parenterală la domiciliu

INTRODUCERE

Răspunsul gazdei la agresiune – chirurgicală, traumatică sau infecţioasă – se caracterizează prin diferite alterări endocrine, metabolice şi imunologice. Dacă agresiunea excitantă este minoră sau de durată limitată, vindecarea plăgii şi restabilirea homeostaziei metabolice şi imune se produc rapid. Agresiunile mai semnificative determină o deteriorare suplimentară a proceselor reglatorii ale gazdei, care, fără intervenţie adecvată, împiedică adesea restabilirea completă a funcţiei celulelor şi organelor sau determină decesul. Spectrul disfuncţiilor celulare metabolice şi imunologice induse de agresiune sugerează un mecanism complex de identificare şi cuantificare iniţială a evenimentului agresor. Acest răspuns iniţial este inevitabil inflamator, provocând activarea proceselor celulare destinate restabilirii sau menţinerii funcţiilor tisulare, în acelaşi timp promovând eradicarea sau repararea celulelor disfuncţionale. Aceste procese dinamice implică existenţa proceselor antiinflamatorii sau contrareglatorii, care favorizează refacerea homeostaziei (Fig. 1-1).

O discuţie asupra răspunsului la agresiune trebuie să explice dinamica reunită a alterărilor neuroendocrine, imunologice şi metabolice, caracteristice pacientului agresat. Acest capitol discută conceptele legate de contribuţiile macroendocrine şi microendocrine la consecinţele metabolice bazale şi imunologice ale agresiunii şi, de asemenea, conceptele actuale privind suportul metabolic şi nutriţional al pacientului chirurgical, ca un adjuvant practic şi uşor aplicabil pentru asigurarea substratelor esenţiale. Este reliefată dinamica influenţelor hormonale şi imunologice asupra nevoilor metabolice şi de substraturi ale pacientului agresat.

RĂSPUNSUL ENDOCRIN LA AGRESIUNE

Generalităţi privind răspunsul mediat hormonal

Răspunsul clasic la agresiune cuprinde axe multiple. Aceste căi ale răspunsului hormonal sunt activate de: (1) mediatori eliberaţi de ţesutul lezat, (2) influxuri nervoase şi nociceptive cu origine la locul injuriei sau (3) stimularea baroreceptorilor de către depleţia volumului intravascular. Hormonii eliberaţi ca răspuns la aceşti stimuli activatori pot fi împărţiţi în cei aflaţi în principal sub control hipotalamohipofizar şi cei aflaţi în principal sub controlul sistemului nervos vegetativ (Tabelul 1-1). Interacţiunea dintre aceste două sisteme de control formează baza axei hipotalamohipofizare, care reprezintă o serie de semnale şi bucle de feedback ce reglează răspunsul endocrin la agresiune (Fig. 1-2).

Activitatea mediată hormonal a receptorilor. Hormonii pot fi clasificaţi în funcţie de structura chimică şi de mecanismele prin care îşi exercită efectele biologice (Tabelele 1-2 şi 1-3). La nivel celular, înaintea răspunsului mediat hormonal se află interacţiunea hormon (ligant)-receptor şi activitatea postreceptor ulterioară. Majoritatea receptorilor hormonilor macroendocrini pot fi împărţiţi în trei tipuri majore, pe baza mecanismelor lor de traducere a semnalului: (1) receptori de tip kinază cu liganţi precum insulina şi

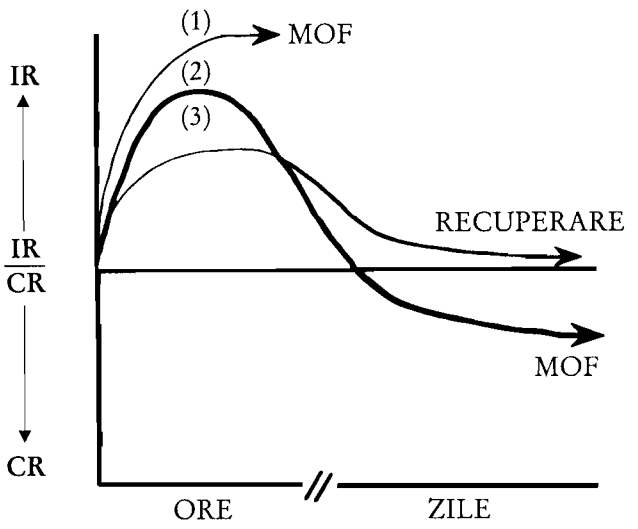


Fig. 1-1. Reprezentarea schematică a răspunsului inflamator acut (IR) la agresiune, urmat de o perioadă de convalescență mediată prin mecanisme de răspuns compensator (CR). Un răspuns inflamator acut la un eveniment agresor, care depășește influențele compensatorii, poate conduce rapid la leziune tisulară, insuficiență multiplă de organe (MOF) și deces (1). Un răspuns inflamator mai redus, urmat de supracompensare, poate induce o stare prelungită de imunosupresie, care, de asemenea, poate avea impact negativ asupra gazdei (2). Recuperarea normală după agresiune necesită o restabilire a homeostaziei, cu un echilibru între influențele inflamatorii și cele antiinflamatorii (3). (După: *Guirao X, Lowry SF: Biologic control of injury and inflammation: Much more than too little or too late. World J Surg 20:437, 1996, cu permisiune).*

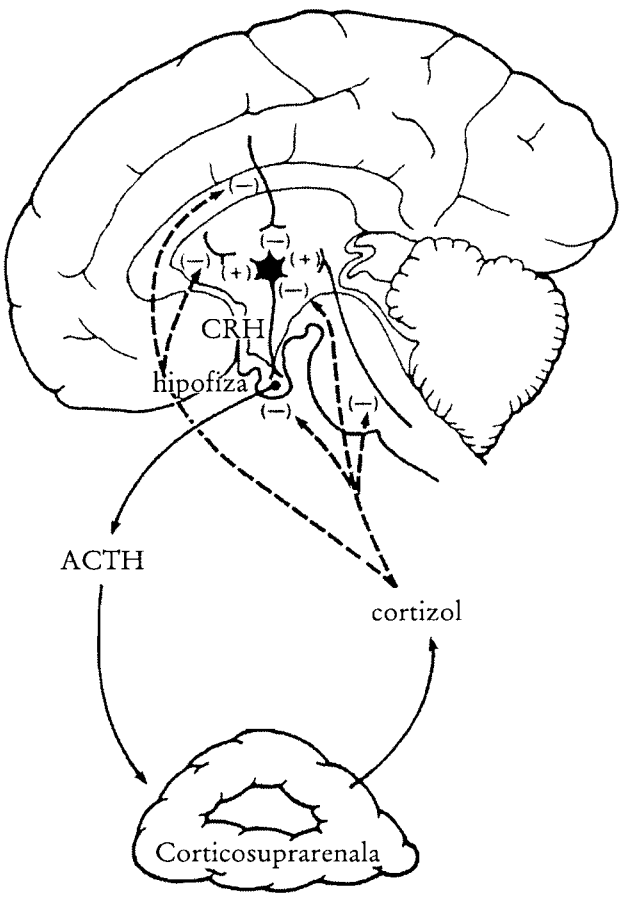


Fig. 1-2. Buclele reglatorii de feedback ale axei hipotalamus-hipofiză-organ țintă. Ca răspuns la stimuli, creierul poate trimite semnale hormonale stimulatorii (+) sau inhibitorii (–) către hipofiză. La rândul ei hipofiza eliberează hormoni tropi către glandele suprarenale sau alt organ țintă. Produșii organelor țintă pot servi ca reglatori de feedback negativ pentru hipofiză (buclă scurtă) sau direct pentru creier/hipotalamus (buclă lungă). (După: *Darlington DN, Dallman MF: Feedback Control in Endocrine Systems, in Becker KL, et al (eds): Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, ed. a 2-a, Philadelphia, JB Lippincott 1996, cap. 4, cu permisiune).*

factorii de creștere asemănători insulinei; (2) receptori ce leagă nucleotidul guanină sau receptori cuplați cu proteina G, care sunt activați de hormoni peptidici, neurotransmițători și prostaglandine; și (3) canale ionice ligant-poartă, care permit transportul ionilor prin legarea ligant-receptor (Fig. 1-3).

Căi intracelulare mediate hormonal. Unul din cei mai obișnuiți mesageri secunzi intracelulari prin care hormonii își exercită efectele constă în modularea adenozin monofosfatului ciclic (AMP_c). Ocuparea receptorilor de către

Tabelul 1-1.

Hormonii reglați de hipotalamus, hipofiză și sistemul vegetativ

Hipotalamus	*Hipofiză*	*Sistemul vegetativ*
Hormonul eliberator de corticotropină	Hipofiza anterioară:	Noradrenalina
Hormonul eliberator de tirotropină	ACTH	Adrenalina
Hormonul eliberator al hormonului de creștere	Cortizol/glucocorticoid	Aldosteron
Hormonul eliberator al hormonului luteinizant	Hormon stimulator al tiroidei	Renina-angiotensina
	Tiroxina	Insulina
	Triiodotironina	Glucagon
	Hormonul de creștere	Encefaline
	Gonadotropine	
	Hormoni sexuali	
	Factori de creștere asemănători insulinei	
	Somatostatina	
	Prolactina	
	Endorfine	
	Hipofiza posterioară:	
	Arginin vasopresina	
	Ocitocina	

Tabelul 1-2.
Clasele chimice de hormoni

		Derivați de acizi grași	
Polipeptide	*Derivați de aminoacizi*	*Colesterol*	*Acid arahidonic*
Hormon luteinizant	Tiroxina	Glucocorticoizi	Prostaglandine
Insulină	Adrenalina	Androgeni	Leucotriene
Glucagon	Noradrenalina	Estrogeni	
Arginin vasopresină	Dopamina	Mineralocorticoizi	
Ocitocina	Serotonina		
Interleukine	Histamina		
TNF	Triiodotironina		
Interferon			
Endoteline			
Opioide			

hormonii stimulatori induce o alterare a membranei celulare, care activează enzima adenilat ciclază. Adenilat ciclaza catalizează transformarea adenozin trifosfatului (ATP) în AMP_c, care activează diferite protein kinaze intracelulare. Substanțele care scad AMP_c exercită în general o influență opusă celei observate în cazul substanțelor care cresc AMP_c. Creșterile AMP_c intracelular sunt asociate cu răspunsuri funcționale ale limfocitelor, care, în general, sunt imunosupresive. La nivelul limfocitelelor T, agenții care cresc nivelurile de AMP_c diminuează proliferarea, producția de limfokine și funcțiile citotoxice. Producția de imunoglobuline a plasmocitelor este mult diminuată. Neutrofilele prezintă chemotaxis scăzut și producție redusă de superoxizi, H_2O_2 și enzime lizozomale. Bazofilele sau mastocitele prezintă o eliberare scăzută a histaminei. Multe răspunsuri prelungite la agresiune, mediate hormonal, cresc nivelurile de AMP_c printr-o acțiune directă asupra receptorilor membranari sau prin creșterea sensibilității leucocitelor față de substanțe care cresc direct AMP_c.

Acțiunile hormonilor sunt mediate ulterior de către receptorii intracelulari. Acești receptori intracelulari au afinități de legare pentru hormoni și pentru secvențele genice țintă de pe ADN. Acești receptori intracelulari pot fi localizați în citosol sau pot fi deja localizați în nucleu, legați de ADN. Exemplul clasic de receptor hormonal din citosol este receptorul pentru glucocorticoizi. Receptorii intracelulari pentru glucocorticoizi sunt menținuți în stare activă prin legarea de proteina indusă de stres, proteina de șoc termic (HSP). Când ligantul hormonal se leagă de receptor, disocierea HSP de pe receptor activează complexul receptor-ligant, care este transportat în nucleu. (Fig. 1-4).

Hormoni reglați de hipofiza anterioară

Hormonul eliberator al corticotropinei. Durerea, teama, anxietatea sau stimulii emoționali generează semnale nervoase către nucleii paraventriculari ai hipotalamusului, stimulând sinteza hormonului eliberator al corticotropinei (CRH), care este apoi transportat pe calea circulației porte hipotalamo-hipofizare către hipofiza anterioară (Fig. 1-5).

Tabelul 1-3
Clasificarea hormonilor în funcție de mecanismul de acțiune

Grupul I: Hormoni care se leagă de receptori intracelulari	
Androgeni	Mineralocorticoizi
Calcitriol	Progestine
Estrogeni	Acid retinoic
Glucocorticoizi	Hormoni tiroidieni
Grupul II: Hormoni care se leagă de receptori de pe suprafața celulară	
A. Mesagerul secund este AMP ciclic	
Catecolamine α_2-adrenergice[a]	Hormonul foliculostimulant[b]
Catecolamine β_2-adrenergice[b]	Glucagon[b]
ACTH[b]	Lipotropina[b]
Angiotensina II[a]	Hormonul luteinizant[b]
Hormonul antidiuretic[b]	Hormonul melanocitostimulator[b]
Calcitonina[b]	Hormonul paratiroidian[b]
Gonadotropina corionică[b]	Somatostatina[a]
Hormonul eliberator al corticotropinei[b]	Hormonul stimulator al tiroidei[b]
Opioidele[a]	
B. Mesagerul secund este GMP ciclic	
Peptidul atrial natriuretic	
Oxidul nitric	
C. Mesagerul secund este calciul sau fosfatidilinozitide (sau ambele)	
Catecolamine α_1-adrenergice	Factorul de creștere al epidermului
Acetilcolina (muscarinic)[a]	Hormonul eliberator al gonadotropinei
Angiotensina II[a]	Factorul de creștere derivat din plachete
Hormonul antidiuretic	Hormonul eliberator al tirotropinei
D. Mesagerul secund este reprezentat de o cascadă kinază/fosfatază	
Somatomamotropina corionică	Factori de creștere asemănători insulinei
Factorul de creștere al epidermului	Factor de creștere al nervilor
Eritropoietina	Ocitocina
Factorul de creștere al fibroblaștilor	Prolactina
Hormonul de creștere	
Insulina	

[a] Hormoni cunoscuți ca *inhibând* adenilat ciclaza.
[b] Hormoni cunoscuți ca *stimulând* adenilat ciclaza.

SURSA: Modificat după Granner DK: Hormonal action, in Becker KL. et al (eds): *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*, ed. a 2-a, Philadelphia. JB Lippincott 1996, cap. 3, cu permisiune.

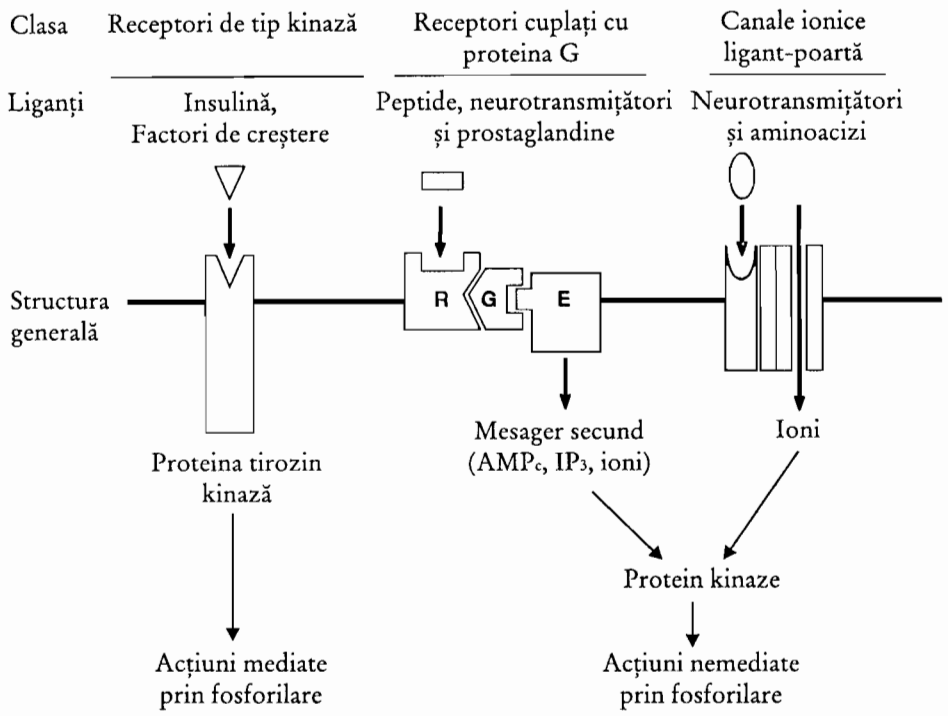
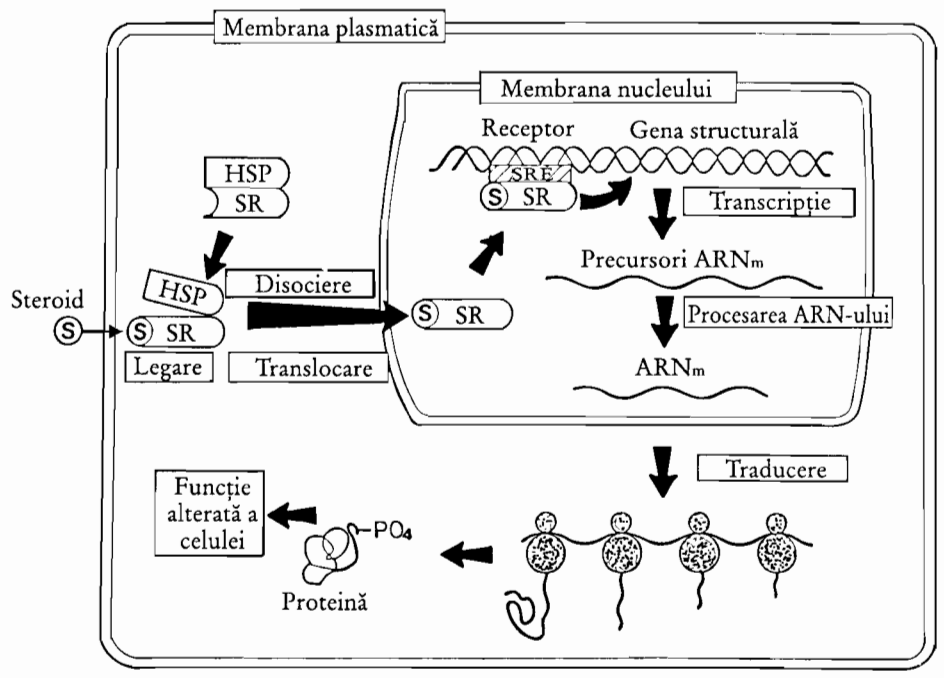


Fig. 1-3. Cele trei clase majore de receptori membranari pentru hormoni și neurotransmițători. Receptori de tip kinază: Mediatori precum insulina se leagă de receptori, care activează calea tirozin kinazei ce conduce la fosforilarea proteinelor. Receptori cuplați cu proteina G: Unii hormoni, precum peptide, neurotransmițători și prostaglandine se leagă de receptorii (R) cuplați cu proteine de legare a nucleotidului guanină sau proteine G (G). La rândul lor, proteinele G activează efectorii (E), care pot fi enzime, precum adenilat ciclaza. Proteinele G cuplate cu adenilat ciclaza cresc AMP_c. Dacă proteina G este cuplată cu fosfolipaza C, produșii activi ai mesagerului secund sunt inozitol trifosfat (IP_3) și diacilglicerol (DAG). IP_3 stimulează eliberarea calciului liber din reticulul endoplasmic. Apoi, calciul liber se leagă de calmodulină pentru a activa o kinază fosforilază specifică. DAG (nereprezentat) rămâne în membrană, unde activează protein kinaza C care deschide un canal membranar pentru intrarea calciului. Această activitate, determinată de activarea inițială a proteinelor G, poate fi cuplată cu activitatea canalelor ionice ligant-poartă. (După: *Habener JF: Genetic Control of hormone formation, in Wilson JD, Foster DW: Williams Textbook of Endocrinology, ed. a 8-a, Philadelphia, WB Saunders, 1992, cap. 4, cu permisiune).*

Fig. 1-4. Modelul propus pentru acțiunea steroizilor. Steroidul (S) difuzează ușor prin membrana plasmatică și se leagă de un receptor din citosol (SR). În absența steroidului, receptorul se află în citoplasmă sub forma unui complex inactiv legat de proteina de șoc termic (HSP). Activarea complexului necesită disocierea de HSP. Complexul steroid-receptor este transferat în nucleu, unde se leagă de un receptor de la nivelul cromatinei, cunoscut ca element de răspuns la steroid (SRE), pentru a iniția transcripția genelor. ARN-urile mesager (ARN_m) sunt traduse în proteine, care mediază modificări ale funcției celulare. (După: *Habener JF: Genetic Control of hormone formation, in Wilson JD, Foster DW. Williams Textbook of Endocrinology, ed. a 8-a, Philadelphia, WB Saunders, 1992, cap. 2, cu permisiune).*



De asemenea, citokinele proinflamatorii și arginin vasopresina (AVP) pot induce sinteza și eliberarea de CRH. În hipofiza anterioară, CRH servește ca stimul major pentru producția și eliberarea hormonului adrenocorticotrop (ACTH, adrenocorticotropina) (Fig. 1-6). Aceasta se realizează prin activarea mediată de CRH a adenilat ciclazei din celulele corticotrofe producătoare de ACTH, care cresc nivelurile intracelulare de AMP_c și activează calea ce conduce la producție crescută de ACTH.

CRH, înainte cunoscut ca factor eliberator al corticotropinei, a indus la animalele de laborator un răspuns cardiovascular hiperdinamic și eliberarea de catecolamine, caracteristice răspunsului simpatic la stress. Secreția de CRH poate fi activată de către angiotensina II, neuropeptidul Y (NPY), serotonină, acetilcolină, interleukina-1 și interleukina-6. Eliberarea de CRH poate fi inhibată de către acidul γ-aminobutiric (GABA), substanța P, peptidul atrial natriuretic (ANP), opioidele endogene și l-arginina. La primate receptori pentru CRH au fost descriși nu numai în glanda hipofiză și în sistemul nervos central, dar și în medulara renală, în zona marginală și pulpa roșie a splinei și în ganglionii simpatici.

Glucocorticoizii circulanți servesc ca semnale potente de feedback negativ către hipotalamus, iar pe modelele animale au demonstrat o capacitate de a reduce transcripția ARN_m al CRH. Dimpotrivă, animalele suprarenalectomizate prezintă activități crescute de transcripție a ARN_m al CRH, care sunt contracarate prin administrarea exogenă de dexametazonă sau prednisolon. De asemenea, proteinele de legare a CRH (CRH-BP) sintetizate de către ficat servesc ca reglatori ai activității CRH. Toate acestea împreună demonstrează existența unor căi endogene, care pot regla sau împiedica răspunsurile excesive la agresiune, mediate de CRH.

De asemenea, țesuturile lezate produc CRH, care poate contribui local la răspunsul inflamator. Studiile experimentale sugerează un rol al CRH în prevenirea pierderilor vasculare în țesuturile lezate sau inflamate, deși implicațiile acestui fapt nu au fost identificate.

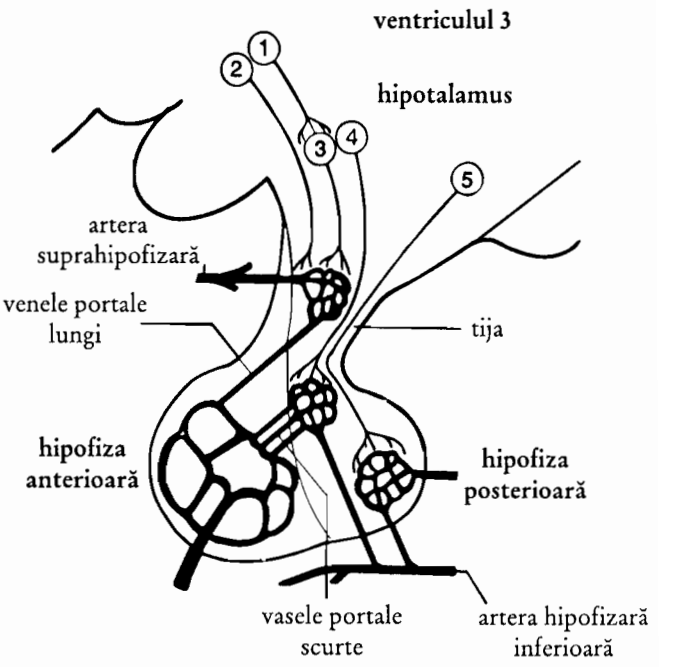


Fig. 1-5. Anatomia schematică a sistemului de reglare hipotalamo-hipofizar. Produșii hipofizei posterioare sunt sintetizați în nucleii supraoptic și paraventricular (5). Granulele sunt transportate prin fluxul axoplasmic către hipofiza posterioară și sunt eliberate în funcție de stimulare. Nucleii hipotalamusului (1-4) produc factori hipotalamici, care sunt transportați prin sistemul port hipotalamo-hipofizar către celulele hipofizei anterioare pentru a stimula sau a inhiba eliberarea hormonilor. (După: *Reichlin S: Neuroendocrine control of pituitary function, in Besser GM, Cudworth AG (eds): Clinical Endocrinology: An Illustrated Text. Philadelphia, JB Lippincott, 1987, cu permisiune).*

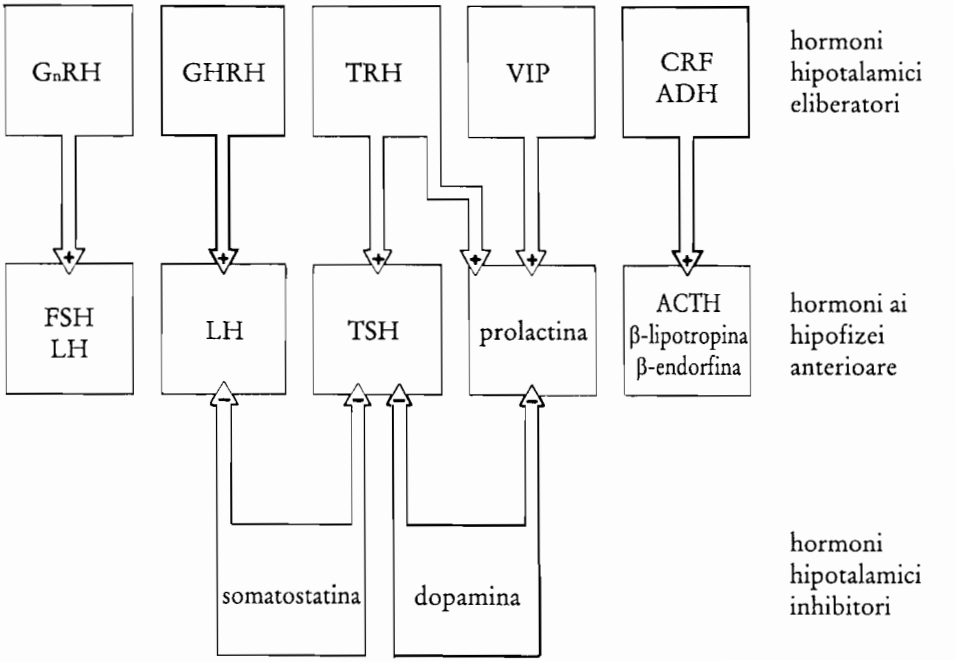


Fig. 1-6. Hormonii produși de hipofiza anterioară și hormonii hipotalamici care reglează secreția lor. Somatostatina și dopamina sunt inhibitori endogeni. (După: *Reichlin S: Neuroendocrine control of pituitary function, in Besser GM, Gudworth AG (eds): Clinical Endocrinology: An Illustrated Text. Philadelphia, JB Lippincott, 1987, cu permisiune).*

Hormonul adrenocorticotrop. ACTH este sintetizat, stocat și eliberat de hipofiza anterioară, în funcție de stimularea de către CRH. ACTH este un peptid cu 39 de aminoacizi, care este sintetizat sub forma unui complex precursor mai mare, cunoscut ca proopiomelanocortina (POMC). POMC este clivat în citosol în componente: hormonul α-melanocitostimulator (α-MSH), β-lipotropina, β-endorfina opioidă endogenă și ACTH.

La persoanele sănătoase, nestresate, eliberarea ACTH-ului este reglată prin semnale circadiene; creșterea maximă a ACTH-ului se produce noaptea târziu și durează până chiar înainte de răsăritul soarelui. Acest model este dramatic alterat sau anulat la subiecții agresați. Majoritatea agresiunilor sunt caracterizate prin creșteri ale CRH-ului și ACTH-ului, care sunt proporționale cu severitatea agresiunii. Deși la pacientul conștient, agresat, durerea și anxietatea sunt mediatori importanți ai eliberării ACTH-ului, alți mediatori care stimulează eliberarea ACTH-ului pot deveni relativ mai activi la pacientul agresat. Aceștia includ vasopresina, angiotensina II, colecistokinina, polipeptidul intestinal vasoactiv (VIP), catecolaminele, ocitocina și citokinele proinflamatorii.

În zona fasciculată a glandei suprarenale semnalele ACTH activează adenilat ciclaza intracelulară, calea proteinkinazei dependentă de AMP_c și sistemul citocromului P-450 mitocondrial. Acest lanț de activități conduce la producție crescută de glucocorticoizi prin clivarea catenei laterale a colesterolului, catalizată de desmolază (Fig. 1-7). Condițiile în care există o stimulare în exces prin ACTH determină hipertrofia corticosuprarenalei.

Cortizol/Glucocorticoizi. La om cortizolul este glucocorticoidul principal și este esențial pentru supraviețuirea după un stres fiziologic semnificativ. Nivelurile de cortizol, produse ca răspuns la agresiune, nu se află sub influența variațiilor diurne normale și pot rămâne crescute în mod persistent, în funcție de tipul stresului sistemic. Pacienții cu arsuri prezintă niveluri crescute ale cortizolului circulant timp de până la 4 săptămâni, iar leziunile țesuturilor moi și hemoragia pot menține nivelurile crescute de cortizol timp de până la o săptămână. După hemoragie, cortizolul circulant revine rapid la nivelurile normale o dată cu restabilirea volumului sanguin. Dimpotrivă, la animalele de experiență, după o hemoragie medie, nivelurile adecvate de cortizol sunt necesare pentru restabilirea la timp a volumului sanguin. Stresul sistemic coexistent, precum infecțiile, poate prelungi, de asemenea, nivelurile crescute de cortizol după agresiune.

Cortizolul este un efector principal în metabolismul gazdei. El potențează acțiunile glucagonului și adrenalinei, conducând la hiperglicemia pacientului. La nivelul ficatului cortizolul stimulează activitățile enzimatice ce favorizează gluconeogeneza, incluzând inducția fosfoenol piruvat carboxikinazei și a transaminazelor. În periferie el scade legarea insulinei de receptorii pentru insulină din mușchi și țesutul adipos. În mușchiul scheletic cortizolul induce proteoliza și favorizează eliberarea lactatului. Eliberarea lactatului și a aminoacizilor disponibili are efectul net de deplasare a substratelor pentru gluconeogeneza hepatică. De asemenea, cortizolul stimulează lipoliza și inhibă preluarea glucozei de către țesutul adipos. El intensifică activitățile lipolitice ale ACTH-ului, hormonilor de creștere, glucagonului și adrenalinei. Prin mobilizarea din țesutul adipos rezultă creșteri ale nivelurilor plasmatice de acizi grași liberi, trigliceride și glicerol, care servesc ca surse disponibile de energie și substrate adiționale pentru gluconeogeneza hepatică.

Aproximativ 10% din cortizolul plasmatic este prezent sub formă liberă, biologic activă. Restul de 90% este legat de globulina de legare a corticosteroizilor (CBG) și de albumină. În cazul agresiunii, concentrațiile plasmatice totale de cortizol cresc, dar nivelurile de CBG și de albumină scad cu 50%. Aceasta poate conduce la o creștere a nivelului cortizolului liber de 10 ori față de nivelul normal.

Insuficiența suprarenaliană acută este o complicație posibil fatală, cel mai frecvent asociată cu supresia suprarenalelor prin utilizarea glucocorticoizilor exogeni, cu atrofia consecutivă a glandelor suprarenale. Acești pacienți se prezintă cu slăbiciune, greață, vărsături, febră și hipotensiune. Semnele obiective includ hipoglicemia prin gluconeogeneză scăzută, hiponatremia prin alterarea reabsorbției tubulare renale a sodiului și hiperpotasemie prin kaliureză diminuată. Deși hiponatremia și hiperpotasemia sunt, în general, un rezultat al activității insuficiente a mineralocorticoizilor (aldosteron), pierderea activității cortizolului contribuie, de asemenea, la tulburările electrolitice.

Glucocorticoizii sunt de mult timp utilizați ca agenți imunosupresivi eficienți. Administrarea glucocorticoizilor poate induce rapid limfopenie, monocitopenie, eozinopenie și neutrofilie. Modificările imunologice includ involuția timusului, diminuarea răspunsurilor imune mediate celular, reflectată prin scăderea funcțiilor celulelor T killer și natural killer, blastogeneza limfocitelor T, responsivitate mixtă a limfocitelor, reacții de rejet a grefelor și răspunsuri de hipersensibilitate întârziată. În cazul administrării glucocorticoizilor, monocitele își pierd capacitatea de distrugere intracelulară, dar par să-și mențină normale proprietățile chemotactice și fagocitare. Funcția neutrofilelor este afectată de tratamentul glucocorticoid, care induce modificarea reactivității intracelulare a superoxidului și chemotaxis diminuat. Fagocitoza leucocitelor polimorfonucleare (PMN) rămâne nemodificată. Glucorticoizii sunt inhibitori globali ai sintezei și secreției de citokine imunocitare proinflamatorii. Această down-regulation a stimulării citokinelor, indusă de glucocorticoizi, servește ca o funcție importantă de reglare în sens negativ a răspunsului inflamator la agresiune.

Factorul inhibitor al macrofagelor. Inițial identificat ca un inhibitor al migrării macrofagelor derivat din limfocitele T, factorul inhibitor al macrofagelor (MIF) este un antagonist al glucocorticoizilor, produs de hipofiza anterioară. Acest hormon poate contracara efectele imunosupresive ale glucocorticoizilor la nivel sistemic prin secreția hipofizei anterioare și la nivelul situsurilor locale ale inflamației, unde MIF este produs de limfocitele T. În experimentele în care unor șoareci cu endotoxemie li s-au administrat anticorpi anti-MIF, supraviețuirea s-a îmbunătățit, probabil deoarece efectele antiinflamatorii ale glucocorticoizilor nu au fost contrareglate de MIF.

Hormonul eliberator al tirotropinei și hormonul stimulator al tiroidei. Hormonul eliberator al tirotropinei (TRH) servește ca stimulator principal al sintezei, stocării și eliberării hormonului stimulator al tiroidei (TSH) la nivelul hipofizei anterioare. La rândul lui TSH stimulează producția de tiroxină (T_4) de către glanda tiroidă. T_4 este transformat în triiodotironină (T_3) de țesuturile periferice. T_3 este mai potentă decât T_4, dar amândouă sunt transportate intracelular de receptori din citosol, care apoi leagă ADN pentru a me-

dia transcripția mai multor produși proteici. Formele libere ale T_4 și T_3 din circulație pot inhiba eliberarea hipotalamică de TRH și eliberarea hipofizară de TSH prin bucle de feedback negativ. TRH și estrogenul stimulează eliberarea TSH de către hipofiză, iar T_3, T_4, corticosteroizii, hormonii de creștere, somatostatina și inanițiа inhibă eliberarea de TSH.

Când cresc peste nivelurile normale, hormonii tiroidieni (tironine) exercită diferite influențe asupra metabolismului și funcțiilor celulare. Tironinele amplifică transportul membranar al glucozei și oxidarea acesteia. Acești hormoni amplifică formarea și stocarea lipidelor atunci când aportul de carbohidrați este excesiv, dar acest proces diminuă în timpul inaniției. Intensificarea metabolismului celular prin producția excesivă de hormoni tiroidieni determină creșteri proporționale ale consumului global de oxigen precum și ale producției de căldură.

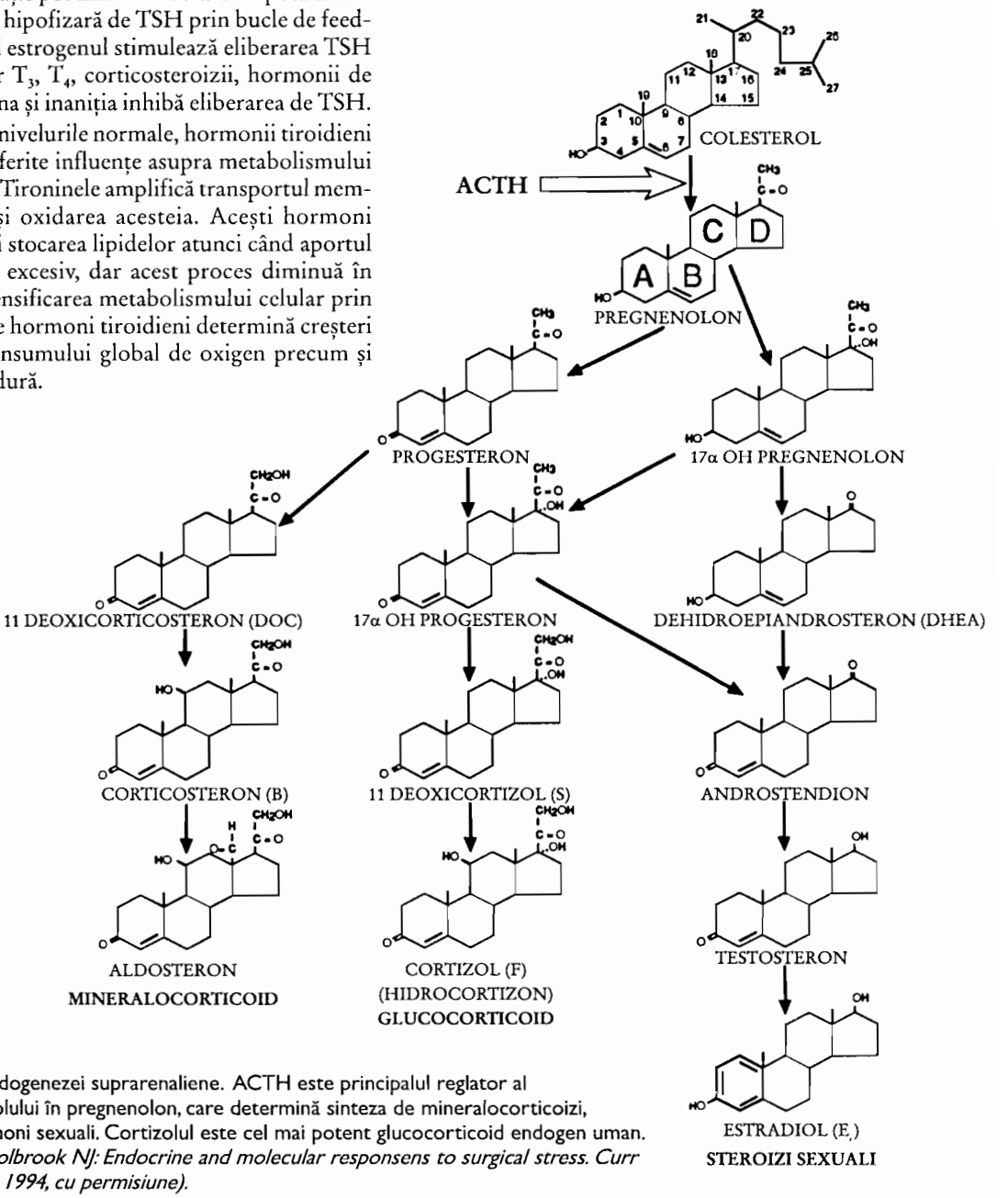


Fig. 1-7. Căile steroidogenezei suprarenaliene. ACTH este principalul reglator al transformării colesterolului în pregnenolon, care determină sinteza de mineralocorticoizi, glucocorticoizi și hormoni sexuali. Cortizolul este cel mai potent glucocorticoid endogen uman. (După: *Udelsman R, Holbrook NJ: Endocrine and molecular responsens to surgical stress. Curr Probl Surg 31 (8): 653, 1994, cu permisiune).*

Deși nivelurile de T_3 sunt frecvent scăzute după agresiune, nu există o creștere compensatorie a eliberării de TSH. După o agresiune majoră se observă niveluri scăzute de T_3 disponibil și de TSH circulant, iar conversia periferică a lui T_4 în T_3 este alterată. Această conversie alterată poate fi explicată în parte prin efectele inhibitorii ale cortizolului și printr-o conversie crescută a lui T_4 într-o moleculă inactivă biologic denumită reverse T_3 (rT_3). De asemenea, citokinele proinflamatorii pot și ele contribui la acest efect. Creșterea rT_3 cu scăderea T_4 și T_3 este o observație caracteristică pentru agresiunea acută sau traumatism, cunoscută ca *sindromul bolii eutiroidiene* sau *boala nontiroidiană*. Endotoxemia ușoară indusă experimental la subiecții umani, altminteri sănătoși, a demonstrat că alterarea hormonilor tiroidieni în inflamația sistemică nu este mediată de IL-1 endogenă.

În timp ce nivelurile totale de T_4 (legat de proteine și liber) pot fi scăzute după agresiune, concentrațiile de T_4 liber rămân relativ constante. La pacienții sever agresați sau cu stare critică o concentrație scăzută de T_4 liber prezice o mortalitate crescută (Fig. 1-8).

Celulele limfoide posedă situsuri de legare nucleare și citoplasmatice cu afinitate mare pentru tironine. O consecință a expunerii la tironine este creșterea preluării aminoacizilor și glucozei în celulă. Nu se cunoaște dacă acest fapt este un efect direct al hormonilor tiroidieni sau un efect secundar al metabolismului celular crescut. Metabolismul leucocitelor, măsurat prin consumul de oxigen, este crescut la indivizii hipertiroidieni și la subiecții la care s-au administrat hormoni tiroidieni. Studiile pe animale au demonstrat că depleția hormonilor tiroidieni indusă chirurgical sau chimic scade semnificativ imunitatea celulară și umorală. Dimpotrivă, repleția hormonilor tiroidieni este asociată cu amplificarea ambelor tipuri de imunitate. La om monocitele, celulele natural killer și limfocitele B activate

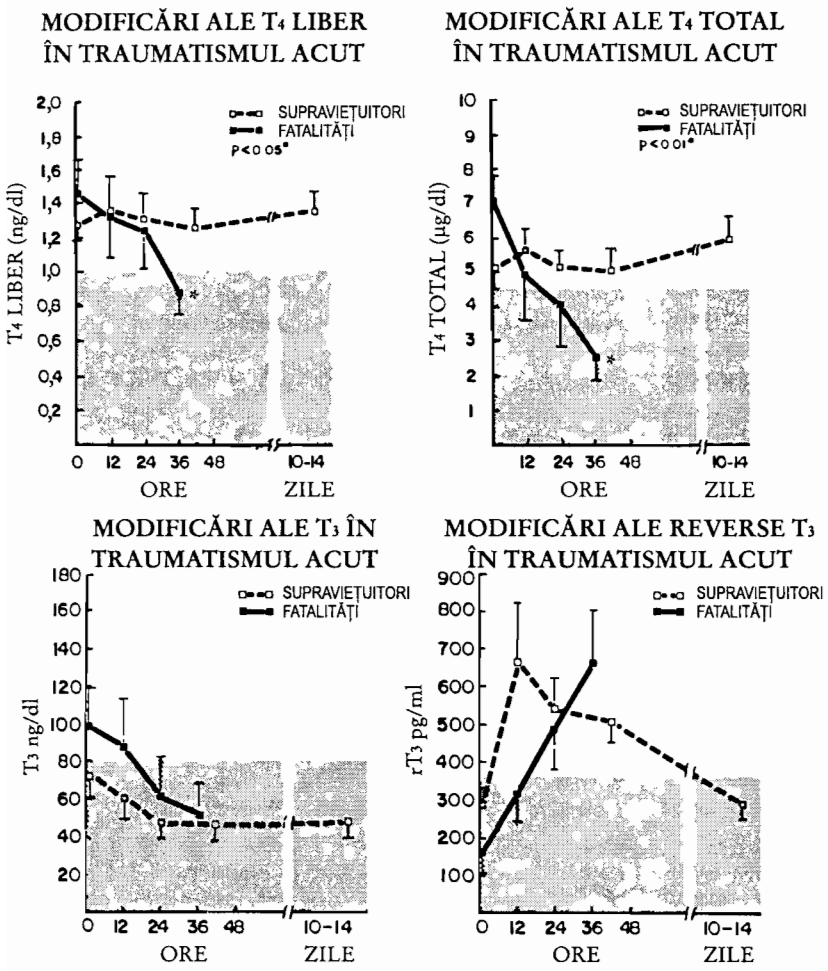


Fig. 1-8. Modificările lui T_4 total, T_4 liber, T_3 total și reverse T_3 (rT_3) la 19 pacienți cu traumatism recent. Rezultatele sunt raportate ca media ± SEM, iar deviațiile statistic semnificative sunt notate la nivelul probelor corespunzătoare ca moment în timp. Regiunile gri reprezintă niveluri subnormale de T_4 liber, T_4 total și T_3 total și intervalul normal de rT_3. Toți pacienții au prezentat valori subnormale ale T_3 total și valori crescute ale rT_3 la un anumit moment în timp. Pacienții care au decedat au prezentat valori subnormale ale T_4 total și liber, în timp ce supraviețuitorii nu. (După: *Phillips RH, Valente WA, et al: Circulating thyroid hormone changes in acute trauma: Prognostic implications for clinical outcome. J Trauma 24:116, 1984, cu permisiune).*

exprimă receptori pentru TSH. Expunerea celulelor B la TSH in vitro induce o creștere moderată a secreției de imunoglobuline.

Hormoni de creștere. Hormonul hipotalamic eliberator al hormonului de creștere (GHRH) este transportat prin circulația portă hipotalamo-hipofizară către hipofiza anterioară și stimulează eliberarea hormonului de creștere (GH) într-un mod pulsatil, în cea mai mare parte în timpul orelor de somn. Pe lângă GHRH, eliberarea GH este influențată de stimularea vegetativă, tiroxină, AVP, ACTH, hormonul α-melanocitostimulator, glucagon și hormonii sexuali. Alți stimuli ai eliberării de GH includ efortul fizic, somnul, stresul, hipovolemia, hipoglicemia indusă de post, scăderea acizilor grași circulanți și nivelurile crescute de aminoacizi. Condițiile care inhibă eliberarea de GH includ hiperglicemia, hipertrigliceridemia, somatostatina, stimularea beta-adrenergică și cortizolul.

Rolul GH în timpul stresului constă în a promova sinteza proteinelor, în același timp crescând mobilizarea rezervelor lipidice. Mobilizarea lipidelor se produce prin stimulare directă și prin potențarea efectelor adrenergice lipolitice asupra rezervelor adipoase. În ficat cetogeneza hepatică este promovată, de asemenea, de GH. GH inhibă eliberarea insulinei și diminuă oxidarea glucozei, ducând la niveluri crescute de glucoză.

După agresiune, proprietățile de sinteză proteică ale GH sunt parțial mediate prin eliberarea secundară de factor-1 de creștere asemănător insulinei (IGF-1). Acest hormon, care circulă predominant sub formă legată de câteva proteine de legare, promovează încorporarea aminoacizilor și proliferarea celulară și diminuează proteoliza în mușchii scheletici și în ficat. IGF-urile, denumiți anterior somatomedine, sunt mediatori ai sintezei proteice hepatice și ai glicogenezei hepatice. În țesutul adipos IGF intensifică preluarea glucozei și sinteza lipidelor. În mușchii scheletici IGF intensifică preluarea glucozei și sinteza proteinelor. De asemenea, IGF are un rol în creșterea scheletului prin promovarea încorporării sulfatului și proteoglicanilor în cartilaj. Studiile in vitro care utilizează sinteza proteoglicanului ca pe un marker pentru activitatea IGF-1 au demonstrat că interleukina-1α, factorul alfa de necroză tumorală (TNF-α) și interleukina-6 pot inhiba efectele IGF-1.

Există o creștere a nivelurilor de GH circulant după agresiune, intervenții chirurgicale majore și anestezie. Scăderea asociată a sintezei proteice și balanța negativă a azotului observată sunt atribuite unei scăderi a nivelelor de IGF-1. Administrarea de GH a îmbunătățit evoluția clinică a pacienților pediatrici cu arsuri. Utilitatea lui la pacientul adult agresat nu este dovedită. Ficatul este sursa principală de IGF-1, iar disfuncția hepatică preexistentă poate contribui la balanța negativă a azotului după agresiune. De asemenea, proteinele care leagă IGF sunt produse în ficat și sunt necesare pentru legarea eficientă a IGF de celule. IGF poate diminua efectele catabolice după insultele chirurgicale.

Leucocitele exprimă receptori de suprafață cu afinitate mare pentru GH. GH și IGF-1 sunt imunostimulatori și promovează proliferarea tisulară. In vitro, GH amplifică proliferarea limfocitelor T, indusă de mitogene și citotoxicitatea celulelor T killer, indusă de stimuli allogenici. De asemenea, macrofagele răspund la GH printr-o intensificare

modestă a arderilor respiratorii. Șoarecii cu deficit de GH manifestă deficiențe imune, care pot fi parțial contracarate prin administrarea de GH. Ființele umane cu deficit de GH nu prezintă vreo anomalie imunologică semnificativă. Subiecții normali cărora li s-a administrat GH intravenos nu prezintă modificări imunologice semnificative, cu excepția neutrofiliei. GH are efecte imunomodulatoare, dar semnificația acestei influențe rămâne să fie determinată.

Somatostatina. Somatostatina este un polipeptid cu 14 aminoacizi produs de diferite tipuri de celule, incluzând celulele antrului gastric și celulele pancreatice insulare D. Ea este un inhibitor potent al eliberării de GH, TSH, renină, insulină și glucagon. Rolul somatostatinei în răspunsul la agresiune nu este clar, dar ea poate regla absorbția excesivă a substanțelor nutritive și activitățile GH și IGF în timpul convalescenței după agresiune.

Gonadotropinele și hormonii sexuali. Hormonul eliberator al hormonului luteinizant (LHRH) sau hormonul eliberator al gonadotropinei (G_nRH) este eliberat de hipotalamus și stimulează eliberarea hormonului foliculostimulant (FSH) și hormonului luteinizant (LH) de către hipofiza anterioară. Eliberarea acestor hormoni poate fi eficient blocată de CRH, prolactină, estrogen, progestine și androgeni. Cea mai relevantă corelație clinică se observă după agresiune, stres sau boală severă, când eliberarea de LH și FSH este supresată. Scăderea LH și FSH determină consecutiv scăderea secreției de estrogeni și androgeni. Acest efect este atribuit activităților inhibitorii ale CRH asupra eliberării de LH și FSH și explică neregularitatea ciclului menstrual și libidoul scăzut, descrise după stresul chirurgical și alte agresiuni.

Estrogenii inhibă imunitatea mediată celular, activitatea celulelor natural killer și funcția neutrofilelor, dar stimulează imunitatea mediată prin anticorpi. Stările asociate cu niveluri crescute de estrogeni par să predispună pacientul la creșterea complicațiilor infecțioase. Androgenii par să fie în principal imunosupresivi. Castrarea este asociată cu creșterea funcției imune, care poate fi contracarată prin androgeni exogeni.

Prolactina. Hipotalamusul supresează secreția de prolactină de către hipofiza anterioară prin acțiunile LHRH/G_nRH și dopaminei. Stimulatori ai eliberării prolactinei sunt CRH, TRH, GHRH, serotonina și polipeptidul intestinal vasoactiv (VIP).

După agresiune au fost descrise niveluri crescute de prolactină la adulți, în timp ce la copii s-au observat niveluri scăzute. De asemenea, hiperprolactinemia poate explica amenoreea frecvent observată la femei după o agresiune sau intervenții chirurgicale majore.

Ca și hormonul de creștere, prolactina are proprietăți imunostimulatoare. La animale inhibiția indusă chimic a prolactinei a demonstrat creșterea susceptibilității la infecții, scăderea proliferării limfocitelor, scăderea producției de interleukină-2 și a exprimării receptorilor pentru interleukina-2, scăderea producției de interferon-γ și disfuncție a macrofagelor. Administrarea exogenă de prolactină contracarează aceste efecte. Există din ce în ce mai multe dovezi că prolactina este, de asemenea, sintetizată și secretată de limfocitele T și că ea poate funcționa într-un mod autocrin sau paracrin.

Opioidele endogene. După intervenții chirurgicale majore sau agresiuni ale pacientului, pot fi determinate creșteri ale opioidelor endogene (Tabelul 1-4). β-endorfinele au un rol în diminuarea percepției durerii și ele sunt capabile să inducă hipotensiune printr-o cale mediată de serotonină. Dimpotrivă, encefalinele produc hipertensiune. La nivelul tractului gastrointestinal activarea receptorilor opioizi scade activitatea peristaltică și inhibă secreția de fluide.

Rolul opioidelor endogene în metabolismul glucozei este complex. Deși β-endorfinele și morfina induc hiperglicemie, de asemenea ele intensifică eliberarea insulinei și glucagonului de către pancreas. Pe modelele animale, opioidele endogene precum dinorfinele au demonstrat un rol paracrin în modularea secreției de vasopresină și ocitocină. Studiile care demonstrează prezența receptorilor opioizi în medulosuprarenală sugerează, de asemenea, un rol în reglarea eliberării de catecolamine.

De asemenea, anumite celule imune eliberează endorfine care prezintă un rol antinociceptiv în modularea răspunsului neuronilor senzitivi locali la stimuli nocivi. De asemenea, endorfinele influențează sistemul imun prin creșterea citotoxicității celulelor natural killer și a blastogenezei celulelor T. Interleukina-1 activează eliberarea POMC de către glanda hipofiză. Efectele opioidelor endogene (endorfina și encefalina) și ale celor exogene sunt mediate prin receptorii delta, kappa și mu, întâlniți la mamifere. Opioidele compromit sistemul imun natural (nativ) și specific (adaptativ). Ele inhibă proliferarea și diferențierea limfocitelor și monocitelor/macrofagelor. Efectele imunoinhibitorii ale opioidelor exogene pot fi dependente de doză și sensibile la starea de activare a sistemului imun.

Tabelul 1-4

Precursori ai opioidelor endogene

Precursor (Receptor opioid)	*Produși de clivaj*
Pre-POMC (μ)	ACTH β-endorfina Hormonul α-melanocito-stimulator γ-endorfina β-lipotropina
Pre-proencefalina-A (δ)	Met-encefalina Leu-encefalina
Pre-prodinorfina (*K*)	β-endorfina Dinorfina

Hormoni reglați de hipofiza posterioară

Arginin vasopresina. Vasopresina sau arginin vasopresina (AVP) (sau hormonul antidiuretic, ADH) este sintetizată în hipotalamusul anterior și transportată prin fluxul axoplasmic către hipofiza posterioară pentru stocare. Stimulul principal pentru eliberarea AVP este osmolaritatea plasmatică crescută, care este detectată de osmoreceptorii hipotalamici sensibili la sodiu. Există dovezi privind prezența osmoreceptorilor extracerebrali, ce induc eliberarea AVP, în ficat sau în circulația portală. Eliberarea AVP este intensificată de agoniștii β-adrenergici, stimularea angiotensinei II, opioide, agenți anestezici, durere și concentrații crescute ale glucozei. Modificările volumului circulant efectiv cu 10% pot fi sesizate de baroreceptori, receptorii de întindere din atriul stâng și chemoreceptori, ducând la eliberarea de AVP.

Eliberarea este inhibată de agoniștii α-adrenergici și peptidul atrial natriuretic (ANP).

La nivel renal AVP stimulează reabsorbția apei în tubii distali și ductele colectoare. La nivelul țesuturilor AVP mediază vasoconstricția. Acest efect asupra circulației splahnice poate determina fenomenul de ischemie/reperfuzie indus de traumatism, care precede alterarea barierei intestinale. AVP, din punct de vedere echimolar, este mai potent decât glucagonul în stimularea glicogenolizei și gluconeogenezei hepatice. Hiperglicemia rezultată amplifică efectul osmotic, care contribuie la restabilirea volumului circulant efectiv. Secreția crescută de AVP este o altă caracteristică a traumatismului, hemoragiei, chirurgiei pe cord deschis și altor intervenții chirurgicale majore. Acest nivel crescut persistă în mod tipic timp de o săptămână după agresiune.

Sindromul de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH) se referă la eliberarea excesivă a vasopresinei, care se manifestă prin debit urinar scăzut, urină foarte concentrată și hiponatremie diluțională. Acest diagnostic poate fi pus numai dacă pacientul este normovolemic. După stabilirea volumului normal, o osmolaritate plasmatică sub 275 mOsm/kg H_2O și o osmolaritate urinară peste 100 mOsm/kg H_2O indică SIADH. SIADH este frecvent observat la pacienții cu traumatisme craniene și la cei cu arsuri.

În absența AVP apare diabetul insipid central în care există un debit voluminos de urină diluată. Frecvent observată la pacienții comatoși, poliuria din diabetul insipid netratat poate precipita o stare de hipernatremie și șoc hipovolemic. Încercările de a contracara aceste efecte vor include administrarea de apă liberă și vasopresină exogenă (desmopresină).

Ocitocina. Ocitocina și AVP sunt singurii hormoni cunoscuți secretați de hipofiza posterioară. Ei prezintă similarități structurale, dar nu se cunoaște rolul ocitocinei în răspunsul la agresiune. În cazul ființelor umane singurul stimul ferm al secreției de ocitocină este suptul sau altă stimulare a mamelonului la femeia care alăptează. Aceasta stimulează contracția glandelor mamare lactogene și induce contracțiile uterine în timpul nașterii. Nu există un stimul recunoscut pentru eliberarea ocitocinei și nu se cunoaște vreo funcție a ei la bărbați.

Hormoni ai sistemului nervos vegetativ

Catecolaminele. Catecolaminele exercită influențe semnificative în răspunsul fiziologic la stres și agresiune. Starea hipermetabolică observată după agresiunea severă a fost atribuită activării sistemului adrenergic. Ambele catecolamine principale, noradrenalina și adrenalina, au valori crescute în plasmă după agresiune, cu creșteri medii de treipatru ori peste valorile de bază, imediat după agresiune, atingând valorile maxime la 24-48h, înainte de a reveni la nivelurile bazale. După agresiune, modurile de apariție ale noradrenalinei și adrenalinei merg în paralel. Majoritatea noradrenalinei plasmatice provine din pierderile de la nivelul sinapselor din timpul activării sistemului nervos simpatic, în timp ce, teoretic, toată adrenalina plasmatică derivă din secreția celulelor cromafine ale medulosuprarenalei.

Catecolaminele exercită influențe metabolice, hormonale și hemodinamice asupra unor populații celulare diverse. În ficat adrenalina stimulează glicogenoliza, gluconeogeneza, lipoliza și cetogeneza. Ea determină scăderea secreției de insulină și creșterea secreției de glucagon. La nivelul țesuturilor periferice, adrenalina crește lipoliza în țesutul adipos și inhibă preluarea glucozei, facilitată de insulină, de către mușchiul scheletic. Acestea împreună favorizează hiperglicemia indusă de stres, evidentă deseori, asemănător cu efectele cortizolului asupra glicemiei. De asemenea, catecolaminele amplifică secreția hormonilor tiroidieni și paratiroidieni, T_4 și T_3, și a reninei, dar inhibă eliberarea aldosteronului.

Catecolaminele exercită influențe vizibile asupra funcției imune, de exemplu ocuparea β-receptorilor de pe leucocite de către adrenalină crește AMP_c intracelular. Aceasta în final diminuează responsivitatea imună a limfocitelor. Ca și cortizolul, adrenalina amplifică demarginația leucocitelor cu neutrofilie și limfocitoză consecutive. De asemenea, adrenalina scade raportul CD4/CD8 al limfocitelor T. Țesuturile imunologice precum splina, timusul și ganglionii limfatici posedă o bogată inervație adrenergică. S-a demonstrat că simpatectomia chimică a nervilor periferici amplifică răspunsul imun umoral după imunizarea cu un antigen specific. De asemenea, ea contracarează răspunsul mitogenic deprimat al celulelor splenice preincubate cu endotoxină. Voluntarii normali, perfuzați cu adrenalină, prezintă deprimarea proliferării limfocitelor T mitogen-indusă.

Aldosteronul. Mineralocorticoidul aldosteron este sintetizat, stocat și eliberat de zona glomerulosa a suprarenalei. Eliberarea lui poate fi indusă de angiotensina II, hiperpotasemie și hormonul hipofizar cunoscut ca factor stimulator al aldosteronului (ASF), iar ACTH este cel mai puternic stimul pentru eliberarea aldosteronului la pacientul agresat.

Funcția principală a aldosteronului este aceea de a menține volumul intravascular prin conservarea sodiului și eliminarea potasiului și a ionilor de hidrogen. Deși efectul principal este exercitat la nivelul rinichiului, acest hormon este de asemenea activ în intestin, glandele salivare, glandele sudoripare, endoteliu vascular și creier. În porțiunea inițială a tubului contort distal aldosteronul crește reabsorbția sodiului și clorului și excreția ionilor de hidrogen. În porțiunea distală a tubului contort distal are loc reabsorbția suplimentară a sodiului, în timp ce ionii de potasiu sunt excretați. De asemenea, vasopresina acționează în același sens cu aldosteronul pentru a crește fluxul osmotic de apă în tubi.

Pacienții cu deficiență de aldosteron dezvoltă hipotensiune și hiperpotasemie, în timp ce pacienții cu exces de aldosteron dezvoltă edeme, hipertensiune, hipopotasemie și alcaloză metabolică. După agresiune, ACTH stimulează o creștere bruscă, de scurtă durată a eliberării de aldosteron. Angiotensina II induce o eliberare prelungită a aldosteronului, care persistă mult timp după ce ACTH revine la valorile de bază. Ca și în cazul cortizolului, eliberarea normală a aldosteronului este influențată de ciclul circadian, deși se consideră că acest efect este pierdut la pacientul agresat.

Renina-Angiotensina. Renina este sintetizată și stocată în principal în aparatul juxtaglomerular renal din vecinătatea arteriolei aferente. Aparatul juxtaglomerular este alcătuit din receptorii neurogeni juxtaglomerulari, celulele juxtaglomerulare și macula densa. Inițial, renina există sub o formă inactivă, ca prorenină. Activarea reninei și eliberarea ei sunt mediate de ACTH, AVP, glucagon, prostaglandine, potasiu, magneziu și calciu. Celulele juxtaglomerulare sunt baroreceptori care răspund la o scădere a presiunii sanguine prin creșterea secreției de renină. Macula densa detectează modificările concentrației de clor din tubii renali.

Angiotensinogenul este o proteină sintetizată în principal de ficat, dar identificată, de asemenea, în rinichi. Renina catalizează conversia angiotensinogenului în angiotensină I în rinichi. Angiotensina I rămâne fiziologic inactivă până când este transformată în circulația pulmonară în angiotensina II de către enzima de conversie a angiotensinei, prezentă pe suprafețele endoteliale.

Angiotensina II este un vasoconstrictor puternic, care stimulează și sinteza aldosteronului și a vasopresinei. De asemenea, ea este capabilă să regleze setea. Angiotensina II crește frecvența cardiacă și contractilitatea miocardului. De asemenea, ea potențează eliberarea adrenalinei de către medulosuprarenală, crește eliberarea de CRH și activează sistemul nervos simpatic. Ea poate induce glicogenoliză și gluconeogeneză. Sistemul renină-angiotensină participă la răspunsul la agresiune prin menținerea homeostaziei volemice.

Insulina. Insulina este derivată din celulele pancreatice insulare beta și eliberată în funcție de stimularea de către anumite substrate, impulsuri nervoase vegetative și alți hormoni. În metabolismul normal glucoza este stimulul principal al secreției de insulină. Alte substrate cu rol stimulator includ aminoacizii, acizii grași liberi și corpii cetonici. Influențele hormonale și nervoase din timpul stresului alterează acest răspuns. Adrenalina și stimularea simpatică inhibă eliberarea insulinei. Alți factori care diminuează eliberarea insulinei includ glucagonul, somatostatina, hormonii gastrointestinali, β-endorfinele și interleukina-1. La nivelul țesuturilor periferice, cortizolul, estrogenii și progesteronul interferează cu preluarea glucozei. Rezultatul net al producției și funcției alterate a insulinei după agresiune este hiperglicemia indusă de stres, care este în consens cu statusul catabolic general.

Insulina exercită un efect global anabolic; ea promovează glicogeneza și glicoliza hepatică, transportul glucozei în celule, lipogeneza țesutului adipos și sinteza proteinelor. La pacientul agresat se observă un model bifazic al eliberării insulinei. Prima fază apare în câteva ore după agresiune și se manifestă ca o supresie relativă a eliberării insulinei, reflectând influența catecolaminelor și a stimulării simpatice. Faza tardivă se caracterizează printr-o revenire la producția normală sau excesivă de insulină, dar cu hiperglicemie persistentă, demonstrând o rezistență periferică la insulină. Raportul insulină/glucoză (și nu valorile lor individuale) este utilizat ca un factor de predicție a mortalității și supraviețuirii.

Limfocitele activate exprimă receptori pentru insulină. Insulina amplifică proliferarea și citotoxicitatea limfocitelor T. Celulele splenice de la șoarece, expuse tranzitor la un mitogen, pot continua să prolifereze și să-și mențină citotoxicitatea, dacă insulina este adiționată mediului. Instituirea tratamentului cu insulină la diabeticii nou diagnosticați este asociată cu creșterea populațiilor de limfocite B și T.

Glucagonul. Glucagonul este un produs al celulelor pancreatice insulare alfa. Ca și în cazul insulinei, eliberarea glucagonului este mediată de substratele ei, impulsurile nervoase vegetative și alți hormoni. În timp ce insulina este un hormon anabolic, glucagonul are mai mult un rol catabolic. Principalii stimuli ai secreției de glucagon sunt concentrațiile plasmatice ale glucozei și efortul fizic.

Glucagonul stimulează glicogenoliza și gluconeogeneza hepatică, care în condiții bazale explică aproximativ 75% din glucoza produsă de către ficat. Spre deosebire de insulină, glucagonul promovează cetogeneza hepatică și lipoliza în țesutul adipos. Eliberarea glucagonului după agresiune este inițial scăzută, dar revine la normal 12h mai târziu. La 24h nivelurile de glucagon sunt supranormale și pot persista timp de până la 3 zile.

RĂSPUNSUL IMUN LA AGRESIUNE

În timp ce răspunsul clasic neuroendocrin la agresiune a fost amplu investigat, multe caracteristici ale răspunsului inflamator asociat agresiunii rămân neexplicate. Chiar și după normalizarea funcției hormonilor macroendocrini, după agresiunea primară, persistența inflamației sistemice, evoluția spre disfuncții de organ și chiar mortalitatea tardivă indică prezența altor mediatori potenți care influențează răspunsul la agresiune. De obicei, acești mediatori sunt proteine sau lipide mici, care sunt sintetizate și secretate de către imunocite. Aceste micromolecule, denumite generic citokine, sunt indispensabile pentru vindecarea tisulară și pentru răspunsul imun generat împotriva invaziei microbiene. Așa cum sugerează tot mai multe dovezi, activitățile acestor mediatori citokine sunt integral legate de răspunsurile clasice metabolice și ale funcției hormonale la agresiune.

Răspunsul mediat de citokine

Pacienții cu agresiuni sau infecții prezintă răspunsuri hemodinamice, metabolice și imune parțial orchestrate de citokinele endogene. Spre deosebire de mediatorii hormonali clasici, precum catecolaminele și glucorticoizii, care sunt produși de țesuturi specializate și își exercită influențele predominant pe căi endocrine, citokinele sunt produse de diferite tipuri de celule la locul agresiunii și de celulele imune sistemice (Tabelul 1-5). Activitatea citokinelor este în principal exercitată local, prin interacțiuni celulă-la-celulă (paracrine).

Citokinele sunt polipeptide sau glicoproteine mici, care își exercită influența la concentrații foarte mici. În forma lor monomerică, majoritatea sunt mai mici de 30 de kilodaltoni (KD). În forma lor biologic activă, unele din aceste citokine funcționează ca oligomeri (de exemplu, factorul α de necroză tumorală trimeric), cu greutăți moleculare mai mari. De asemenea, majoritatea citokinelor diferă de hormonii clasici prin aceea că ele nu sunt stocate ca molecule preformate. Apariția lor relativ rapid după agresiune reflectă transcripția și translația genică activă realizată de către celulele lezate sau stimulate.

Citokinele își exercită influența prin legarea de receptori celulari specifici și activarea căilor semnal intracelulare ce conduc la modularea transcripției genice. Prin acest mecanism citokinele influențează producția, diferențierea, proliferarea și supraviețuirea celulelor imune. De asemenea, acești mediatori reglează producția și acțiunile altor citokine, care pot fie să potențeze (proinflamatorii), fie să atenueze (antiinflamatorii) răspunsul inflamator. Capacitatea citokinelor de a activa diverse tipuri de celule și de a provoca în mod egal diverse răspunsuri subliniază pleiotropismul acestor mediatori inflamatori (Tabelul 1-6). De asemenea, există un grad marcat de suprapunere a activităților diferitelor citokine.

Citokinele sunt molecule efectoare, care direcționează răspunsul inflamator la infecții (bacteriene, virale și fungice) și agresiune și promovează activ vindecarea plăgilor. Aceste răspunsuri sunt manifestate prin febră, leucocitoză și alterări ale frecvenței respiratorii și cardiace. Producția

Tabelul 1-5
Catalogul citokinelor recunoscute eliberate în răspunsul la agresiune

TNF-α
↑ eliberarea PMN din măduva osoasă
↑ activarea, migrarea, degranularea PMN și producția de superoxid
↑ citotoxicitatea PMN împotriva infecțiilor micotice
↑ diferențierea (activarea)macrofagelor
↑ activitățile antivirale/antiparazitare ale macrofagelor
↑ producția reactantului de fază acută (APR) prin inducerea IL-6
↑ vindecarea/remodelarea plăgilor
↑ activitatea procoagulantă endotelială și adezivitatea leucocitelor
↑ permeabilitatea endoteliului vascular
↑ neovascularizația plăgilor
↑ sinteza colagenului/proliferarea fibroblaștilor
↑ activitatea osteoclastelor în vindecarea osoasă

IL-1
↑ activarea și proliferarea limfocitelor T
↑ producția de TNF, IL-4 și IL-6
↑ eliberarea PMN din măduva osoasă și restabilirea funcțională
↑ migrarea PMN către situsul lezat
↑ diferențierea (activarea) macrofagelor
↑ factorul stimulator al coloniilor de granulocite/macrofage (GM-CSF)
↓ percepția durerii
↑ eliberarea β-endorfinei
↑ receptorii cerebrali opioid-like
↑ producția reactantului de fază acută (APR) prin inducerea IL-6
↑ vindecarea/remodelarea plăgilor
↑ activitatea osteoclastelor în vindecarea osoasă
↑ temperatura corporală (febră)

IL-2
↑ imunocompetența globală și imunitatea la nivelul barierei intestinale
↑ producția de celule killer activate de limfokine (LAK)
↑ proliferarea limfocitelor T
↑ activitatea sistemului reticuloendotelial (RES)

IL-4
↑ expresia MHC clasa II pe macrofage și moleculele de adeziune
↓ producția de IL-1, TNF, IL-6, IL-8 și superoxid de către macrofage
↑ moartea celulară programată a macrofagelor
↑ sensibilitatea macrofagelor la efectele glucocorticoizilor
↑ proliferarea limfocitelor B
↑ comutarea clasei IgG către IgG_4 și IgE

IL-6
↑ activitatea antivirală a fibroblaștilor
↑ diferențierea limfocitelor B și producția de imunoglobuline
↑ producția de reactant de fază acută (APR) și de prostaglandine

IL-8
↑ chemotaxisul PMN-urilor, limfocitelor, macrofagelor către situsul agresiunii
↑ degranularea PMN
↑ adezivitatea moleculelor CD11/CD18 de PMN legate endotelial

IL-10
↓ sinteza citokinelor de către limfocite și macrofage
modulează activitățile inflamatorii ale TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, IFN-γ, PGE_2
↑ eliberarea TNFR-urilor solubile
↓ producția de metaboliți reactivi ai oxigenului de către macrofage
↑ sinteza imunoglobulinelor de către celulele B

IL-12
Stimulează celulele T $CD4^+$ și $CD8^+$
↑ proliferarea limfocitelor și celulelor NK
↓ producția imunoglobulinelor de către limfocitele B
↑ hematopoieza
↑ producția de IL-2 și IFN-γ

IL-13
↑ expresia MHC clasa I și II pe macrofage
↓ citotoxicitatea dependentă de anticorpi
↓ producția de IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, oxid nitric
↑ producția de IL-1 ra
↑ producția de imunoglobuline de către celulele B
Nu are efect asupra celulelor T

IFN-γ
↑ activarea macrofagelor și PMN împotriva microorganismelor invadatoare (inclusiv virale)
↑ exprimarea antigenelor de suprafață ale MHC clasa I și II
↑ activitatea oxidativă și citotoxică a macrofagelor
↑ proliferarea globală a limfocitelor
↑ producția de imunoglobuline de către limfocitele B
↑ activitatea IL-1 și TNF-α

GM-CSF
↑ mieloproliferarea (macrofage, PMN, eozinofile)
stimularea parțială a progenitorilor megakariocitelor
↑ chemotaxisul PMN-urilor și macrofagelor
↓ apoptoza
↑ producția de citokine de către macrofage

acută, exagerată de citokine proinflamatorii este responsabilă de instabilitatea hemodinamică caracteristică șocului septic. Producția cronică și excesivă a acestor citokine este parțial responsabilă de tulburările metabolice ale pacienților agresați, precum emacierea musculară debilitantă și caşexia. Producția preexistentă de citokine poate contribui la leziunile finale de organ, ce conduc la insuficiență multiplă de organe și mortalitate tardivă la pacienții sever agresați sau infectați. Prezența citokinelor antiinflamatorii poate atenua unele din aceste răspunsuri exagerate. Eliberarea excesivă a citokinelor antiinflamatorii determină imunocompromiterea pacientului și poate crește susceptibilitatea la infecții.

Înțelegerea fiziopatologiei mediatorilor citokine inflamatorii s-a realizat în mare parte prin studiul pacienților cu endotoxemie sau sepsis. Răspunsurile mediatorilor inflama-

Tabelul 1-6
Sursele principale de citokine selectate

TNF-α	Macrofage Celule Kupffer PMN celule NK Astrocite Celule endoteliale Celule T	*IL-8*	Macrofage Celule endoteliale Celule T Plachete
IL-1	Macrofage Celule B și T Celule NK Celule endoteliale Celule epiteliale Keratinocite Fibroblaști Osteoblaști Celule dendritice	*IL-10*	Celule B Celule T_H2
		IL-12	Macrofage PMN Keratinocite Celule dendritice
		IL-13	Celule T
IL-2	Celule T_H1		
IL-4	Celule T (CD4 și CD8) Mastocite Bazofile	*IFN-γ*	Celule T_H1 Celule NK Macrofage
		GM-SCF	Celule T Fibroblaști Celule endoteliale Celule stromale
IL-6	Celule T Celule B Macrofage Celule endoteliale Fibroblaști Astrocite Hepatocite		

tori la infecții și leziuni traumatice nu sunt diferite, în special în ceea ce privește secvența temporală a exprimării citokinelor. Răspunsul la acțiunea citokinelor, evidențiat prin febră, leucocitoză, hiperventilație și tahicardie, observat frecvent în agresiune, este cunoscut ca sindromul răspunsului inflamator sistemic (SIRS) și nu este în mod necesar rezultatul unui proces infecțios identificabil. Un rol fundamental în agresiunea suferită de gazdă și răspunsul inflamator consecutiv îl are activitatea populației de imunocite a gazdei, circulante și legate de țesuturi. Răspunsul inflamator nu trebuie discutat separat față de aceste entități celulare.

Cascada citokinelor, activată ca răspuns la agresiune, constă dintr-o rețea complexă cu efecte diverse asupra tuturor aspectelor mecanismelor reglatorii fiziologice. Citokinele sunt determinanții principali ai răspunsului gazdei la agresiune și o perspectivă adecvată asupra sechelelor lor imunobiologice poate avea aplicații importante în îngrijirea multilaterală a pacientului chirurgical. Numărul citokinelor identificate s-a extins la aproximativ 30, dar funcțiile lor și răspunsurile provocate, în special în agresiune, sunt incomplet înțelese, în mare parte datorită interacțiunilor pleiotrope, excesive și reciproce dintre acești mediatori. Citokinele descrise aici reprezintă o listă limitată a mediatorilor mai bine caracterizați, legați de agresiune și de răspunsul inflamator.

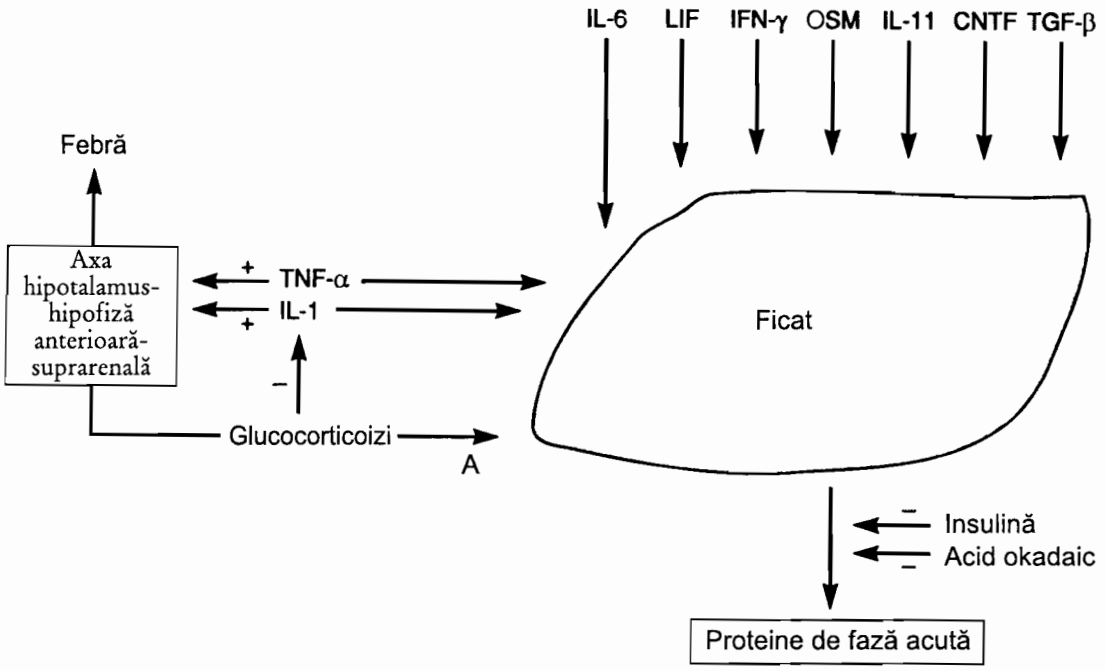
Factorul alfa de necroză tumorală. Răspunsul inflamator la leziuni tisulare severe sau la agenții infecțioși activează o cascadă complexă de citokine proinflamatorii. Dintre acestea, factorul alfa de necroză tumorală (TNF-α) este cel mai precoce și unul din cei mai potenți mediatori ai răspunsului ulterior al gazdei. Sursele sintezei de TNF-α includ monocite/macrofage și celule T, care sunt abundente în peritoneu și țesuturile splahnice. Celulele Kupffer reprezintă unica și cea mai mare populație concentrată de macrofage din organismul uman. Leziunile chirurgicale sau traumatice ale viscerelor pot avea influențe profunde asupra generării mediatorilor inflamatori și răspunsurilor homeostatice, precum producția proteinei de fază acută (Fig. 1-9).

Eliberarea TNF-α ca răspuns la agresiunea acută este rapidă și de durată scurtă. Experimentele care simulează un răspuns inflamator acut prin metodele provocării cu endotoxine a subiecților umani au demonstrat o curbă monofazică a apariției factorului de necroză tumorală (TNF), ce atinge un maxim la aproximativ 90 min, urmat de o revenire la niveluri nedetectabile în decurs de 4h (Fig. 1-10). Chiar și cu un timp de semiviață de 15-18 min, apariția de scurtă durată a TNF poate induce modificări metabolice și hemodinamice marcate și poate activa citokinele siuate distal față de TNF în cascadă. Producția de scurtă durată a TNF implică prezența modulatorilor endogeni eficienți, care au rolul de a împiedica orice propagare a activității necontrolate a TNF-α. Acest fapt a fost dovedit prin identificarea câtorva mecanisme naturale care antagonizează producția sau activitatea TNF. Inhibitorii endogeni, sub forma domeniilor extracelulare clivate ale receptorilor transmembranari ai TNF (receptori solubili ai TNF, sTNFR), sunt ușor detectabili în circulație. Acești receptori pot avea un rol protector prin sechestrarea competitivă a excesului de TNF circulant, dar probabil pot realiza acest lucru numai în cazul unor niveluri scăzute ale activității TNF și pentru perioade scurte.

De asemenea, TNF-α este o citokină majoră legată de catabolismul muscular și caşexie în timpul stresului. Aminoacizii sunt mobilizați din mușchii scheletici și șuntați către circulația hepatică ca substraturi energetice. Conform studiilor efectuate, catabolismul muscular indus de TNF-α se produce printr-o cale proteolitică a ubiquitin-proteozomului, cu expresie crescută a genei ubiquitinei.

Alte funcții asociate ale TNF-α includ activarea coagulării și stimularea eliberării de prostaglandină E_2 (PGE_2), factor activator al plachetelor (PAF), glucocorticoizi și eicosanoizi.

Interleukina-1. TNF-α induce, de asemenea, biosinteza și eliberarea de interleukină-1 (IL-1) de către macrofage și celulele endoteliale. Există două specii proinflamatorii cunoscute de IL-1, IL-1α și IL-1β. IL-1α este predominant asociată cu membranele celulare și își exercită influența prin contacte celulare. Forma mai detectabilă, eliberată în circulație, este IL-1β, care este produsă în cantități mai mari decât IL-1α și este capabilă să inducă tulburări sistemice caracteristice după agresiune. Potența și efectele IL-1 le reflectă pe cele ale TNF-α, provocând alterări fiziologice și metabolice similare. La doze mari de IL-1 și TNF-α aceste citokine inițiază independent o stare de decompensare hemodinamică. La doze mici ele pot produce același răspuns numai dacă sunt administrate simultan. Aceste observații subliniază acțiunile sinergice ale TNF-α și IL-1 în provocarea unor răspunsuri proinflamatorii. Timpul de semiviață al IL-1 este de aproximativ 6 min, ceea ce, împreună cu rolul său principal ca mediator inflamator local, face ca detectarea sa în agresiunea sau boala acută să fie chiar mai puțin probabilă decât cea a TNF-α.



Proteinele Complementului
C_2, C_3, C_4, C_5, C_9
Factor B
Inhibitor al lui C_1
Proteina de legare a lui C_4

Proteinele coagulării
Fibrinogen
Factor von Willebrand

Inhibitori ai proteinazelor
α_1-antitripsina
α_1-antichemotripsina
α_2-antiplasmina
Cofactorul II al heparinei
Inhibitorul I al activatorului plasminogenului

Proteine de legare a metalelor
Haptoglobina
Hemopexina
Ceruloplasmina
Mangan-superoxid dismutaza

Alte proteine
α_1-acid glicoproteic
Hem oxigenaza
Proteina de legare a manozei
Proteina I a leucocitelor
Lipoproteina (a)
Proteina de legare a lipopolizaharidului

APR-uri negative
Albumina
Pre-albumina
Transferina
ApoAI
ApoAII
α_2-HS glicoproteina
Inhibitorul inter-α-tripsinei
Glicoproteina îmbogățită în histidină

APR-uri majore
Amiloidul A seric
Proteina C reactivă
Componenta serică a amiloidului P

Fig. 1-9. Mediatorii inflamatori care modulează sinteza hepatică a reactanților de fază acută la om. A = amplificarea activității; SM = oncostatin M; CNTF = factor ciliar neurotrofic; ApoAI = apolipoproteina AI. (După: *Steel DM, Whitehead AS: The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. Immunol Today 15:81, 1994, cu permisiune).*

Dintre efectele sale, IL-1 induce răspunsul febril inflamator clasic la agresiune prin stimularea activității locale a prostaglandinelor în hipotalamusul anterior. Inducerea anorexiei printr-un efect al IL-1 asupra centrului sațietății este asociată cu activitatea hipotalamică. Această citokină amplifică și proliferarea celulelor T prin creșterea producției de IL-2 și, de asemenea, poate influența proteoliza mușchilor scheletici, caracteristică cașexiei. Percepția diminuată a durerii după intervenții chirurgicale poate fi mediată de către IL-1 prin promovarea eliberării de β-endorfine din glanda hipofiză și prin creșterea numărului de receptori centrali opioid-like. Ca și TNF, IL-1 este un stimulator puternic al eliberării de ACTH și glucocorticoizi prin acțiunile sale asupra hipotalamusului și glandei hipofize.

O specie de non-agonist IL-1, cunoscută ca antagonist al receptorului pentru IL-1 (IL-1 ra), este, de asemenea, eliberată în timpul agresiunii. Această moleculă intră în competiție în mod eficient pentru legarea de receptorii pentru IL-1, deși nu determină în mod evident traducerea semnalului. IL-1 ra, care este deseori detectabilă în timpul inflamației sau agresiunii, servește ca un reglator puternic al activității IL-1.

Mediatorii citokine distali, eliberați ca parte a cascadei inflamatorii inițiate de TNF-α și IL-1, includ IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, factorul stimulator al coloniilor de granulocite/macrofage (GM-CSF) și interferonul-γ (IFN-γ).

Interleukina-2. Deși necesar ca un mediator inflamator în promovarea proliferării limfocitelor T, producției de

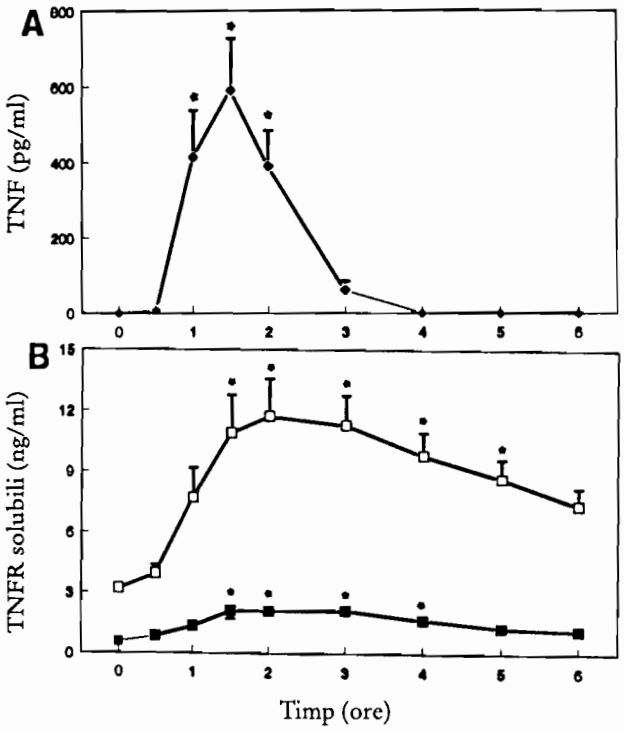


Fig. 1-10. *A.* Concentrațiile plasmatice ale factorului de necroză tumorală după injectarea a EC-5 endotoxinei la subiecții sănătoși. Endotoxina administrată la momentul = 0h. Nivelurile plasmatice maxime ale TNF sunt detectate la 90 min și revin la niveluri nedetectabile la 4h. *B.* Concentrațiile receptorilor solubili ai TNF în plasmă în aceleași condiții. Pătratele negre reprezintă p55 TNFR și pătratele albe reprezintă p75 TNFR. (După: *Van der Poll T, Calvano SE, et al: Endotoxin induces down regulation of tumor necrosis factor receptors on circulating monocytes and granulocytes in humans, Blood 86:2754, 1995, cu permisiune).*

imunoglobuline și integrității barierei intestinale, IL-2 nu a fost ușor detectabil în circulație în timpul agresiunii acute. Similar cu IL-1, timpul său scurt de semiviață, mai puțin de 10 min, se adaugă dificultății de detectare după agresiune. Secreția de IL-2 de către limfocite este alterată după agresiunea acută și după câteva stări patologice, în special cancer și sindromul de imunodeficiență dobândită (SIDA). Transfuziile sanguine perioperatorii sunt, de asemenea, asociate cu producție scăzută de IL-2. Exprimarea diminuată a IL-2 contribuie la starea tranzitorie de imunodepresie a pacientului chirurgical. Un nivel scăzut al activității IL-2 la nivelul barierei intestinale, determinat de agresiune, poate predispune pacientul la activarea de către microorganismele enterice a cascadei citokinelor inflamatorii. Există dovezi care susțin accelerarea morții celulare programate a limfocitelor (apoptoza), în asociere cu diminuarea activității IL-2, mediată de receptorul proapoptotic al celulelor Fas/CD95 în perioada postoperatorie inițială. Diminuarea combinată a supraviețuirii limfocitelor și a activității IL-2 poate contribui la fenotipul imunocompromis al pacientului agresat.

Studiile au demonstrat o deplasare a densității populației de la celulele T helper tip 1 (T_H1, răspunsuri imune mediate celular și prin anticorpi opsonizanți, incluzând producția de IL-2, IL-12 și IFN-γ) la celulele T helper tip 2 (T_H2, răspunsuri imune mediate de anticorpii IgE, incluzând producția de IL-4, IL-6, IL-10, IL-13) după stresul chirurgical. Activitățile imune ale răspunsului T_H2 sunt de obicei mai puțin eficiente împotriva microorganismelor și ele cresc riscurile pentru infecții postoperatorii (Fig. 1-11).

Interleukina-4. IL-4 este o moleculă glicoproteică produsă de celulele T_H2 activate, cu efecte biologice diverse asupra celulelor hematopoietice, incluzând inducerea proliferării limfocitelor B. O importanță particulară în rolul său în imunitatea mediată prin anticorpi o are capacitatea sa de a amplifica exprimarea complexului major de histocompatibilitate clasa II (HLA-DR și HLA-DP) pe macrofage și moleculele de adeziune, făcând din macrofage celule prezentatoare de antigen eficiente. De asemenea, IL-4 induce comutarea clasei de Ig în procesul de diferențiere a limfocitelor B, pentru a produce predominant IgG_4 și IgE, care sunt imunoglobuline importante în răspunsurile alergice și antihelmintice.

Fiind o citokină antiinflamatorie potentă, IL-4 reglează în sens negativ câteva funcții asociate cu macrofagele umane activate, și anume, efectele producției de IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-8 și superoxid. Aceste efecte antiinflamatorii ale IL-4 nu sunt observate la monocitele în repaus. Importanța acestei citokine constă în capacitatea de a regla în sens negativ răspunsul macrofagelor inflamatorii, expuse la stimuli, precum endotoxinele bacteriene sau citokinele proinflamatorii. IL-4 poate induce moartea celulară programată a macrofagelor inflamatorii, dar acest efect este anulat de IFN-γ. IL-4 și IFN-γ își antagonizează reciproc efectele asupra celulelor B. De asemenea, IL-4 pare să crească sensibilitatea macrofagelor la efectele antiinflamatorii ale glucocorticoizilor. IL-13 poate avea câteva proprietăți comune cu IL-4.

Interleukina-6. Deoarece nivelurile sanguine crescute ale IL-6 sunt deseori observate în timpul stresului sau agresiunii acute, ea este frecvent utilizată ca un indicator al răspunsului inflamator sistemic și un factor de predicție pentru morbiditatea preoperatorie. TNF-α și IL-1 sunt factori principali de inducție ai IL-6. IL-6 poate fi produs teoretic de toate tipurile de celule, inclusiv cele intestinale. După agresiune, nivelurile de IL-6 din circulație sunt detectabile la 60 min, ating un maxim între 4 și 6h și pot persista timp de 10 zile. Timpul său de semiviață relativ lung explică în parte ușurința cu care este detectată. Nivelurile de IL-6 par să fie proporționale mai curând cu amploarea leziunii tisulare din timpul unei intervenții chirurgicale, decât cu durata intervenției chirurgicale în sine.

Dovezile existente sugerează un rol complex al IL-6 în medierea activităților proinflamatorii și antiinflamatorii. În timpul agresiunii IL-1 și IL-6 sunt mediatori importanți ai răspunsului hepatic în proteine de fază acută și par să crească producția de proteină C reactivă, fibrinogen, haptoglobină, amiloid A, α-1-antitripsină și complement (vezi Fig. 1-9). Pe lângă faptul că IL-6 induce activarea PMN în timpul agresiunii și inflamației, de asemenea, poate întârzia îndepărtarea prin fagocitoză a PMN-urilor îmbătrânite sau disfuncționale în timpul agresiunii. Persistența PMN-urilor inflamatorii după agresiune ar putea explica efectele nocive asupra țesuturilor aflate la distanță, precum sistemul pulmonar sau renal.

În timpul agresiunii, IL-6 mediază calea antiinflamatorie prin diferite mecanisme. Ea este capabilă să diminueze activitatea TNF și IL-1, în același timp promovând eliberarea de sTNFR și IL-1ra. Exprimarea prelungită și persistentă a IL-6 este asociată cu imunosupresie și morbiditate postoperatorie infecțioasă. Nivelurile de IL-6 crescute postope-

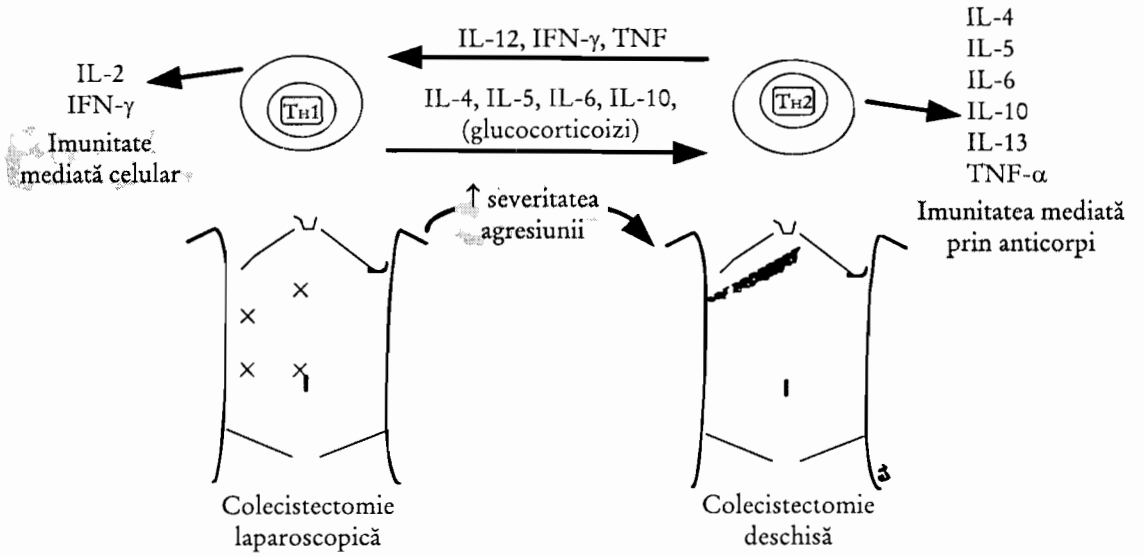


Fig. 1-11. Raportarea imunității specifice la amploarea agresiunii utilizând un model de colecistectomie. Un răspuns al celulelor T helper tip 1 (T_H1) este favorizat în agresiunile mai puțin severe, cu imunitate intactă, mediată celular și prin anticorpi opsonizanți, împotriva infecțiilor microbiene. Un răspuns T_H1 poate fi activat de citokinele IFN-g, TNF și IL-1, dar IL-2 pare a fi cel mai puternic stimulator. O deplasare către răspunsul celulelor T helper tip 2 (T_H2) este asociată cu agresiuni de amploare mai mare și nu este la fel de eficientă împotriva infecțiilor microbiene. T_H2 activează producția de către limfocitele B a IgG_4 și IgE, care sunt activatori slabi ai complementului și se numără printre cei mai puțin eficienți anticorpi opsonizanți. Dintre citokinele capabile să inducă un răspuns T_H2, IL-4 pare a fi cea mai potentă. Deși nu sunt citokine, glucocorticoizii sunt stimulatori puternici ai producției de IL-4 și sunt stimulatori eficienți ai imunității T_H2, ceea ce explică în parte efectele imunosupresive ale cortizolului. Deși cu eficacitate limitată împotriva infecțiilor microbiene, răspunsul T_H2 la agresiune s-a dovedit a fi necesar în reglarea răspunsului inflamator excesiv mediat de citokine, precum TNF și IL-1. (Concept adaptat după: *Faist E, Schinkel C, et al: Update on the mechanisms of immune suppression of injury and immune modulation. World J Surg 20:454, 1996, cu permisiune).*

rator pot altera activitatea glutaminazei, determinând o scădere a glutaminei plasmatice.

Interleukina-8. După agresiune apariția activității IL-8 este temporal asociată cu IL-6 și a fost propusă ca un biomarker adițional pentru riscul de insuficiență multiplă de organe.

IL-8 nu determină instabilitatea hemodinamică caracteristică lui TNF-α și IL-1, ci mai curând servește ca un activator și un factor chemotactic puternic al PMN. S-a stabilit că IL-8 este un contribuant major la leziunile de organ, precum injuria pulmonară acută.

Interleukina-10. IL-10 este un mediator reglator endogen important în timpul răspunsului inflamator; ea acționează în principal prin modularea activității TNF-α. Apariția ei în circulație în timpul endotoxemiei urmează îndeaproape modul de apariție al TNF-α. Experimentele care susțin acest fapt au demonstrat că neutralizarea lui IL-10 în timpul endotoxemiei crește producția de TNF-α de către monocite și mortalitatea, iar refacerea lui IL-10 diminuează nivelurile de TNF-α și efectele negative asociate. IL-10 poate avea roluri protectoare adiționale după inflamația indusă de agresiune prin promovarea producției de IL-1ra și sTNFR. În experimentele pe animale, producția sistemică susținută de IL-10 din timpul peritonitelor septice modulează răspunsul inflamator sistemic. Experimentele efectuate pe „murine" au demonstrat inducția rapidă a activității ARN-ului mesager (ARNm) al IL-10 după ligatura și puncția cecală, și o mortalitate mai mare atunci când această activitate este blocată cu anti-IL-10. De asemenea, acest efect imunomodulator poate anula răspunsul proinflamator necesar pentru clearance-ul local al microorganismelor invadatoare.

Interleukina-12. Capacitatea IL-12 de a promova diferențierea celulelor T_H1 și producția de IFN-γ face ca ea să fie o moleculă cu rol fundamental în imunitatea mediată celular după agresiune sau infecție. La șoarecii cu peritonită fecaloidă supraviețuirea crește după administrarea de IL-12. De asemenea, IL-12 este implicată în prevenirea morții celulare programate (apoptoza) a anumitor populații de limfocite T după activarea lor.

Interleukina-13. IL-13 este o citokină pleiotropă, care are multe proprietăți comune cu IL-4, precum și o secvență mică de aminoacizi (aproximativ 30%). IL-13 este produsă în timpul răspunsurilor T_H2. IL-4 și IL-13 modulează funcția macrofagelor, dar IL-13 nu are un efect identificabil asupra limfocitelor T și are influență numai asupra subpopulațiilor de limfocite B. Receptorii pentru IL-4 și IL-13 prezintă o componentă semnal comună. IL-13 poate crește numărul antigenelor complexului major de histocompatibilitate clasa I și II al macrofagelor și al altor antigene de suprafață, precum CD23. IL-13 poate inhiba producția de oxid nitric și exprimarea citokinelor proinflamatorii și poate crește producția de IL-1ra. Efectul net al IL-13, împreună cu cel al IL-4 și IL-10, este antiinflamator.

Interferon-γ. Mare parte din biologia IL-12 este mediată prin producția și activitățile IFN-γ. Celulele T helper (T_H) umane activate de către antigenele bacteriene, IL-2 sau IL-12, produc cu ușurință IFN-γ. Dimpotrivă, IFN-γ poate induce producția de IL-2 și IL-12 de către celulele T helper. După eliberarea lui de către celulele T activate, IFN-γ este detectabil in vivo la 6h și are un timp de semiviață de aproximativ 30 min. Nivelurile de IFN-γ ating un maxim la 48-72h și pot persista timp de 7-8 zile. Țesuturile lezate, precum plăgile operatorii, demonstrează, de asemenea, prezența producției

de IFN-γ timp de 5-7 zile după agresiune. Celulele natural killer sunt factori de inducție puternici ai producției de IL-12.

IFN-γ are roluri importante în activarea macrofagelor circulante și tisulare. Activarea macrofagelor alveolare, mediată de către IFN-γ, poate induce inflamație pulmonară acută după intervenții chirurgicale majore sau traumatisme.

Factorul stimulator al coloniilor de granulocite/macrofage. Producția factorului stimulator al coloniilor de granulocite/macrofage (GM-CSF) este indusă de IL-2 și endotoxină. Studiile in vitro au demonstrat un rol principal al GM-CSF în întârzierea apoptozei macrofagelor și PMN-urilor. Acest factor de creștere este eficient în promovarea maturării și recrutării leucocitelor funcționale, necesare pentru răspunsul normal al citokinelor inflamatorii și posibil în vindecarea plăgilor. Mecanismele de acțiune pot fi rezultatul supresiei producției de IL-10. Rezultatele administrării perioperatorii de GM-CSF la pacienții supuși intervențiilor oncologice majore au demonstrat creșterea numărului și funcției neutrofilelor.

Reglarea morții celulare inflamatorii

Moartea celulară programată. În timpul inflamației sistemice, răspunsul gazdei la agresiune și infecție demonstrează activități colective ale imunocitelor circulante și legate de țesuturi și ale populațiilor de celule endoteliale. Pentru o gazdă normală, moartea celulară programată (apoptoza) este mecanismul principal prin care celulele îmbătrânite sau disfuncționale, inclusiv macrofage și PMN, sunt sistematic îndepărtate, fără activarea altor imunocite sau eliberarea de conținut proinflamator. Semnalele care induc apoptoza normală diferă de la celulă la celulă, dar cel mai probabil converg spre o cale finală comună. Aceste semnale au originea în mediul extracelular și pot include activități hormonale și paracrine (Fig. 1-12).

Mediul inflamator întrerupe mecanismul apoptotic normal al celulelor disfuncționale sau îmbătrânite, în consecință întârziind îndepărtarea macrofagelor și PMN-urilor activate. Câteva citokine proinflamatorii întârzie secvența

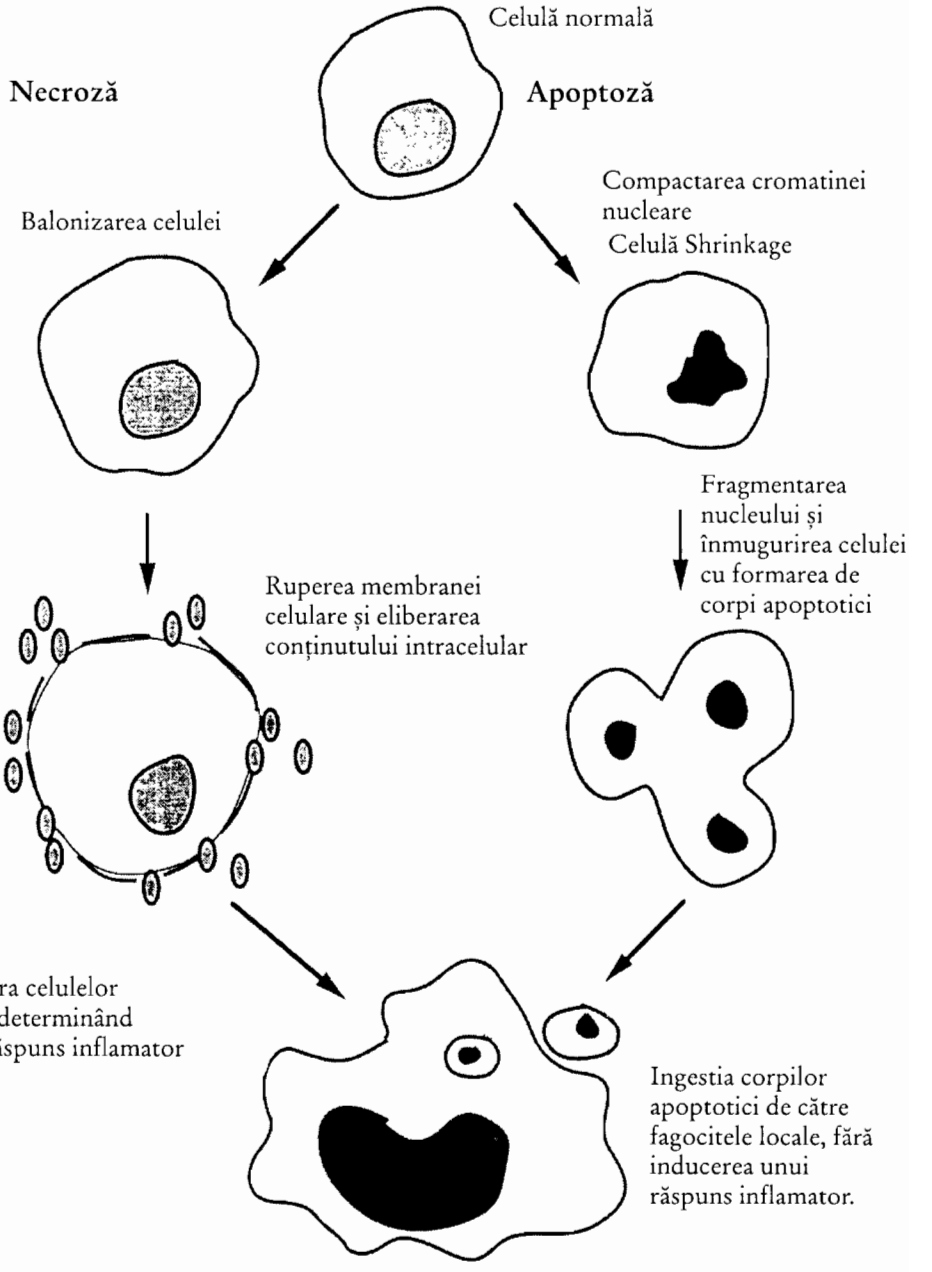


Fig. 1-12. Apoptoza diferă față de moartea celulară necrotică. Moartea celulară necrotică este asociată cu pierderea integrității membranei și ieșirea constituenților citoplasmatici în țesuturile înconjurătoare, provocând un răspuns inflamator. Moartea celulară programată (apoptoza) constă dintr-un proces de concentrare pentru a forma corpi apoptotici, care sunt fagocitați de macrofagele locale, legate de țesut, fără a provoca inflamația. (După: *Marshall JC, Watson RWG: Apoptosis in the Resolution of Systemic Inflammation, in Vincent JL (ed): Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Berlin, Springer-Verlag, 1997, p.100, cu permisiune).*

temporală normală a apoptozei macrofagelor și PMN-urilor in vitro. Acestea includ TNF, IL-1, IL-3, IL-6, GM-CSF, factorul stimulator al coloniilor de granulocite (G-CSF) și IFN-γ. Dimpotrivă, IL-4 și IL-10 accelerează apoptoza monocitelor activate. Supraviețuirea prelungită a imunocitelor inflamatorii poate perpetua și amplifica răspunsul inflamator la agresiune și infecție, precipitând insuficiența multiplă de organe și eventual decesul la pacienții sever agresați și la cei cu stare critică.

Moartea celulară programată mediată de receptorii pentru TNF. Receptorii factorului de necroză tumorală (TNFR) aparțin unei superfamilii de aproximativ 15 proteine transmembranare, care sunt prezente teoretic pe suprafața tuturor celulelor, inclusiv a imunocitelor. Membrii acestei familii, care sunt înrudiți prin secvențelor lor extracelulare conservate, includ, de asemenea, receptorul pentru limfotoxina-β, Fas/CD95 (APO-1), receptorii factorului de creștere a nervilor (NGFR), CD27, CD30, OX40, 4-1BB, DR3 (WSL-1, APO-3, TRAMP) și DR4 (APO-2). Activarea acestor receptori induce răspunsuri celulare specifice, care pot include inițierea morții celulare programate.

Există doi TNFR transmembranari specifici (tipul I, p55 și tipul II, p75), dar ei au domenii intracelulare diferite. TNFR p55 induce apoptoza, citotoxicitatea, exprimarea moleculelor de adeziune pe celulele endoteliale și activarea factorului nuclear-kappa B (NF-kB) și a căii sfingomielinei. TNFR p75 induce proliferarea celulelor T, fibroblaștilor, celulelor natural killer și eliberarea citokinelor proinflamatorii. TNFR p55 are rolul dominant în declanșarea apoptozei, dar participarea concomitentă a TNFR tip I și tip II este necesară pentru inițierea acestui proces. Participarea ambilor receptori este necesară, deoarece traductorii activați ai proteinelor intracelulare legate de TNFR p75 sunt comuni cu cei ai complexului de semnalizare a TNFR p55. În timpul sepsisului și al endotoxemiei experimentale se observă o scădere a activității TNFR de pe macrofage și PMN. Această scădere a activității TNFR poate întârzia apoptoza macrofagelor și PMN-urilor inflamatorii, prelungind răspunsul inflamator (Fig. 1-13).

TNFR p55 și receptorii Fas prezintă grupări similare ale secvenței citoplasmatice, cunoscute ca „domeniul morții". Aceste domenii ale morții interacționează cu alte proteine intracelulare pentru a propaga în continuare semnalul pentru moartea celulară programată. În timp ce TNFR I se găsește, teoretic, pe toate tipurile de celule, pe modelele murine Fas (CD95, APO-1) este predominant exprimat la nivelul ficatului, plămânului, cordului, intestinului, tegumentului și limfocitelor. La ființele umane, exprimarea Fas este, de asemenea, specifică fiecărui țesut. Atunci când este stimulat de ligantul său specific, FasL, Fas induce singura sa funcție cunoscută, care constă în inițierea apoptozei. Mutațiile Fas sau FasL sunt implicate ca o cauză a afecțiunilor limfoproliferative și a îndepărtării întârziate a macrofagelor inflamatorii.

Moartea celulară programată mediată prin receptorul Fas/CD95. Singurul rol cunoscut al receptorului Fas este acela de a iniția moartea celulară programată. Datorită omologiei intracelulare dintre Fas și TNFR p55, amândoi induc apoptoza prin mecanisme similare, dar apoptoza mediată de Fas se produce cu viteză mai mare (în ore) decât cea mediată de TNFR p55. Aceasta poate indica o cale mai directă (adică, mai puțin complexă) a apoptozei mediate de Fas comparativ cu calea TNFR tipul I.

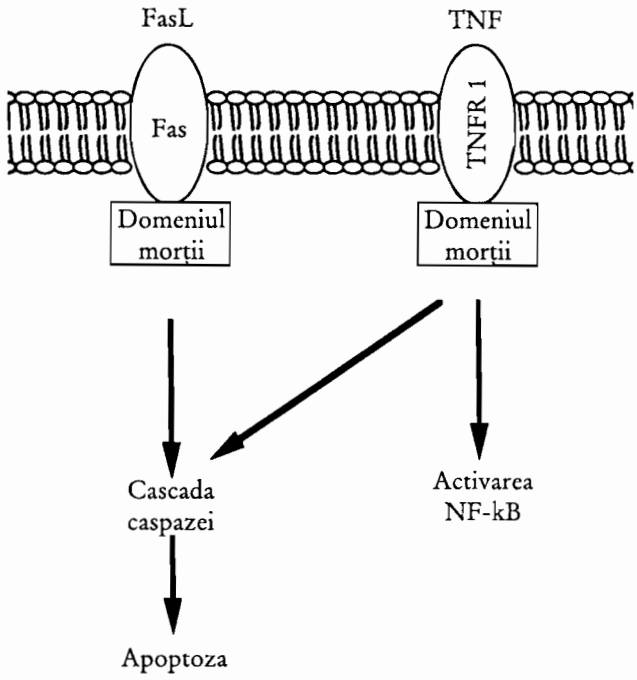


Fig. 1-13. Schema simplificată a semnalului morții celulare programate (apoptoza). Fas și TNF sunt doi membri ai unei familii de receptori transmembranari ai morții. Cozile lor citoplasmatice se asociază cu proteine semnal adiționale, cunoscute ca domeniile morții, care duc la activarea enzimelor din familia caspazei (inițial cunoscută ca enzima de conversie asemănătoare interleukinei-1, ICE) și induc apoptoza. Semnalizarea prin TNFR-I poate conduce la proliferare celulară prin activarea factorului de transcripție citoplasmatic latent, NF-kB. Componentele domeniului morții al TNF pot, de asemenea, stimula și cascada caspazei, ducând la apoptoză. Cascada activității caspazei a fost recent descrisă drept convergând către mitocondrii, făcând din modificările morfologice ale acestui organit celular unul din cei mai precoce indicatori ai apoptozei ulterioare. (După: *Marshall JC, Watson RWG: Apoptosis in the Resolution of Systemic Inflammation, in Vincent JL (ed): Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Berlin, Springer-Verlag, 1997, p. 100, cu permisiune).*

Deși inducerea apoptozei prin legarea Fas de FasL în imunocitele activate poate fi avantajoasă în timpul inflamației sistemice, la nivel tisular această activitate poate avea efect negativ asupra gazdei. În timpul inflamației, activitatea mediată de Fas la nivelul ficatului poate precipita sau exacerba leziunea hepatică în curs de desfășurare. Există o creștere a numărului de receptori Fas la nivelul parenchimului hepatic în cazul agresiunii toxice acute, amplificată simultan de exprimarea FasL de către limfocitele infiltrante. De asemenea, studiile sugerează un rol al interacțiunii Fas/FasL în disfuncția glandei tiroide și tiroidite. Strategiile terapeutice derivate din interacțiunea Fas/FasL necesită selectivitate pentru a minimaliza leziunile organice induse din greșeală.

Activitatea receptorilor imunocitari în inflamație

TNFR membranar. În endotoxemia umană, exprimarea TNFR de către macrofage și PMN este diminuată. La nivelul macrofagelor, scăderea TNFR de suprafață atinge un punct inferior la 2h după infuzarea endotoxinei și revine spre niveluri normale în 6h (Fig. 1-14). Această recuperare a receptorilor continuă spre niveluri supranormale la 24h.

PMN-urile prezintă o scădere mai persistentă a TNFR de suprafață în aceleași condiții. Dintre semne, precum febra, leucocitoza și frisoanele, modelul macrofagelor de exprimare a TNFR este identificat ca fiind cel mai sensibil corelat cu răspunsul uman la expunerea la endotoxină. La pacienții septici există o scădere a TNFR pe suprafața celulară. Pacienții cu sepsis sever care nu supraviețuiesc prezintă o scădere imediată a exprimării TNFR pe suprafețele celulare, în timp ce pacienții care supraviețuiesc prezintă niveluri aproape normale de receptori încă de la debut. La pacienții cu sepsis sever exprimarea TNFR poate fi utilizată ca un indicator al rezultatului final.

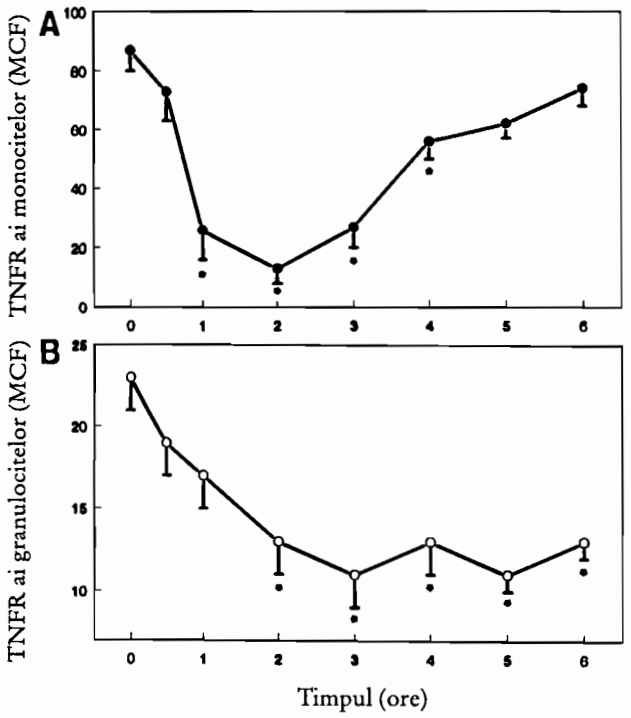


Fig. 1-14. Receptorii pentru TNF de pe suprafața monocitelor (A) și granulocitelor (B) după injectarea intravenoasă de endotoxină la subiecții sănătoși. Rezultatele sunt exprimate ca fluorescență medie de canal (MCF) utilizînd analiza flux citometrică ± abaterea standard de la medie (SEM). TNFR ai monocitelor ating un maxim la 2h după infuzarea endotoxinei și revin la niveluri normale la 6h. În aceleași condiții, granulocitele prezintă o scădere mai persistentă a TNFR de suprafață. (După: *Van der Poll T, et al: Endotoxin induces down regulation of tumor necrosis factor receptors on circulating monocytes and granulocytes in humans. Blood 86:2754, 1995, cu permisiune).*

TNFR solubil. TNFR solubili, domeniile extracelulare proteolitic clivate ale TNFR asociați membranelor, sunt, de asemenea, crescuți la pacienții cu sepsis sever. sTNFR își păstrează afinitatea pentru TNF și astfel intră în competiție cu receptorii celulari pentru legarea TNF liber. Acest fapt reprezintă un răspuns contrareglator la activitatea sistemică excesivă a TNF. Spre deosebire de TNFR membranari ai macrofagelor, pacienții septici care nu supraviețuiesc demonstrează o creștere semnificativă numai a sTNFR p55 comparativ cu pacienții care supraviețuiesc. Exprimarea TNFR asociată celulelor este un factor precoce de predicție a riscului și a rezultatului final în sepsisul uman, mai sigur decât sTNFR (Fig. 1-15).

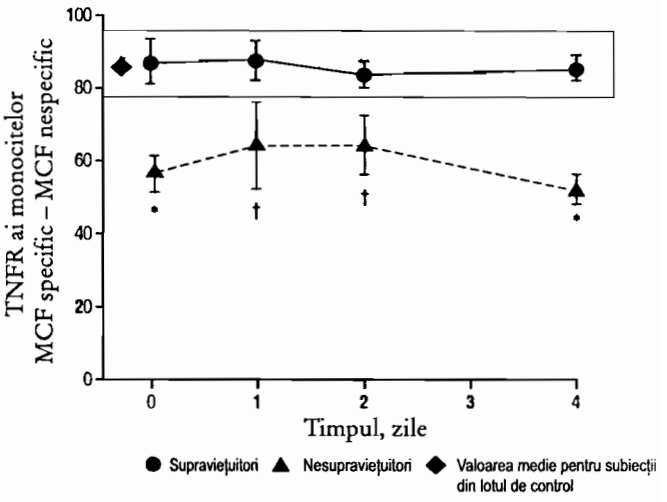


Fig. 1-15. Evoluția în timp a exprimării pe suprafața monocitelor (MCF, fluorescența medie de canal) a TNFR la pacienții cu sepsis sever care supraviețuiesc și la cei care nu supraviețuiesc. Regiunea întunecată reprezintă valoarea numărului de TNFR de pe suprafața monocitelor la subiecții normali din lotul de control. Observați că subiecții normali din lotul de control și supraviețuitorii prezintă o exprimare similară a TNFR. TNFR ai monocitelor par să fie factori siguri de predicție a supraviețuirii la pacienții cu sepsis sever. (După: *Calvano SE, van der Poll, et al: Monocyte tumor necrosis factor receptor levels as a predictor of risk in human sepsis. Arch surg 131: 434, 1996, cu permisiune).*

Interacţiunile dintre hormoni şi citokine

Cortizol/Glucorticoizi. Hipercortizolemia influențează în mod diferit numărul leucocitelor și exprimarea citokinelor într-un model temporal. La ființele umane sănătoase administrarea glucocorticoizilor imediat înainte sau concomitent cu infuzarea endotoxinei este capabilă de a diminua simptomele (de exemplu, febra, tahicardia), răspunsul catecolaminelor și răspunsul de fază acută, dar ea crește eliberarea de IL-10. Eliberarea crescută a IL-10 poate contribui la efectul antiinflamator acut al glucocorticoizilor. Hipercortizolemia, indusă prin administrarea glucocorticoidului timp de 6h sau mai mult înainte de infuzarea endotoxinei, nu diminuează răspunsurile care sunt observate după infuzarea numai a endotoxinei. Infuzarea de cortizol timp de mai mult de 12h înainte de infuzarea endotoxinei crește eliberarea de TNF și IL-6. Aceasta poate explica răspunsurile sistemice variate la infecție ale pacienților cu stare critică sau sever agresați, care prezintă hipercortizolemie asociată. Astfel de răspunsuri sunt influențate de evenimentele anterioare, care alterează constelația hormonală.

De asemenea, glucocorticoizii pot influența reglarea proliferării limfocitelor T sau moartea celulară programată, așa cum s-a demonstrat prin apoptoza limfocitelor T umane indusă de dexametazonă in vitro. Celulele T $CD8^+$ sunt mai sensibile la apoptoza indusă de glucocorticoid decât celulele $CD4^+$. Apoptoza limfocitelor T indusă de glucocorticoid necesită creșteri ale AMP_c intracelular. IL-2, IL-4 și IL-10 protejează aceste limfocite T față de apoptoza indusă de glucocorticoid.

Citokina proinflamatorie IL-1 și probabil TNF și IL-6 pot activa axa hipotalamus-hipofiză-suprarenală și induc eliberarea de CRH și ACTH, determinând creșterea nivelurilor de glucocorticoid circulant. La rândul lor, gluco-

corticoizii inhibă producția de TNF indusă de endotoxină la nivelul traducerii ARN_m.

De asemenea, dexametazona inhibă apoptoza neutrofilelor și prelungește responsivitatea lor funcțională. Aceasta poate avea efecte negative asupra pacientului, deoarece întârzierea îndepărtării lor din țesuturi poate perpetua efectele nocive ale neutrofilelor activate.

Catecolaminele. Catecolaminele inhibă producția de TNF-α a macrofagelor, indusă de endotoxine, in vitro și în sângele total uman ex vitro. La subiecții umani normali, preexpunerea pe termen scurt la adrenalină inhibă eficient producția de TNF indusă de endotoxină. Concomitent, această preexpunere pe termen scurt la adrenalină crește producția citokinei antiinflamatorii IL-10. Preexpunerea mai lungă, 24h, a avut un efect antiinflamator mai puțin pronunțat. Adrenalina endogenă sau administrată exogen, ca o componentă a tratamentului sepsisului, poate limita efectele proinflamatorii excesive ale rețelei de citokine în timpul fazei precoce a infecției sistemice.

Adrenalina diminuează scăderea, indusă de endotoxină, a exprimării TNFR pe monocitele umane in vivo, un efect care este mediat prin receptorii beta și dependent de AMP_c. Utilizarea catecolaminelor în tratament ar putea influența funcția celulelor imune.

ALȚI MEDIATORI AI RĂSPUNSULUI LA AGRESIUNE

Mediatorii celulelor endoteliale

Funcția celulelor endoteliale. Pe lângă modularea coagulării și a activităților vasomotorii, mediatorii elaborați de endoteliul vascular ca răspuns la agresiune sunt factori bine documentați, ce contribuie la procesul inflamator. Într-un mod paracrin, mediatorii locali precum TNF-α, IL-1, endotoxina, trombina, histamina și IFN-γ sunt capabili să stimuleze sau să activeze celulele endoteliale în timpul injuriei tisulare locale. Ca răspuns, celulele endoteliale eliberează câțiva mediatori, inclusiv IL-1, factorul de activare a plachetelor (PAF), prostaglandine (PGI_2 și PGE_2), GM-CSF, factori de creștere, endotelină, oxid nitric și cantități mici de tromboxan A_2 (T_xA_2). De asemenea, celulele endoteliale activate eliberează colagenaze capabile de autodigestia propriilor membrane bazale. Aceasta permite neovascularizația și remodelarea vasculară la locul injuriei, cu scopul de a facilita aportul adecvat de oxigen și transportul imunocitelor. Enzimele de conversie a angiotensinei (ACE) transformă angiotensina I în angiotensină II pe suprafața celulelor endoteliale, făcând din angiotensina II un factor reglator puternic al tonusului vascular. Mediatorii celulelor endoteliale pot modula funcția cardiovasculară și renală și pot influența axa hipotalamus-hipofiză-suprarenală (Fig. 1-16).

Celulele endoteliale activate stimulează propria exprimare a moleculelor receptor de adeziune ale leucocitelor, precum E-selectina (inițial denumită molecula-1 de adeziune endoteliu-leucocite, ELAM-1), P-selectina și molecule de adeziune intercelulară (ICAM-1, ICAM-2). Adeziunea leucocitelor și plachetelor la suprafața endotelială se produce precoce în cursul procesului inflamator derivat de la nivelul endoteliului. În celulele endoteliale din culturi, exprimarea bazală a E-selectinei în timpul inflamației necesită stimularea TNF-α și IL-1. La 1h după tratamentul cu oricare din aceste două citokine, se poate detecta activitatea ARN_m a E-selectinei. Exprimarea E-selectinei pe suprafețele celulelor endoteliale este maximă la 4-6h. Remiterea procesului inflamator este de asemenea caracterizată prin internalizarea acestor molecule de adeziune în celula endotelială.

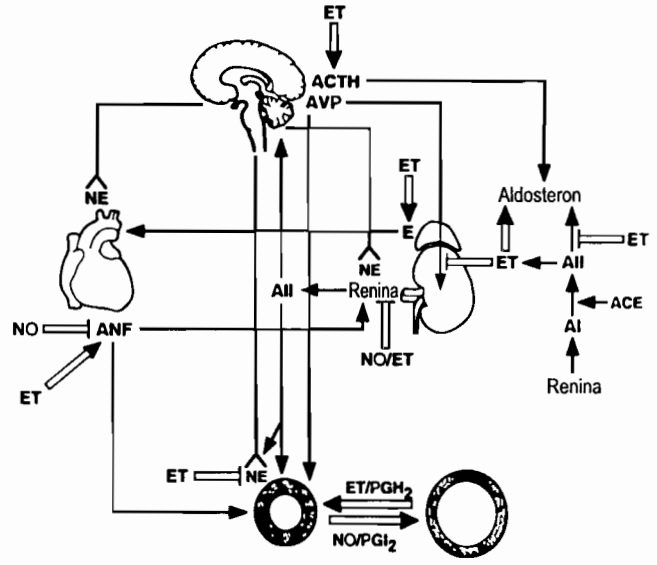


Fig. 1-16. Acțiunile endocrine ale mediatorilor derivați din endoteliu. Oxidul nitric (NO) și endotelina (ET) pot afecta diferiți reglatori endocrini ai sistemului cardiovascular, precum sistemul renină-angiotensină (A II), factorul atrial natriuretic (ANF), hipofiza și glandele suprarenale. ACE = enzima de conversie a angiotensinei; AVP = arginin-vasopresina; E = adrenalina; NE = noradrenalina; PGH_2 = prostaglandina H_2; PGI_2 = prostaciclina. (După: *Luscher TF: The endocrine endothelium, in Becker KL, et al (eds): Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, ed. a 2-a, Philadelphia, JB Lippincott 1996, cap. 174, cu permisiune).*

Adeziunea neutrofilelor la endoteliu în timpul agresiunii are implicații clinice importante pentru creșterea permeabilității vasculare și pasajul leucocitelor în țesuturile lezate. Acestea sunt importante în etiologia afecțiunilor precum injuria pulmonară acută și leziunile de ischemie-reperfuzie. Într-o stare lipsită de stres endoteliul posedă o capacitate redusă de a recunoaște și a lega leucocitele circulante. Leziunile locale și stimularea mediatorilor inflamației promovează marginalizarea PMN-urilor circulante către suprafețele endoteliale. Aceste PMN-uri marginalizate sunt deformabile și se deplasează de-a lungul suprafețelor endoteliale cu viteze mult reduse, fenomen denumit rostogolire. Rostogolirea reprezintă un proces de atașare și detașare tranzitorie dintre receptorii PMN-urilor și endoteliu. Dezvoltarea ulterioară a adeziunilor mai puternice cu receptorii, activarea PMN de către mediatorii endoteliali și eliberarea proteinazelor PMN-urilor la nivelul joncțiunilor endoteliale precedă migrarea PMN-urilor în afara compartimentului vascular, un proces denumit diapedeză. Deși necesare pentru inflamația tisulară locală și eradicarea microbilor, PMN-urile activate și eliberarea ulterioară a mediatorilor inflamatori și a metaboliților reactivi ai oxigenului sunt implicate în fenomenul de capilar neetanș, injuria pulmonară acută și leziunea postischemică (Fig. 1-17).

Eliberarea mediatorilor de către endoteliu și influența lor ulterioară asupra țesuturilor învecinate și a celor aflate la

distanță atribuie proprietăți endocrine celulelor endoteliale în timpul agresiunii. Capacitatea de a atrage leucocitele și de a produce mediatori inflamatori face din celulele endoteliale participanți importanți la răspunsul imun la agresiune.

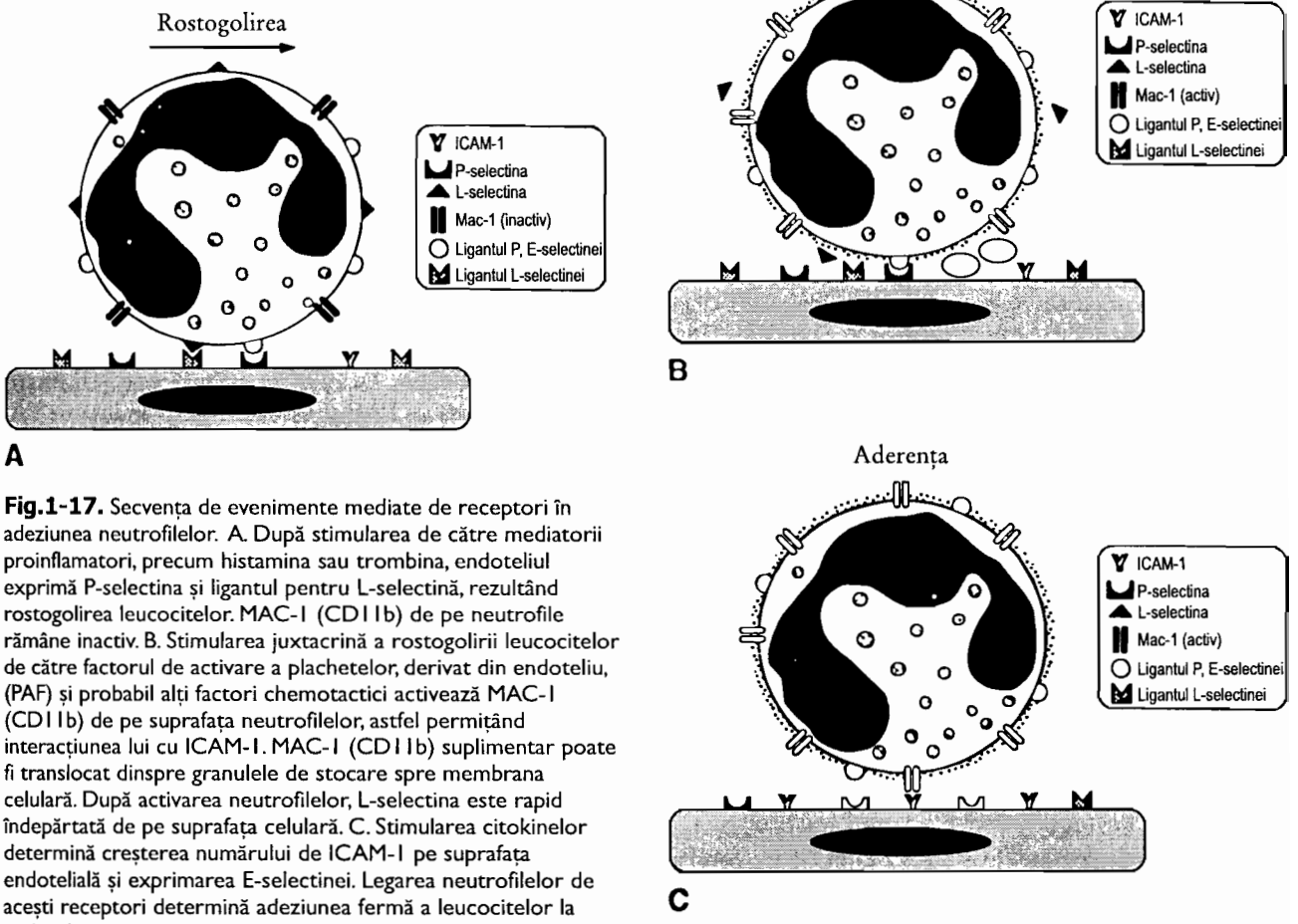


Fig.1-17. Secvența de evenimente mediate de receptori în adeziunea neutrofilelor. A. După stimularea de către mediatorii proinflamatori, precum histamina sau trombina, endoteliul exprimă P-selectina și ligantul pentru L-selectină, rezultând rostogolirea leucocitelor. MAC-1 (CD11b) de pe neutrofile rămâne inactiv. B. Stimularea juxtacrină a rostogolirii leucocitelor de către factorul de activare a plachetelor, derivat din endoteliu, (PAF) și probabil alți factori chemotactici activează MAC-1 (CD11b) de pe suprafața neutrofilelor, astfel permițând interacțiunea lui cu ICAM-1. MAC-1 (CD11b) suplimentar poate fi translocat dinspre granulele de stocare spre membrana celulară. După activarea neutrofilelor, L-selectina este rapid îndepărtată de pe suprafața celulară. C. Stimularea citokinelor determină creșterea numărului de ICAM-1 pe suprafața endotelială și exprimarea E-selectinei. Legarea neutrofilelor de acești receptori determină adeziunea fermă a leucocitelor la endoteliu și este o condiție necesară pentru diapedeza ulterioară. (După: *Kirschner RE, Fantini GA: Role of neutrophils, in Fantini GA (ed): Ischemia-Repertusion Injury of Skeletal Muscle, Austin, RG Landes, 1994, cap. 3, cu permisiune).*

Oxidul nitric derivat din endoteliu. Oxidul nitric sau factorul de relaxare derivat din endoteliu (EDNO sau EDRF) poate fi eliberat ca răspuns la stimularea acetilcolinei, hipoxie, endotoxină, leziune celulară sau stresul mecanic de forfecare indus de sângele circulant. Activitatea lui vasodilatatoare a fost demonstrată în arterele (conducte) mari și în vasele de rezistență ale majorității speciilor de mamifere, inclusiv ființele umane. Inducerea relaxării mușchiului neted vascular de către EDNO necesită activarea guanilat ciclazei solubile și o creștere a guanozin monofosfatului ciclic (GMP_c) din citosol în miocite. Albastrul de metil inhibă guanilat ciclaza, împiedică producția de GMP_c și inhibă relaxarea vasculară. De asemenea, GMP_c este prezent în plachete și poate fi activat de EDNO. Creșterea GMP_c în plachete este asociată cu scăderea adeziunii și agregării. EDNO induce vasodilatația și inactivarea plachetelor (Fig. 1-18). De asemenea, EDNO mediază sinteza proteinelor în hepatocite și transportul electronilor în mitocondriile hepatocitelor. Este o substanță ușor difuzabilă, cu un timp de semiviață de câteva secunde. EDNO se descompune spontan în nitrat și nitrit.

EDNO este format prin oxidarea l-argininei, un proces catalizat de sintetaza oxidului nitric (NO-sintetaza). Cofactorii activității NO-sintetazei includ calnodulina, calciul ionizat și NADPH. Pe lângă endoteliu, această activitate enzimatică este, de asemenea, prezentă în PMN, macrofage, celule renale, celule Kupffer și neuroni cerebeloși.

La nivelul vascularizației normale experimentele, care blochează activitatea EDNO, induc o stare de vasoconstricție care este ușor contracarată prin administrarea de l-arginină. Aceasta demonstrează că vascularizația se află într-o stare constantă de vasodilatație datorită eliberării bazale continue de EDNO. Inhibitorii endogeni ai EDNO au fost identificați ca fiind autoreglatori ai tonusului endotelial.

Creșterile EDNO în șocul septic și traumatism, determinate prin metaboliții săi nitrit și nitrat, sunt evidențiate în asociere cu rezistență vasculară sistemică scăzută și niveluri crescute de endotoxină.

Prostaciclina. Prostaciclina (PGI_2) este un vasodilatator important, derivat din endoteliu, sintetizat ca răspuns la stresul vascular de forfecare și hipoxie. Ea are funcții similare cu cele ale EDNO. Prostaciclina este derivată din acidul arahidonic și determină relaxare și inactivarea plachetelor prin creșterea AMP_c. A fost utilizată pentru a reduce hipertensiunea pulmonară, în special la pacienții pediatrici.

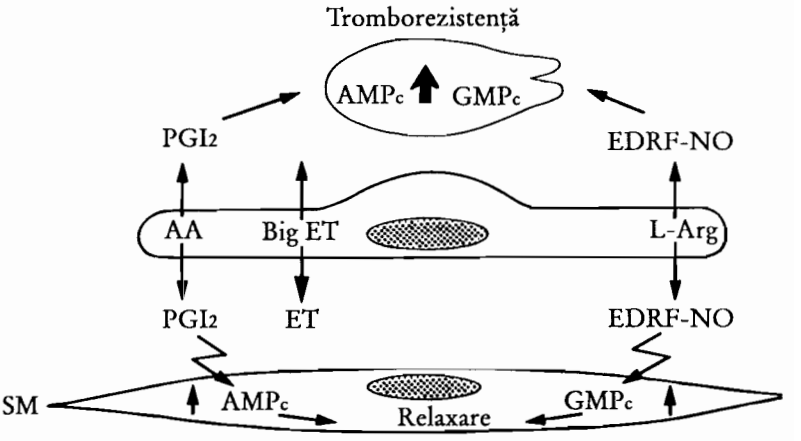


Fig. 1-18. Mediatorii celulelor endoteliale care comunică cu celulele musculare netede vasculare și plachetele adiacente. Prostaciclina (PGI_2) derivată din acidul arahidonic (AA) și factorul de relaxare – oxidul nitric derivat din endoteliu (EDRF-NO) provenit din l-arginină (l-arg) acționează sinergic prin activarea adenilat ciclazei și respectiv guanilat ciclazei, pentru a determina relaxarea SM și inhibarea agregării plachetare. Endotelina-1 (ET) este eliberată din precursorul ei „Big-ET" în mediul endotelial pentru a determina vasoconstricție. (După: *Anggard EE: The endothelium: The body's largest endocrine organ? J Endocrinol 127:373, 1990, cu permisiune).*

Endoteline. Endotelinele (ET) sunt elaborate de celulele endoteliale vasculare ca răspuns la agresiune, trombină, factorul-β de creștere transformat (TGF-β), IL-1, angiotensină II, arginin vasopresină, catecolamine și anoxie. Structural formată dintr-o moleculă precursoare cu 38 de aminoacizi, ET este un peptid cu 21 de aminoacizi, cu proprietăți vasoconstrictoare puternice. Dintre peptidele din această familie (ET-1, ET-2, ET-3) celulele endoteliale produc numai ET-1. ET-1 este cel mai activ biologic și mai puternic vasoconstrictor cunoscut, estimat a fi de 10 ori mai potent decât angiotensina II. Trei receptori pentru endotelină, cunoscuți ca ET_A, ET_B, ET_C, funcționează printr-un mecanism receptor cuplat cu proteina G. Receptorii ET_B sunt legați de formarea de EDNO și PGI_2, care reprezintă mecanisme de feedback negativ. Aceasta poate explica vasodilatația tranzitorie obținută prin administrarea de doze mici de ET-1 și necesitatea existenței EDNO și ET pentru a menține tonusul fiziologic al mușchilor netezi vasculari. Activitatea vasoconstrictoare a ET poate fi contracarată prin administrarea de acetilcolină, care stimulează producția de EDNO. Nivelurile serice crescute ale ET sunt corelate cu severitatea leziunii după traumatismul major, intervenții chirurgicale majore și în șocul cardiogen sau septic.

Factorul de activare a plachetelor. Alt produs derivat din endoteliu este PAF, un constituent fosfolipidic al membranelor celulare, care poate fi indus de TNF, IL-1, AVP și angiotensina II. Acest mediator inflamator puternic stimulează producția de T_XA_2 pe calea ciclooxigenazei și favorizează agregarea plachetară. De asemenea, T_XA_2 este un vasoconstrictor puternic. Experimental, PAF a crescut activitatea glucagonului și catecolaminelor. El poate induce hipotensiune, permeabilitate vasculară crescută, hemoconcentrație, hipertensiune pulmonară, bronhoconstricție, activitate deplină a PMN, chemotaxis/degranulare a eozinofilelor și trombocitopenie. El induce leucocitopenie prin marginalizarea leucocitelor. Administrarea antagoniștilor lui PAF în endotoxemia umană indusă experimental demonstrează diminuarea parțială a simptomelor precum mialgii și rigiditate, dar acești inhibitori sunt ineficienți în contracararea tulburărilor hemodinamice.

PAF alterează forma celulelor endoteliale, determinând contracția lor și creșterea permeabilității. În celulele endoteliale din culturi, contracția celulelor permite pasajul macromoleculelor, precum albumina, prin joncțiunile celulare. PAF este un factor chemotactic pentru aderența leucocitelor la peretele vascular și facilitează migrarea lor în afara compartimentului vascular. Discrepanța dintre permeabilitatea vasculară indusă de PAF și vasoconstricția indusă de PAF este cel mai probabil rezultatul tipurilor diferite de receptori și afinităților diferite constatate în diferite segmente vasculare. Alte celule care secretă PAF includ macrofage, PMN, bazofile, mastocite și eozinofile.

Peptidele atriale natriuretice. Peptidele atriale natriuretice (ANP) sunt peptide eliberate de sistemul nervos central și de endoteliul specializat din țesuturile atriale, ca răspuns la tensiunea parietală. ANP sunt inhibitori puternici ai secreției aldosteronului și împiedică reabsorbția sodiului. La șobolani, oxidul nitric derivat din endoteliul miocardic (EDNO) inhibă eliberarea ANP, în timp ce ET-1 este un secretagog puternic al ANP. Nu se cunoaște rolul ANP în răspunsul uman la agresiune.

Mediatori intracelulari

Proteinele de șoc termic. Pe lângă stimularea indusă de căldură, stimuli precum hipoxia, traumatismul, metalele grele, traumatismele locale și hemoragia induc producția de proteine intracelulare de șoc termic (HPS). Se presupune că aceste proteine protejează celulele față de efectele negative ale stresului traumatic. La nivel intracelular HSP au rol în asamblarea, dezasamblarea, stabilitatea și transportul proteinelor. Exemplul clasic de activitate al HSP este transportul intracelular al moleculelor steroidiene. Formarea HSP necesită inducția genei de către factorul de transcripție indus de șocul termic (HSF). Exprimarea genei se produce în paralel cu activitățile hormonale ale axei hipotalamus-hipofiză-suprarenală. Acest răspuns poate fi sensibil la ACTH și producția poate scădea cu vârsta. Deși HSP sunt efectori intracelulari importanți, semnificația lor în răspunsul uman la agresiune poate fi dedusă numai din date obținute pe animale.

Metaboliții reactivi ai oxigenului. Metaboliții reactivi ai oxigenului (ROM) sunt specii foarte reactive, cu viață scurtă, ale oxigenului molecular cu un electron nepereche pe orbita externă. Ei determină leziune tisulară prin peroxidarea acizilor grași nesaturați ai membranei celulare.

ROM sunt produși prin procese complexe care implică oxidarea anaerobă a glucozei, cuplată cu reducerea oxigenului la anionul superoxid. Anionul superoxid este un ROM potent, care poate fi metabolizat la alte specii reactive, precum peroxidul de hidrogen și radicalul hidroxil. Celulele nu sunt imune față de leziunile produse de propriii lor ROM,

dar sunt în general protejate prin scavengeri ai oxigenului, care includ glutationul și catalazele. În țesuturile ischemice mecanismele intracelulare ale producerii de ROM devin complet activate, dar sunt nefuncționale datorită absenței aportului de oxigen. După restabilirea fluxului sanguin și a aportului de oxigen, sunt produse cantități mari de ROM, care induc leziunile de reperfuzie.

Ca răspuns la un stimul, leucocitele activate sunt generatori potenți ai metaboliților reactivi ai oxigenului. De asemenea, ROM pot induce apoptoza. Studiile care utilizează limfocitele T au demonstrat un mecanism apoptotic major, mediat de depleția glutationului intracelular sau a scavenger-ilor ROM. Activarea receptorului proapoptotic Fas/CD95 este implicată în depleția GSH, rezultând acumularea intracelulară a ROM și moartea celulară. Repleția GSH în aceste celule poate contracara aceste efecte.

Alți mediatori inflamatori

Eicosanoizii. Mediatorii din clasa eicosanoizilor, care cuprinde prostaglandinele (PG), tromboxanii (T_x), leucotrienele (LT), acizii hidroxieicosatetraenoici (HETE) și lipoxinele (L_x), sunt produși de oxidare ai fosfolipidului membranar acid arahidonic (acid eicosatetraenoic). Ei sunt secretați teoretic de toate celulele nucleate, cu excepția limfocitelor. Sinteza acidului arahidonic din fosfolipide necesită activarea enzimatică a fosfolipazei A_2 (Fig. 1-19). Căile ciclooxigenazei și lipooxigenazei sunt două căi principale prin care acidul arahidonic este oxigenat. Majoritatea eicosanoizilor generați pe calea ciclooxigenazei primesc în denumirea lor indicele 2 (de exemplu, T_xA_2), în timp ce produșii căii lipooxigenazei primesc în denumire indicele 4 (de exemplu, LTE_4). Acești indici simbolizează numărul de legături duble de carbon prezente în catenele laterale. Produșii căii ciclooxigenazei includ toate prostaglandinele și tromboxanii. Formarea prostaciclinei (PGI_2) necesită activitatea enzimatică ulterioară a prostaciclin sintetazei, iar formarea T_xA_2 necesită activitatea tromboxan sintetazei. Calea lipooxigenazei generează leucotriene și HETE.

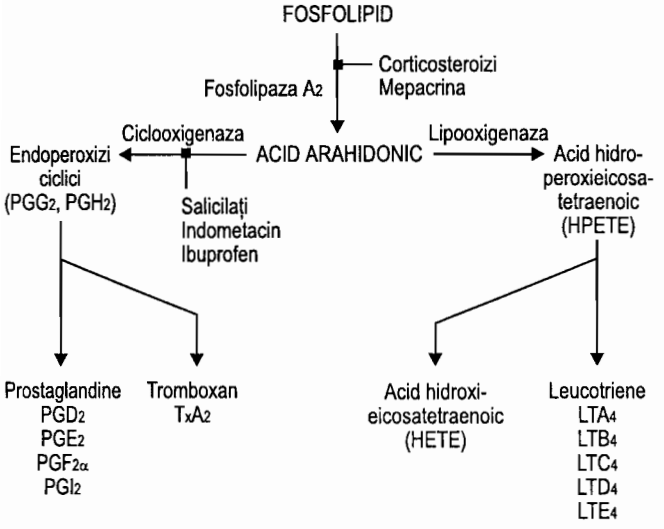


Fig. 1-19. Metabolismul acidului arahidonic. Corticosteroizii pot bloca transformarea fosfolipidelor în acid arahidonic. Salicilații pot inhiba sinteza prostaglandinelor. (După: *Robertson RP: Prostaglandins and other arachidonic acid metabolites, in Becker KL, et al (eds): Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, ed. a 2-a, Philadelphia, JB Lippincott 1996, cap. 170, cu permisiune).*

Activarea inițială a fosfolipazei A_2 poate fi realizată de compuși precum adrenalina, angiotensina II, bradikinina, histamina și trombina. Dimpotrivă, fosfolipaza A_2 poate fi inhibată de lipocortină, care este indusă de cortizol. De asemenea, sinteza prostaglandinelor și tromboxanilor este inhibată de medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene și salicilați, care sunt inhibitori ai ciclooxigenazei.

Eicosanoizii nu sunt stocați în celule, dar sunt sintetizați rapid după stimularea de către leziunile hipoxice și ischemice, leziunile tisulare directe, endotoxină, noradrenalină, AVP, angiotensină II, bradikinină, serotonină, acetilcolină și histamină. Mulți dintre acești stimuli induc, de asemenea, o a doua enzimă ciclooxigenază, cunoscută drept COX-2, care crește producția metaboliților acidului arahidonic. Activitatea COX-2 poate fi inhibată de glucocorticoizi, care asigură o inhibare specifică a metaboliților ciclooxigenazei, spre deosebire de lipocortină, care inhibă producția metaboliților acidului arahidonic. Produșii metabolismului acidului arahidonic prezintă din punct de vedere funcțional specificitate celulară/tisulară. Endoteliul vascular sintetizează în principal PGI2, care determină vasodilatație și inactivarea plachetelor. Tromboxan sintetaza transformă prostaglandinele plachetare în T_xA_2, un vasoconstrictor și agregant plachetar puternic. Macrofagele sunt capabile să sintetizeze produșii ciclooxigenazei și lipooxigenazei.

Mesagerii secunzi mediază o mare parte din activitatea eicosanoizilor. De exemplu, compușii PGE, similar cu ACTH, TSH și LH, inhibă activitatea AVP și lipoliza stimulată hormonal, prin activarea activității adenilat ciclazei și generarea de AMP_c intracelular. Tromboxanul și leucotrienele au efecte opuse față de PGE, prin creșterea calciului liber intracelular pe calea fosfatidilinozitolului.

Eicosanoizii au la nivel sistemic efecte diverse asupra funcției endocrine și imune, neurotransmisiei și reglării vasomotorii (Tabelul 1-7). Eicosanoizii sunt componente principale ale răspunsului inflamator în țesutul lezat, caracterizat prin permeabilitate vasculară, migrarea leucocitelor și vasodilatație. Efectele lor negative reunite sunt implicate în injuria pulmonară acută, pancreatită și insuficiență renală. Leucotrienele sunt produse de celulele pulmonare, celulele țesutului conjunctiv, mușchiului neted, macrofage și mastocite, care mediază reacțiile caracteristice anafilaxiei. Leucotrienele sunt de 1000 de ori mai potente decât histaminele în promovarea fenomenului de capilar neetanș. De asemenea, ele sunt promotori eficienți ai aderenței leucocitelor, activării neutrofilelor, bronhoconstricției și vasoconstricției. Rolul lipoxinelor nu este bine înțeles, dar se crede că ele induc activarea neutrofilelor, producția de superoxizi și degranularea.

Efectele metabolice ale eicosanoizilor sunt bine cunoscute. În reglarea glucozei, produșii căii ciclooxigenazei inhibă eliberarea de insulină de către celulele pancreatice beta, în timp ce produșii căii lipooxigenazei stimulează activitatea celulelor beta. De asemenea, hepatocitele exprimă receptori specifici pentru PGE_2 care, atunci când sunt activați, inhibă gluconeogeneza. PGE_2 inhibă lipoliza stimulată hormonal.

Eicosanoizii modulează răspunsul imun în multiple moduri. Cantități mici de PGE_2 supresează proliferarea limfocitelor T umane, indusă de mitogeni, un efect mediat prin inhibarea producției de IL-2. Amplificarea activării limfocitelor de către mitogeni poate fi realizată prin administrarea de indometacin, un inhibitor al PGE_2. În tim-

Tabelul 1-7
Acțiunile sistemice stimulatoare și inhibitoare ale eicosanoizilor

Organ/Funcție	*Stimulator*	*Inhibitor*
Pancreas		
Secreția de insulină stimulată de glucoză	12-HPETE	PGE_2
Secreția de glucagon	PGD_2, PGE_2	
Ficat		
Producția de glucoză stimulată de glucagon	PGE_2	
Țesut adipos		
Lipoliza stimulată hormonal	PGE_2	
Os		
Resorbție	PGE_2, PGE-m, 6-K-PGE_1, $PGF_{1\alpha}$, PGI_2	
Hipofiză		
Prolactină	PGE_1	
LH	PGE_1, PGE_2, 5-HETE	
TSH	PGA_1, PGB_1, PGE_1, $PGE_{1\alpha}$	
GH	PGE_1	
Paratiroidă		
PTH	PGE_2	$PGF_{2\alpha}$
Pulmonar		
Bronhoconstricție	$PGF_{2\alpha}$, T_XA_2, LTC_4, LTD_4, LTE_4	PGE_2
Renal		
Secreția stimulată de renină	PGE_2, PGI_2	
Gastrointestinal		
Efect citoprotector	PGE_2	
Răspuns imun		
Supresia activității limfocitelor	PGE_2	
Hematologic		
Agregarea plachetară	T_XA_2	PGI_2

SURSĂ: Modificat după Robertson RP: Prostaglandins and other arachidonic acid metabolites, in Becker KL, et al (eds): *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*, ed. a 2-a, Philadelphia, JB Lippincott 1996, cap. 170, cu permisiune.

pul fagocitozei, PMN eliberează eicosanoizi, precum LTB_4, cu rol de factori chemotactici pentru alte leucocite. PGE_2 și LTD_4 sunt, în mod obișnuit, prezente la nivelul situsurilor lezate și se consideră că au o influență directă asupra răspunsului inflamator.

Sistemul kalikreină-kinină. Bradikininele sunt vasoconstrictori puternici produși prin degradarea kininogenului de către proteaza serică kalikreină. Kalikreina există în sânge și țesuturi sub formă de prekalikreină inactivă și este activată de variați factori chimici și fizici. Dintre aceștia sunt: factorul Hageman, tripsina, plasmina, factorul XI, suprafețele de sticlă, kaolinul și colagenul. Kininele sunt rapid metabolizate de kinaza I și II. Kinaza I degradează anafilatoxinele $C3_a$, $C4_a$ și $C5_a$. Kinaza II este identică cu enzima de conversie a angiotensinei. Utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitori ACE) în controlul hipertensiunii poate avea parțial rolul de a bloca degradarea kininei la unii pacienți și de a crește efectele negative induse de kinine asupra arborelui bronșic.

Kininele cresc permeabilitatea capilară și edemul tisular, provoacă durere și cresc bronhoconstricția. De asemenea, ele cresc vasodilatația renală și, în consecință, reduc fluxul sanguin renal. Rezultă creșterea formării reninei, care activează retenția de sodiu și apă prin sistemul renină-angiotensină.

Eliberarea bradikininei este stimulată de leziunile hipoxice și ischemice. Creșterea activității kalikreinei și a nivelurilor de bradikinină a fost detectată după hemoragie, sepsis, endotoxemie și leziune tisulară. Aceste observații se corelează pozitiv cu amploarea leziunii și cu mortalitatea. Studiile clinice care utilizează antagoniști ai bradikininei în încercarea de a reduce sechelele nocive ale șocului septic au demonstrat numai o contracarare modestă a sepsisului cu gram negativi și nici o îmbunătățire globală a supraviețuirii. Metabolic, kininele cresc clearance-ul glucozei prin inhibarea gluconeogenezei. De asemenea, infuzarea bradikininei poate crește retenția de azot.

Serotonina. Neurotransmițătorul serotonină (5-hidroxitriptamină, 5-HT) este un derivat al triptofanului, care se găsește în celulele enterocromafine ale intestinului și în plachete. Pacienții cu tumori carcinoide ale intestinului subțire secretă deseori cantități excesive de 5-HT. Acest neurotransmițător stimulează vasoconstricția, bronhoconstricția și agregarea plachetară. De asemenea, el este capabil să acționeze ca un cronotrop și inotrop miocardic. Deși el este eliberat la locul injuriei, rolul său în răspunsul la agresiune este neclar.

Histamina. Histamina este derivată din histidină și stocată în neuroni, tegument, mucoasă gastrică, mastocite, bazofile și plachete. Eliberarea ei este activată de nivelurile crescute de calciu. Există două tipuri de receptori pentru legarea histaminei. Legarea H_1 mediază creșterea preluării precursorului histaminei, l-histidina, și stimulează bronhoconstricția, motilitatea intestinală și contractilitatea miocar-

dică. Legarea H_2 inhibă eliberarea histaminei. Activarea receptorilor H_1 și H_2 induce vasodilatație și creșterea permeabilității vasculare.

Administrarea histaminei determină hipotensiune, staznarea periferică a sângelui, creșterea permeabilității capilare, scăderea întoarcerii venoase și insuficiență miocardică. Histamina este eliberată în șocul hemoragic, traumatism, injurie termică, endotoxemie și sepsis. Nivelurile de histamină sunt corelate cu mortalitatea prin șoc septic.

RĂSPUNSUL METABOLIC LA AGRESIUNE

Descrierea răspunsurilor biochimice umane la agresiune și clasificarea acestor răspunsuri într-o fază de reflux și o fază flux de către Cuthbertson și alții furnizează un model util prin care poate fi caracterizat răspunsul metabolic la agresiune (Fig. 1-20). Faza de reflux reprezintă perioada cuprinsă între primele momente și ore după agresiune, deseori asociată cu instabilitate hemodinamică sau scăderea volumului sanguin circulant efectiv. Consecințele metabolice ale acestei faze sunt mai puțin studiate, dar sunt, în general, asociate cu scăderea consumului energetic total al organismului și pierderi urinare de azot. Faza de reflux este caracterizată printr-o amplificare precoce a apariției hormonilor neuroendocrini, incluzând catecolamine și cortizol. Se cunosc mai puține despre răspunsul mediatorilor microendocrini. Este dificil să analizăm răspunsul mediatorilor celulelor imune, generat în timpul fazei de reflux, separat de cel care apare ca răspuns la reechilibrarea lichidiană sau volemică, și de reperfuzia și reoxigenarea tisulară rezultată, care inițiază debutul fazei flux.

Cu excepția majorității agresiunilor minore, faza flux este inaugurată de mecanisme compensatoare, rezultate din repleția volemică și oprirea factorilor inițiali agresori. Răspunsul metabolic asociat fazei flux are rolul de a direcționa energia și substratele proteice astfel încât să se conserve funcția organelor critice și să se repare țesuturile lezate. Aceasta include o creștere a consumului de oxigen a întregului organism și a ratei metabolice, amplificarea căilor enzimatice critice pentru substratele rapid oxidabile, precum glucoza, și stimularea funcțiilor sistemului imun, necesare pentru repararea distrucției tisulare și protecția împotriva distrugerilor suplimentare ale barierelor epiteliale. Se produce o rearanjare a priorităților în procesarea substratelor pentru a susține producția reactanților de fază acută, proteinelor imunoreactive și a factorilor de coagulare. Prioritatea biologică a vindecării plăgilor este, de asemenea, stabilită la începutul fazei flux.

Răspunsul metabolic la inaniție

O comparație între fiziologia metabolică din agresiune și cea din inaniția fără stres este utilă pentru evaluarea amplorii relative a alterării fiziologiei în aceste condiții, care variază foarte mult. Factori precum starea generală anterioară de sănătate, vârsta și masa țesuturilor moi influențează, de asemenea, ratele absolute ale turnover-ului substratelor după inaniție și agresiune.

Metabolismul substratelor. Un adult sănătos cu greutate corporală de 70kg consumă 1700-1800 kcal/zi de energie, obținută din surse lipidice, proteice și glucidice (Fig. 1-21). Celulele care depind obligatoriu de glicoliză, precum neuronii, leucocitele și eritrocitele, necesită 180g de glucoză în 24h pentru nevoile energetice bazale. În timpul inaniției acute, glucoza este obținută din rezervele existente, care includ aproximativ 75g de glucoză stocată ca glicogen hepatic. Mușchiul scheletic nu poate elibera direct glucoza liberă, deoarece el nu posedă glucozo-6-fosfataza necesară pentru eliberarea glucozei libere. Scăderea glucozei circulante în timpul inaniției prelungite servește ca un stimul principal pentru eliberarea de hormoni, care modulează gluconeogeneza și substituția substratelor pentru acele țesuturi care necesită glucoză ca substrat energetic. Concentrația glucozei scade în câteva ore după începerea postului, în asociere cu scăderea eliberării de insulină și creșteri susținute ale glucagonului circulant și creșteri mai tranzitorii ale GH, catecolaminelor, AVP și angiotensinei II. Glucagonul și adrenalina cresc AMP_c pentru a promova glicogenoliza, iar cortizolul

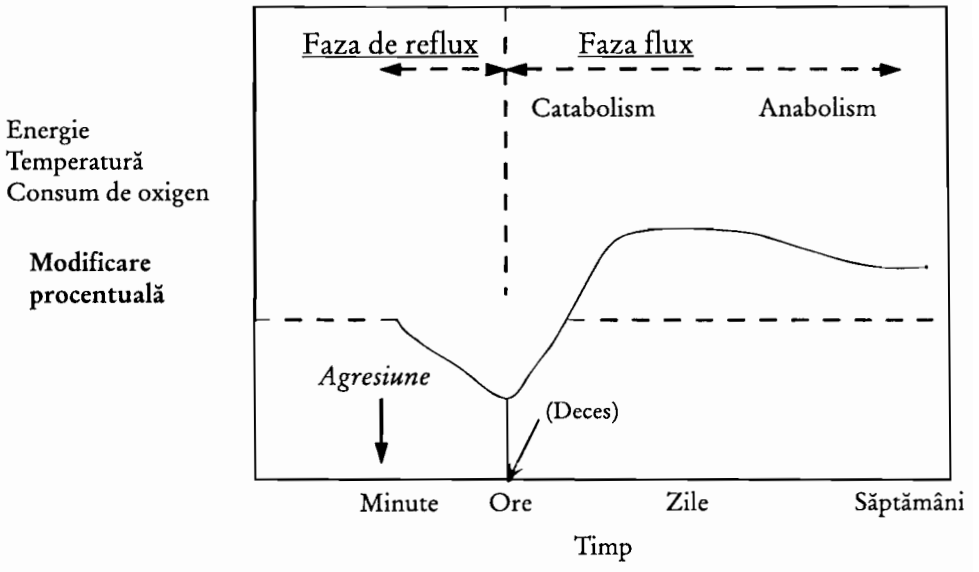


Fig. 1-20. Fazele reflux și flux ale răspunsului la agresiune așa cum sunt descrise de Cuthbertson și ulterior modificate de Moore. Faza de reflux este o consecință acută a agresiunii și este asociată cu scăderea consumului energetic de repaus. În agresiunea severă, în absența suportului intervențional introdus la timp pacientul va deceda curând. Faza flux este perioada de recuperare caracterizată prin creșterea ratei metabolice, gluconeogeneză, restabilirea volumului sanguin, generarea reactanților răspunsului de fază acută și a proteinelor intracelulare de șoc termic. Acest sistem compensator se poate finaliza într-o stare anabolică asociată cu scăderi relative ale consumurilor energetice și amplificarea reparării tisulare. (Modificat după: *Moore FD: Metabolic Care of the Surgical Patient. Philadelphia, WB Saunders 1959, cu permisiune).*

și glucagonul favorizează gluconeogeneza. Acțiunile noradrenalinei, AVP și angiotensinei II sunt mediate prin semnalele intracelulare ale fosfatidilinozitolului și calciului, pentru a promova glicogenoliza. Cortizolul și adrenalina limitează utilizarea piruvatului. Efectul acestor acțiuni constă într-o creștere a producției de glucoză.

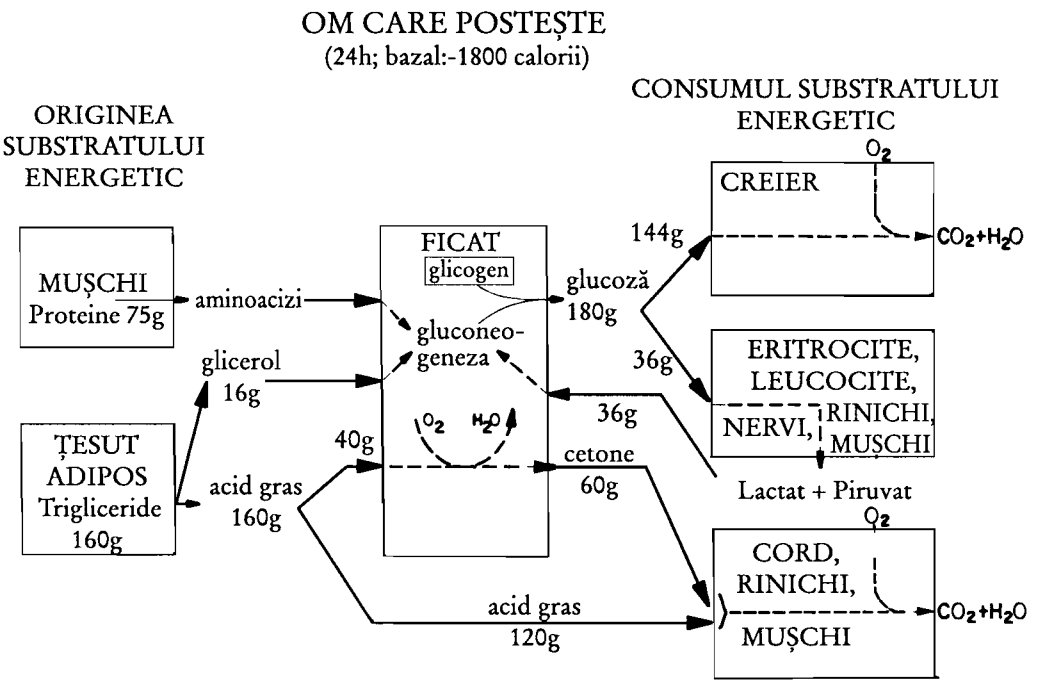


Fig. 1-21. Schema utilizării substratelor energetice la un om normal care postește. Cele două surse principale sunt proteinele musculare și țesutul adipos. Creierul oxidează complet glucoza. Glicoliza poate fi aerobă sau anaerobă, producând lactat și piruvat. Lactatul și piruvatul pot fi reciclate în ficat pentru a forma glucoză *(ciclul Cori)*. Restul organismului utilizează acizi grași și cetone ca substraturi energetice. *(Adaptat după: Cahill GF Jr: Starvation in man. N Engl J Med 282:668, 1970, cu permisiune).*

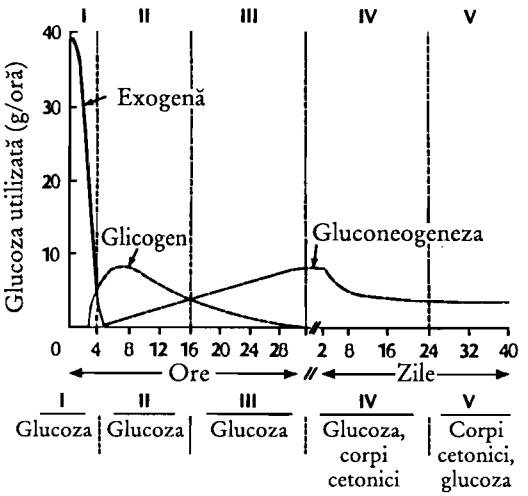


Fig. 1-22. Cele cinci faze ale homeostaziei glucozei. Acest grafic reprezintă originea glucozei sanguine la un bărbat de 70kg care ingeră 100g de glucoză și apoi postește 40 de zile. Faza I este faza absorbtivă, în care 100g de glucoză intră în circulație prin absorbția intestinală. Faza II este faza postabsorbtivă, în care glucoza este stocată sub formă de glicogen ca răspuns la secreția crescută de insulină și secreția scăzută de glucagon. Faza III reprezintă inanița precoce, în care scăderea glucozei sanguine duce la o scădere a secreției de insulină și o creștere a secreției de glucagon și catecolamine. Aceasta din urmă determină o creștere a gluconeogenezei și glicogenolizei. Faza IV este inanița intermediară, în care rezervele hepatice de glicogen au fost consumate și singura sursă de glucoză este gluconeogeneza. Faza V reprezintă inanița prelungită, în care corpii cetonici devin principalele substrate energetice, astfel rezultând o scădere a gluconeogenezei. (După: *Ruderman NB: Muscle amino acid metabolism and gluconeogenesis. Annu Rev Med 26:245, 1975, cu permisiune).*

Producția susținută de glucoză depinde de furnizarea de aminoacizi, glicerol și acizi grași către ficat (Figurile 1-22 și 1-23). Precursorii gluconeogenici principali, utilizați de ficat și într-o mai mică măsură de rinichi pentru gluconeogeneză, sunt lactatul, glicerolul și aminoacizii, precum alanina și glutamina. Mușchiul scheletic eliberează lactat prin degradarea rezervelor endogene de glicogen și prin glicoliza glucozei transportate. De asemenea, lactatul este eliberat de eritrocite și leucocite după glicoliza aerobă și eliberarea lactatului nou format în circulație. Acest lactat este transformat din nou în glucoză în ficat prin ciclul Cori (Fig. 1-24).

Cantitatea de glucoză obținută din lactatul produs de mușchiul scheletic nu este suficientă pentru a menține homeostazia glucozei. În consecință, aproximativ 75g de proteine trebuie să fie degradate zilnic în timpul postului și inaniției pentru a furniza aminoacizii gluconeogenici către ficat. Proteoliza, care este determinată în principal de scăderea insulinei și creșterea cortizolului, este asociată cu o creștere a excreției urinare de azot de la valorile normale de 6-8 g/zi la aproximativ 8-11 g în primele 5 zile de post. Proteinele mobilizate în timpul inaniției sunt obținute în principal din mușchiul scheletic, dar are loc și pierderea de proteine din alte organe.

Cantitatea crescută de azot aminat, care rezultă din deaminarea aminoacizilor pentru gluconeogeneză, crește excreția urinară de amoniu. Excreția renală a ionului amoniu devine principala cale de eliminare a azotului α-amino în timpul inaniției, deoarece enzimele hepatice normal active sunt diminuate. Gluconeogeneza renală crește prin metabolizarea glutaminei și glutamatului. Prin activitatea rinichiului se poate explica până la 45% din producția de glucoză în timpul inaniției tardive.

După aproximativ 5 zile, rata proteolizei în întreg organismul diminuează până la un nivel de 15-20 g/zi, iar

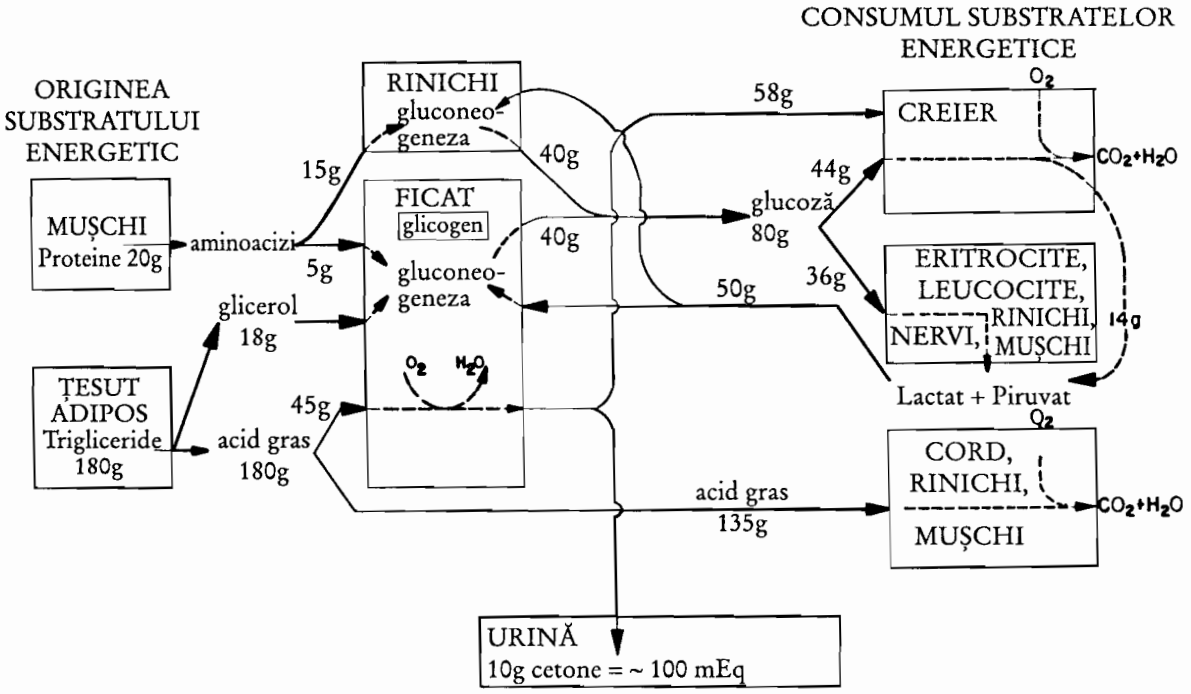


Fig. 1-23. Schema metabolismului substratelor energetice după o inaniție prelungită timp de 5-6 săptămâni. Sursele hepatice de glicogen sunt consumate până în acest moment și există o utilizare diminuată a proteinelor musculare. Creierul utilizează cetone, iar gluconeogeneza din aminoacizi are loc într-o proporție mai mare în rinichi. (Adaptat după: *Cahill GF Jr: Starvation in man. N Engl J Med 282:668, 1970, cu permisiune).*

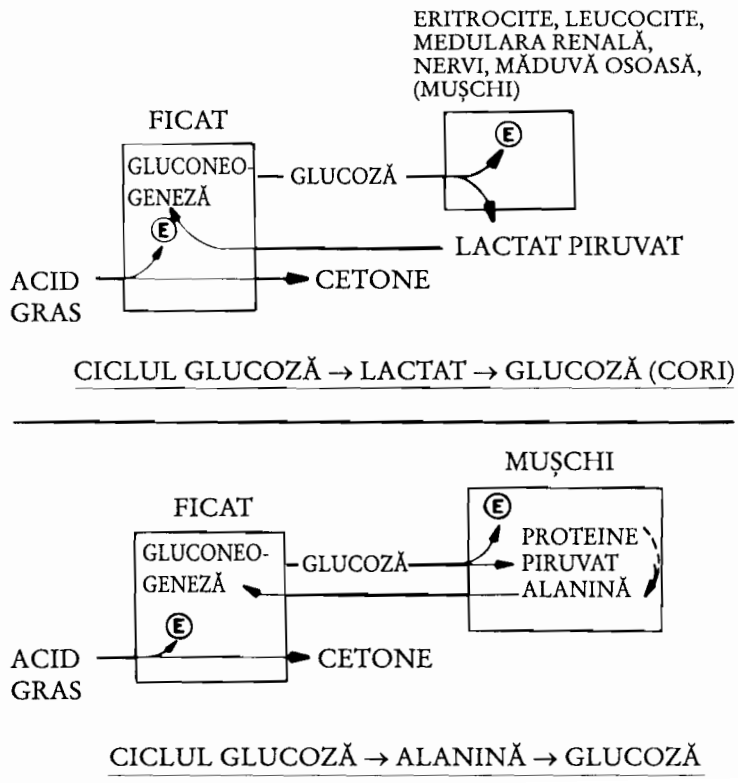


Fig. 1-24. Ciclul Cori (sus) asigură transferul energiei dinspre ficat spre periferie. Glucoza furnizează energie pentru periferie prin glicoliză anaerobă sau aerobă, formând lactat și piruvat. Ultimele molecule sunt apoi reciclate prin ficat pentru a forma glucoză, utilizând energia obținută din metabolismul acizilor grași. În ciclul transformării glucozei în alanină (jos), descris de Feling și colegii, glucoza este metabolizată până la piruvat în mușchi; piruvatul este apoi transformat în alanină, care este apoi transportată spre ficat, unde este reciclată în glucoză. „E" încercuit reprezintă sursa de energie.

excreția urinară de azot se stabilizează la 2-5 g/zi timp de câteva săptămâni. Această scădere a proteolizei are loc pe măsură ce sistemul nervos și alte țesuturi, care utilizau înainte glucoza, se adaptează la oxidarea cetonelor ca sursă principală de energie. În timpul inaniției, sistemele de transport din bariera hematoencefalică cresc rata transportului corpilor cetonici, iar metabolizarea corpilor cetonici de către creier crește. În consecință, cantitatea de proteine necesară pentru gluconeogeneză este semnificativ redusă (vezi Fig. 1-23). O scădere a factorilor de creștere anabolici, precum IGF-1 (înainte denumit somatomedina C), este, de asemenea, observată în timpul primelor câteva zile de post (Fig. 1-25). Scăderea acestui factor și a proteinelor lui de legare asociate diminuează un semnal important pentru transportul transcelular al aminoacizilor. De asemenea, sinteza tisulară de proteine scade corespunzător cu proteoliza redusă.

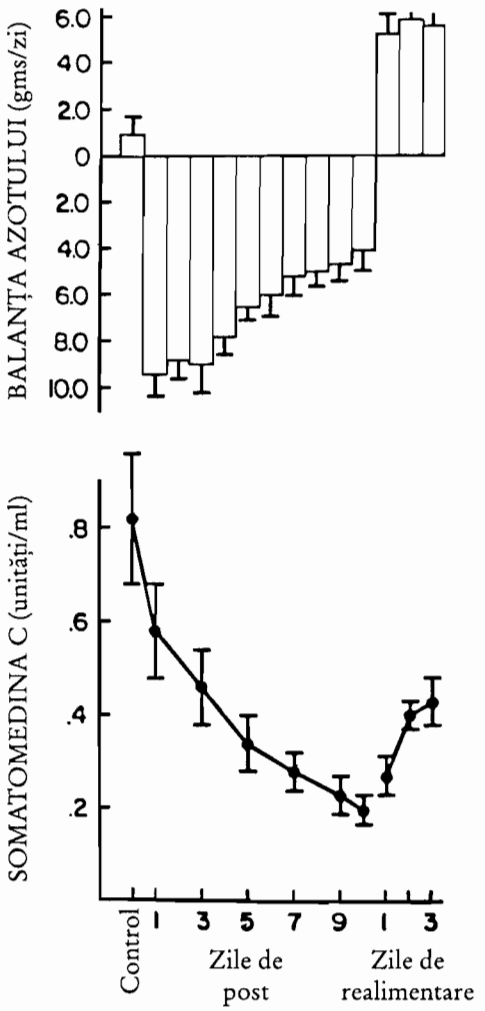


Fig. 1-25. Balanța azotului și concentrațiile plasmatice imunoreactive ale somatomedinei C (factor-1 de creștere asemănător insulinei) în timpul postului și realimentării la șapte adulți cu obezitate ușoară. Balanța azotului (panoul superior) a fost determinată ca aportul de azot minus azotul urinar ureic zilnic plus 2 g de azot (s-a estimat că 2 g de azot se pierd prin scaun, tegumente și azotul urinar nonureic). Valorile medii (±SEM) ale balanței azotului sunt redate în panoul superior, iar valorile medii (±SEM) ale somatomedinei C (sau IGF-1) sunt redate în panoul inferior. Proba de control zilnic reprezintă valorile medii pentru toți subiecții în decursul a trei zile consecutive de control. (După: *Clemmons DR, Klibanski A, et al: Reduction of plasma immunoreactive somatomedin C during fasting in humans. J Clin Endocrinol Metab 53:1247, 1981).*

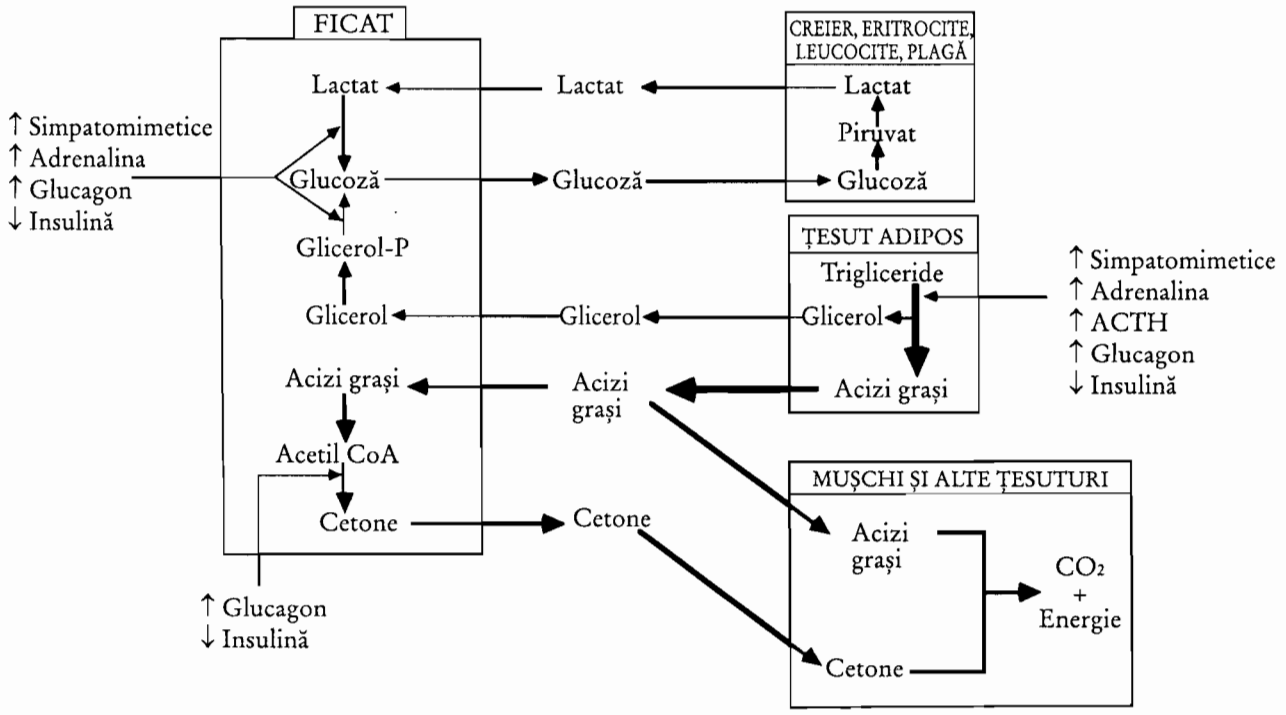


Fig. 1-26. Mobilizarea acizilor grași din țesutul adipos în timpul inaniției furnizează acizi grași ca sursă de energie pentru diferite țesuturi. În plus, acizii grași prezentați ficatului pot fi transformați în corpi cetonici pentru utilizarea de către întreg organismul, iar glicerolul eliberat în timpul degradării trigliceridelor poate fi utilizat de ficat pentru gluconeogeneză. Hormonii principali care stimulează lipoliza sunt catecolaminele, iar pentru cetogeneză, glucagonul.

Nevoile energetice pentru gluconeogeneză și funcția bazală enzimatică și musculară, precum transmiterea nervoasă și contracția cardiacă, pot fi satisfăcute prin mobilizarea a aproximativ 600 g de trigliceride din țesutul adipos sub formă de acizi grași liberi și glicerol la un subiect de 70 kg în repaus, care postește (Fig. 1-26). Eliberarea acizilor grași liberi este stimulată de o scădere a concentrației serice de insulină. Creșterea glucagonului poate participa la această alterare, la fel ca și catecolaminele. Acizii grași liberi și corpii cetonici generați de ficat sunt utilizați ca sursă de energie de țesuturi precum cordul, rinichiul, mușchiul și ficatul. Rezervele lipidice furnizează până la 40% din cheltuielile calorice în timpul inaniției.

Oxidarea lipidelor în timpul inaniției diminuează necesarul absolut de glucoză pentru a susține consumul energetic tisular și al organismului. Utilizarea acizilor grași se produce cu o rată care este proporțională cu concentrația serică de acizi grași. Corpii cetonici economisesc glucoza prin inhibarea piruvat dehidrogenazei în majoritatea țesuturilor. Utilizarea lipidelor ca sursă principală de energie scade cantitatea de glicoliză necesară, care diminuează necesarul de gluconeogeneză și degradarea proteinelor.

După ce răspunsul hormonal neuroendocrin inițial, obligatoriu, la stres se remite, consumul energetic al întregului organism, de asemenea, scade în timpul postului prelungit. Această scădere a consumului energetic de repaus este o consecință a activității scăzute a sistemului nervos simpatic și a activității reduse a mușchilor scheletici. Reducerea producției de enzime secretorii și a nevoilor metabolice intestinale contribuie la această ajustare.

Metabolismul după agresiune

Consecințele metabolice ale agresiunii diferă fundamental de cele ale inaniției pure. Modificări bine definite ale nivelurilor hormonale și ale substratelor asociate însoțesc agresiunea. Aceste modificări pot reflecta gradul leziunii subiacente (Fig. 1-27). Cahill a propus o schemă utilă a modificărilor concomitente ale fluxului de substrate între organe (Fig. 1-28). Activitățile susținute ale hormonilor macroendocrini împreună cu activitatea celulelor imune furnizează semnalele care diferențiază metabolismul din agresiune de inaniția fără stres.

Balanța energetică. O agresiune, chiar puțin mai mare decât cea mai neînsemnată, este asociată cu o creștere a cheltuielilor energetice și o creștere a consumului de oxigen, care variază direct proporțional cu severitatea agresiunii (Fig. 1-29) sau cu aria suprafeței arse (Fig. 1-30). La pacienții agresați se observă deseori o relație liniară între masa celulară a organismului și consumul energetic de repaus. Creșterea consumului energetic, observată după agresiune, este determinată inițial de activitatea crescută a sistemului nervos simpatic și de creșterea concentrațiilor de catecolamine circulante. Creșterea consumului energetic poate fi reprodusă prin administrarea de catecolamine la subiecții sănătoși. Dimpotrivă, excesul de glucocorticoizi nu crește semnificativ consumul energetic. Mecanismul acestui efect al catecolaminelor poate fi legat de influențele asupra permeabilității membranelor celulare pentru sodiu și de energia necesară pentru acțiunea pompei ionice pentru a menține concentrațiile normale transmembranare. Această influență este observată în timpul interactivității endotoxină/citokine, în care sunt ușor observate scăderi ale potențialului transmembranar

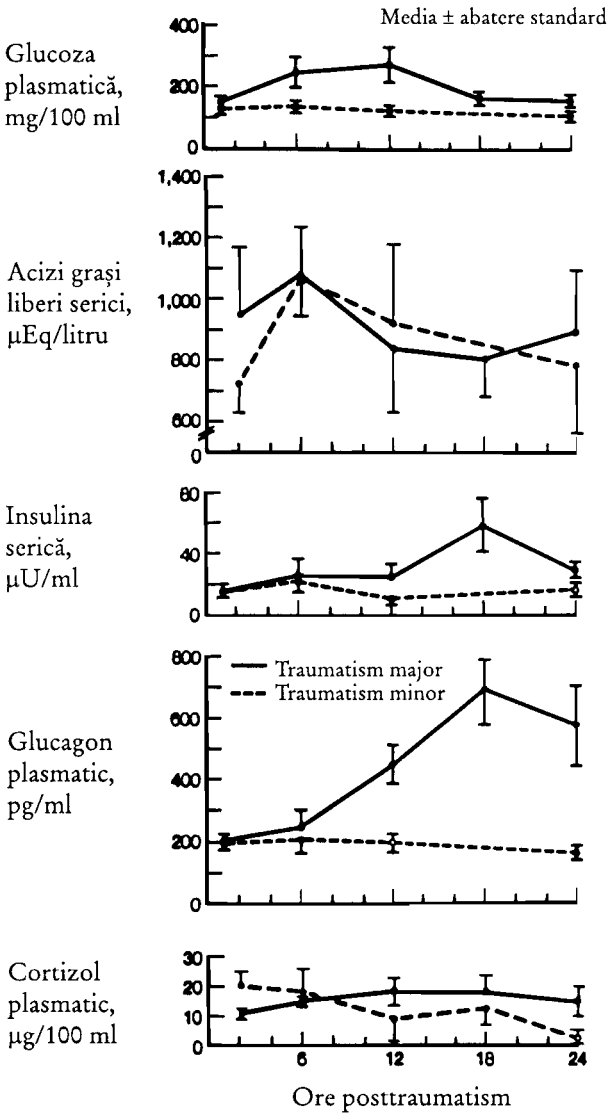


Fig. 1-27. Concentrațiile plasmatice ale insulinei, glucagonului, cortizolului, glucozei și acizilor grași liberi la șapte pacienți cu traumatisme majore și la șapte pacienți cu traumatisme minore, observați timp de 24h. Cele mai semnificative constatări sunt o creștere precoce a glucozei plasmatice în asociere cu o concentrație scăzută - normală a insulinei și o concentrație normală, dar progresiv crescândă de glucagon, care atinge de 3 ori valoarea normală în 18h. (După: *Meguid MM, Brennan MF, et al: Hormone-substrate interrelationships following trauma. Arch Surg 109:776, 1974, cu permisiune).*

muscular de repaus. În aceste condiții, creșterea catecolaminelor circulante se produce cu restabilirea potențialului membranar și înainte de a avea loc modificări ale consumului energetic. Young a estimat că astfel de activități de transport și ale pompelor ionice celulare pot explica peste 40% din consumul energetic total al organismului.

Metabolismul lipidelor. Acizii grași liberi sunt o sursă principală de energie după agresiune. Lipoliza este amplificată de creșterile imediate ale nivelurilor de ACTH, cortizol, catecolamine, glucagon și hormoni de creștere, scăderea nivelului de insulină și creșterea activității sistemului nervos simpatic. Catecolaminele sunt stimulul principal al lipazei hormon-sensibile. Sistemul nervos simpatic și catecolaminele circulante sunt importante în răspunsul lipolitic la stres. Investigațiile mecanismului lipolizei post-

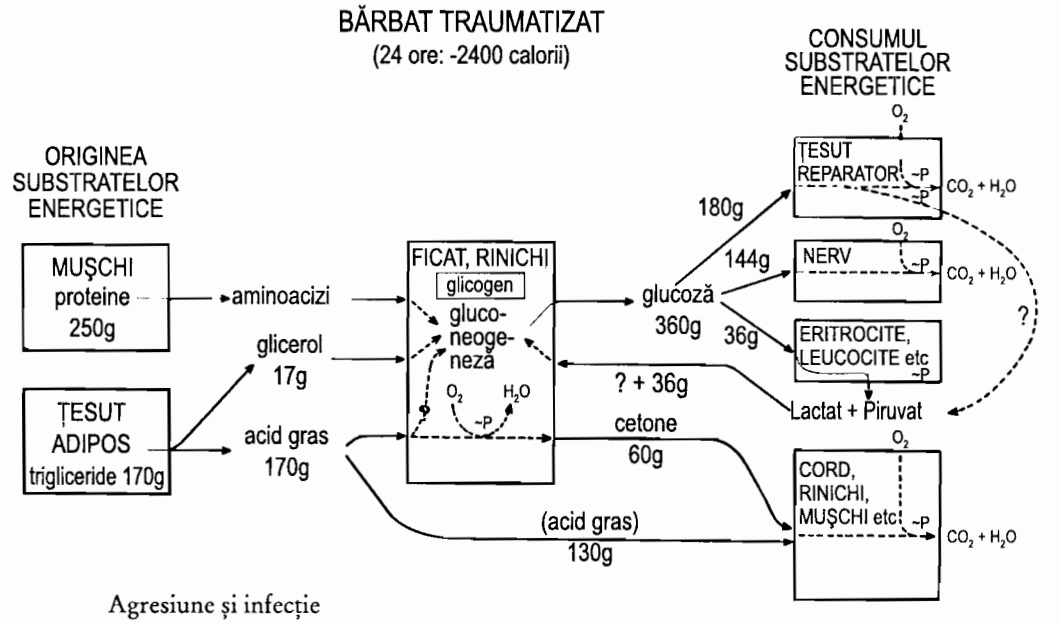


Fig. 1-28. Schema utilizării substratelor la un individ traumatizat, care excretă 40g de azot pe zi. Lipidele rămân sursa principală de energie. (După: *Cahill GF, et al, in Fox CL Jr, Hahas GG (eds): Body Fluid Replacement in the Surgical Patient. New York, Grune & Stratton, 1970, p. 286, cu permisiune).*

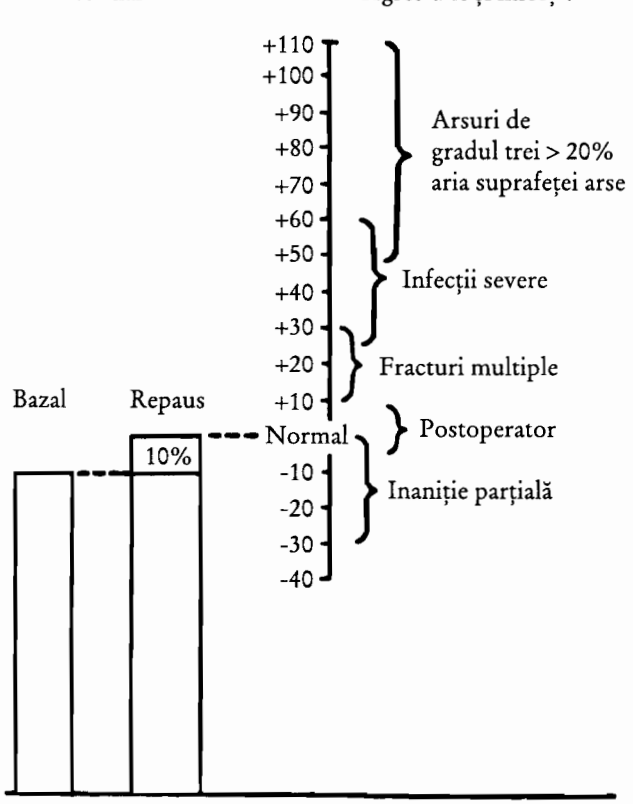


Fig. 1-29. Consumul energetic de repaus la pacienții adulți în timpul agresiunii, stresului și inaniției. Cele mai mari consumuri energetice de repaus sunt observate după agresiunile termice și infecțiile severe. (După: *Kinney JM: The application of indirect calorimetry to clinical studies, in Assessment of Energy Metabolism in Health and Disease. Columbus, OH, Ross Laboratories, 1980, p. 42, cu permisiune).*

traumatice induse de catecolamine sugerează că lipoliza poate fi crescută prin modificări ale răspunsului adrenergic postreceptor (protein kinaza lipază hormon-sensibilă) după intervențiile chirurgicale planificate.

Lipoliza observată în timpul fazei de reflux determină niveluri plasmatice crescute de acizi grași liberi și glicerol. Creșterea reesterificării acizilor grași, precum cea observată în prezența unor concentrații mari de lactat, poate scădea eliberarea netă de acizi grași liberi. Această explicație este susținută de observarea creșterii nivelului plasmatic de glicerol după agresiune, ceea ce sugerează că se produce lipoliza, și de concentrațiile crescute de lactat în studiile în care nu există nici o modificare a concentrației de acizi grași liberi. Acidoza, hiperglicemia și agenții anestezici alterează, de asemenea, mobilizarea lipidelor după agresiune. De exemplu, lipoliza este direct inhibată de anestezia cu pentobarbital, iar hemoragia în prezența pentobarbitalului determină, de obicei, o scădere a concentrațiilor plasmatice de acizi grași liberi și corpi cetonici. Hemoragia indusă experimental utilizând alți agenți anestezici sau la animalele neanesteziate crește concentrațiile de acizi grași liberi și de corpi cetonici.

În timpul fazei flux, lipoliza netă continuă, așa cum este reflectat de creșterea concentrațiilor și clearance-ului de acizi grași liberi plasmatici. În prezența oxigenului acizii grași eliberați pot fi oxidați de mușchiul cardiac și scheletic pentru a produce energie.

Rolul precis al acizilor grași în inhibarea glicolizei după agresiune este controversat. Dovezile existente sugerează că inhibarea glicolizei indusă de acizii grași poate fi un mecanism principal al glicolizei scăzute din timpul fazei flux, după agresiuni minore sau moderate. Acest mecanism poate să nu opereze în agresiunea severă, hemoragie sau sepsis, condiții în care sunt observate glicoliza persistentă și proteoliza netă. Lipoprotein lipaza, enzimă membranară a celulelor endoteliale, responsabilă de îndepărtarea trigliceridelor plasmatice, este supresată în țesutul adipos după traumatism, dar nu și în mușchi. În sepsis această activitate enzimatică este supresată atât în țesutul muscular, cât și în cel adipos. Rolurile citokinelor, precum TNF (care inhibă lipogeneza și scade activitatea lipoprotein lipazei), IL-1 și PGE, în metabolismul lipidelor nu sunt complet înțelese.

Concentrațiile mari de acizi grași intracelulari și concentrația crescută de glucagon din timpul fazelor de reflux și flux inhibă sinteza acizilor grași. În hepatocite aceasta stimulează, de asemenea, transportul acil coenzimei A (acil CoA) în mitocondrie pentru oxidare și cetogeneză. Cetogeneza este variabilă și este invers corelată cu severitatea agresiunii. Cetogeneza este scăzută după agresiunea majoră,

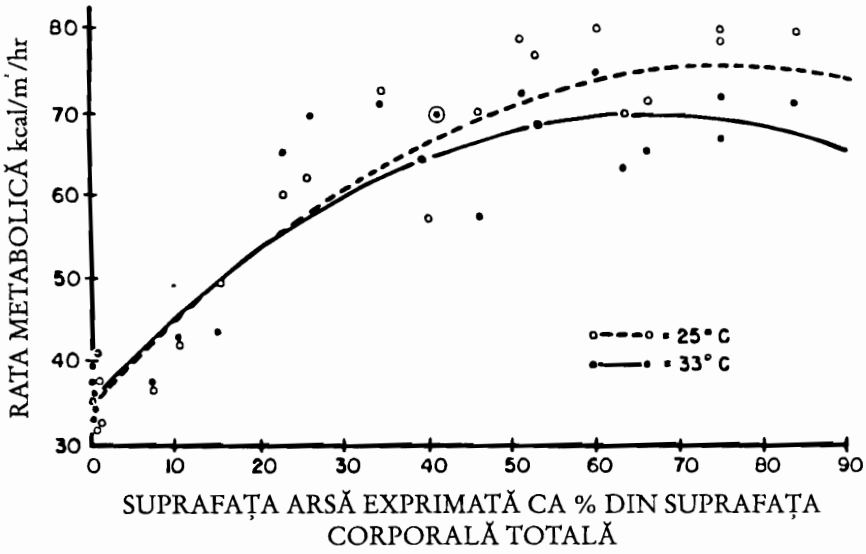


Fig. 1-30. Rata metabolică la pacienții cu arsuri se corelează liniar cu suprafața arsurii până în punctul leziunilor termice masive, unde rata metabolică atinge un platou. Acest platou sugerează faptul că pacienții cu arsuri masive prezintă sau sunt aproape de rate maxime de producție de căldură. Mai mult, creșterea ratei metabolice este secundară producției endogene de căldură și nu unui mediu ambiental rece, deoarece pacienții plasați într-un mediu cald nu prezintă scăderi semnificative ale ratei metabolice. (După: *Wilmore DW: Hormonal responses and their effects on metabolism. Surg Clin North Am 56:999, 1976, cu permisiune).*

șocul sever și sepsis și este supresată de creșterile nivelurilor insulinei și altor substrate energetice, prin preluarea și oxidarea crescută a acizilor grași liberi și printr-un răspuns asociat al hormonilor contrareglatori. După agresiunea minoră sau infecția ușoară, cetogeneza crește, dar într-o proporție mai mică decât cea observată în timpul inaniției fără stres. Agresiunile care sunt asociate cu formare redusă de corpi cetonici par, de asemenea, a fi asociate cu o creștere mică sau absentă a concentrațiilor plasmatice de acizi grași liberi.

Metabolismul carbohidraților. Intoleranța sistemică la glucoză este bine documentată la pacienții agresați. Dimpotrivă, nivelurile bazale ale insulinei sunt crescute de câteva ori în timpul fazei flux precoce, ceea ce indică o stare de relativă rezistență la insulină. Cateterismul regional tisular și studiile de diluție cu izotopi furnizează o descriere mai precisă a acestei rezistențe la insulină. O creștere cu 50-60% a debitului splahnic net al glucozei este observată la pacienții septici, iar o creștere cu 50-100% este observată la pacienții cu agresiuni termice. Constelația asociată a hormonilor macroendocrini contribuie la acest răspuns gluconeogenic net și se crede că el este în mare parte sub controlul activ al glucagonului, în condițiile necesității cortizolului cu rol permisiv. Contribuțiile precise ale altor hormoni macroendocrini sunt neclare, deși există dovezi care sugerează că mediatorii proinflamatori precum IL-6 pot, de asemenea, exercita o influență asupra producției hepatice de glucoză. Modificări acute determinabile ale turnover-ului substratelor sunt asociate cu activitatea mediatorilor proinflamatori, indusă de administrarea de endotoxină sau de infuzia de TNF (Tabelul 1-8).

Creșterile nivelurilor plasmatice de glucoză sunt proporționale cu severitatea agresiunii și într-o anumită măsură sunt corelate cu supraviețuirea. În prezența hiperglicemiei, determinată în mare parte de producția hepatică crescută, o sursă promptă de substrate este furnizată de țesuturi precum cele ale sistemului nervos, plăgi și eritrocite, care nu necesită insulină pentru transportul glucozei. Concentrațiile crescute ale glucozei și ale unor aminoacizi pot fi necesare pentru nevoile energetice ale leucocitelor la nivelul țesuturilor inflamate și al mecanismelor de apărare ale barierelor epiteliale sau ale altor situsuri de invazie microbiană. Rezistența la insulină reprezintă un beneficiu teleologic pentru gazdă, prin aceea că asocierea răspunsului hormonilor neuroendocrini împiedică adaptarea la producția de corpi cetonici. Într-o mare măsură privarea de glucoză a organelor neesențiale, precum mușchiul scheletic și țesutul adipos, este mediată de catecolamine. Această relație este sugerată de o corelație strânsă între glucoza plasmatică și nivelurile predominante de catecolamine (Fig. 1-31). Rezistența periferică la insulină a fost observată în cazul excesului izolat de catecolamine la subiecții sănătoși, la fel ca și producția hepatică crescută de glucoză. Dimpotrivă, glucocorticoizii nu modifică acești parametri (Fig. 1-32). Deși mecanismele scăderii oxidării glucozei nu sunt complet înțelese, o scădere indusă de mediatori a activității piruvat dehidrogenazei din mușchii scheletici diminuează transformarea glucozei în acetil CoA și intrarea ulterioară în ciclul acizilor tricarboxilici. Acumularea consecutivă și șuntarea scheletelor de trei atomi de carbon către ficat furnizează substrate pentru gluconeogeneză.

Glucoza trebuie furnizată celulelor inflamatorii și cicatrizante din mediul plăgii. În țesutul plăgii preluarea glucozei

Tabelul 1-8

Turnover-ul substratelor ca răspuns la administrarea de LPS și TNF

	Consumul de energie (% din bazal)	*Rata turnover-ului glucozei (μmol/kg/min)*	*Rata turnover-ului acizilor grași liberi (μmol/kg/min)*	*Rata turnover-ului proteinelor (μmol/kg/min)*
Control	100	11,8 ± 0,5	3,8 ± 0,6	1,28 ± 0,02
Factorul de necroză tumorală	134	13,1 ± 0,6	7,4 ± 1,4	N/A
Lipopolizaharide	131	12,7 ± 0,4	N/A	1,46 ± 0,05

SURSA: Adaptat după Fong Y, Moldawer LL, et al: Cachectin/TNF or IL-1 alpha induces cachexia with redistribution of body proteins. *Am J Physiol* 256:R659, 1989, cu permisiune).

și producția de lactat sunt semnificativ crescute. Celulele inflamatorii ale plăgii necesită glucoză ca substrat energetic, iar preluarea accelerată a glucozei în țesuturile plăgii și cele arse este corelată cu infiltratul celular inflamator.

Creșterea preluării glucozei în țesutul plăgii este asociată cu o creștere a activității fosfofructokinazei, o enzimă principală, limitantă a ratei glicolizei. În pofida creșterii preluării glucozei și a activității fosfofructokinazei, țesuturile plăgii și cele arse prezintă o sensibilitate scăzută la insulină și nu reușesc să crească la normal preluarea glucozei sau glicogeneza ca răspuns la insulină.

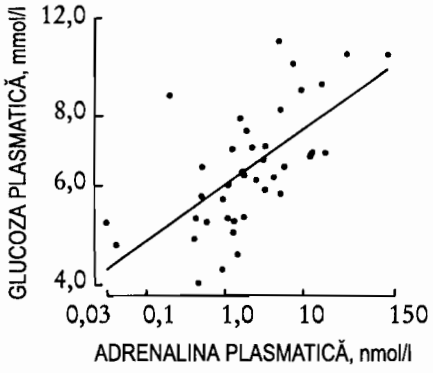


Fig. 1-31. Relația dintre concentrațiile plasmatice ale glucozei și ale adrenalinei la 40 de pacienți cu agresiuni multiple. Există o corelație pozitivă între glucoza plasmatică și adrenalina plasmatică ($r = 0,64$, $p < 0,001$). (După: *Frayn KN, Little RA, Maycock PF: The relationship of plasma, catecholamines to acute metabolic and hormonal responses to injury in man. Circ Shock 16:299, 1985, cu permisiune).*

Metabolismul proteinelor și aminoacizilor. Aportul de proteine pentru un adult tânăr, sănătos, este de aproximativ 80-120g sau 13-20g de azot pe zi. Excreția zilnică fecală și urinară de azot este de 2-3g și, respectiv, 13-20g. După agresiune, excreția zilnică urinară de azot crește la 30-50g, sub formă de azot ureic, și reprezintă proteoliza netă. Excreția crescută de uree după agresiune este, de asemenea, asociată cu pierderi urinare de sulf, fosfor, potasiu, magneziu și creatinină, ceea ce indică degradarea compușilor intracelulari. Studiile de diluție cu izotopi sugerează faptul că scăderile masei celulare sunt responsabile pentru pierderea crescută a acestor metaboliți. Metodele sofisticate de evaluare a masei corporale, precum analiza activării neutronilor, confirmă o pierdere de țesuturi moi după agresiunea semnificativă. O pierdere predominantă de proteine musculare scheletice este sugerată de creșterea raporturilor urinare 3metilhistidină/creatinină. Studiile de încorporare ale aminoacizilor radiomarcați și analizele proteinelor confirmă depleția mușchilor scheletici, în timp ce țesuturile viscerale, precum ficatul și rinichiul, sunt relativ cruțate. Mecanismele acestei economisiri a proteinelor viscerale sunt neclare, dar studiile pe animale sugerează faptul că activitatea citokinelor proinflamatorii poate contribui la acest proces.

Datele despre turnover-ul proteinelor corporale totale sugerează faptul că, după agresiune, modificările nete ale catabolismului și sintezei depind de severitatea agresiunii. Intervențiile chirurgicale planificate și agresiunile minore determină scăderea sintezei proteinelor și rate normale ale degradării proteinelor. Traumatismele severe, arsurile și sepsisul sunt asociate cu creșterea turnover-ului proteinelor întregului organism și creșterea catabolismului net al proteinelor (Tabelul 1-9). Proteoliza și gluconeogeneza accelerate persistă după agresiunea majoră și în timpul sepsisului. Creșterea azotului urinar și balanța azotată negativă încep la scurt timp după agresiune, ating un maxim în timpul primei săptămâni și pot continua timp de 3-7 săptămâni. Amploarea pierderilor de azot este, de asemenea, legată de vârstă, sex și starea fizică a pacientului. Bărbații tineri, sănătoși pierd mai multe proteine ca răspuns la o agresiune decât femeile sau vârstnicii, probabil deoarece ei au o masă a țesuturilor moi mai mare decât ultimele două subcategorii de pacienți.

Compoziția în aminoacizi a ființelor umane normale variază în funcție de țesutul de origine. După traumatism, se produce ciclarea substratelor între mușchiul scheletic, ficat și plagă (vezi Fig. 1-28). Cantitativ, sursa principală de ami-

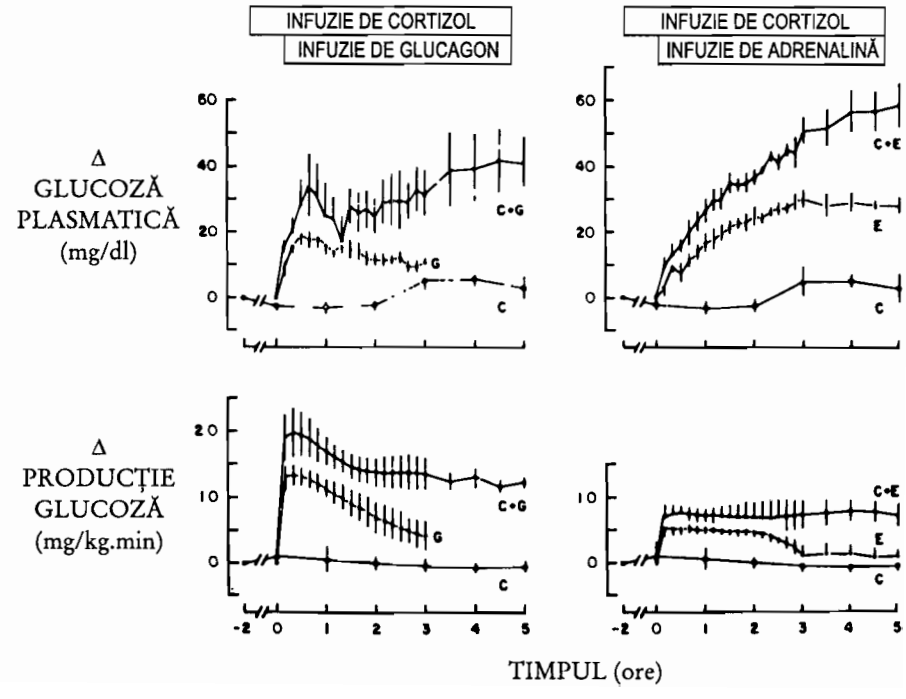


Fig. 1-32. Influența cortizolului (C) asupra răspunsului la glucagon (G) sau adrenalină (A) a nivelului plasmatic al glucozei și al producției de glucoză. Cortizolul, care prin el însuși nu alterează nivelul glucozei plasmatice sau producția glucozei, a avut un efect de creștere și, mai important, de prelungire a efectelor stimulatoare ale glucagonului și adrenalinei asupra producției de glucoză. Ca rezultat, efectele infuziilor combinate de hormoni asupra glucozei plasmatice sunt mai mult decât aditive. (După: *Eigler N, Sacca L, Sherwin RS: Synergistic interactions of physiologic increments of glucagon, epinephrine and cortisol in the dog: A model for stress – induced hyperglycemia. J Clin Invest 63:114, 1979, cu permisiune).*

Tabelul 1-9
Rata turnover-ului substratelor la pacienții septici și la cei cu arsuri

Condiția	*Consumul de energie (% din bazal)*	*Rata turnover-ului glucozei (μmol/kg/min)*	*Rata turnover-ului acizilor grași liberi (μmol/kg/min)*	*Rata turnover-ului leucinei (μmol/kg/min)*
Normal	100	12,4 ± 1,1	6,7 ± 0,3	2,78 ± 0,1
Sepsis	120 – 130	25,0 ± 1,8	13,1 ± 3,0	4,08 ± 0,22
Arsuri	> 120	28,8 ± 4,8	14,5 ± 1,1	5,15 ± 0,24

SURSĂ: Adaptat după Lowry SF: Modulating the metabolic response to injury and infection. *Proc Nutri Soc* 51:267, 1992, cu permisiune.

noacizi este mușchiul scheletic, în care proporțiile aminoacizilor specifici, sub formă de proteine și componente intracelulare libere, variază foarte mult față de cele din plasma normală (Fig. 1-33). După agresiune se observă creșterea de câteva ori a preluării splahnice de alanină și glutamină, împreună cu tendințe similare ale efluxului țesuturilor periferice. Deși mecanismele precise ale creșterii nete a degradării proteinelor mușchiului scheletic rămân neclare, constelația hormonilor extracelulari combinați, care induce o rezistență relativă la insulină, excesul de cortizol și activitatea citokinelor proinflamatorii exercită o influență sinergică. În interiorul celulei, creșterea speciilor oxidative și diminuarea activităților antioxidanților, precum glutationul, cresc posibilitatea instabilității proteinelor. Mulți din acești mediatori au rolul de a amplifica căile proteolitice ubiquitin-dependente (Fig. 1-34), una din cele câteva căi posibile pentru degradarea proteinelor celulare. Calea ubiquitin-proteozomului poate să nu fie operațională în toate stările catabolice. De exemplu, această cale este de importanță majoră pentru degradarea proteinelor musculare în timpul sepsisului, dar este numai în parte responsabilă de catabolismul proteinelor, observat după arsuri.

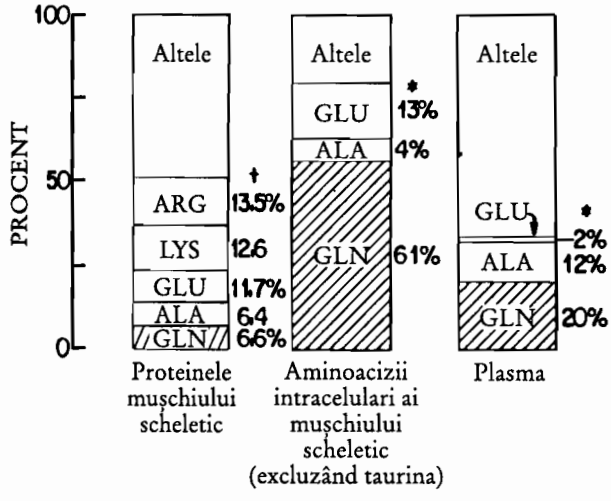


Fig. 1-33. Compoziția în aminoacizi a unei ființe umane normale. ARG = arginină; LYS = lisină; GLU = glutamat; ALA = alanină; GLN = glutamină. (După: *Souba WW: Adv Trauma 2:269, 1987, cu permisiune).*

Concentrațiile din celulele musculare ale câtorva aminoacizi esențiali scad în același moment când se produce efluxul net dinspre mușchiul scheletic. Eliberările glutaminei și alaninei sunt mai mari decât se poate prezice considerând abundența lor relativă în proteinele țesutului muscular, ceea ce indică sinteza lor netă în mușchi înaintea eliberării. Glutamina este o sursă principală de energie pentru limfocite, fibroblaști și tractul gastrointestinal, în special în timpul stărilor cu stres crescut.

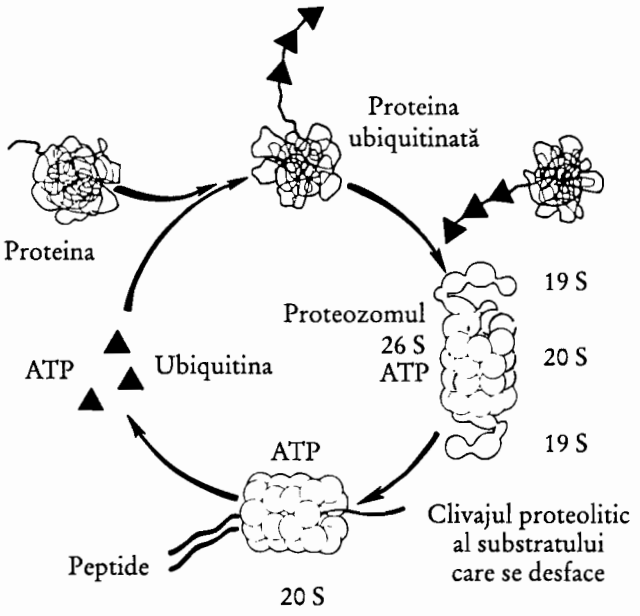


Fig. 1-34. Schema simplificată a căii proteolitice ubiquitin-dependente (▲ = ubiquitina). Conjugarea ubiquitinei cu proteinele destinate proteolizei necesită ATP. Proteina ubiquitinată este transportată către proteozomul 26S, unde proteina este degradată. Procesul proteolitic necesită, de asemenea, ATP. După terminarea proteolizei, ubiquitina este reciclată pentru utilizarea ei ulterioară. Există dovezi că proteoliza indusă de TNF este mediată de ubiquitină.

Glutamina poate acționa ca un aminoacid esențial condițional în timpul perioadelor de catabolism, deoarece depleția acestui substrat are efecte negative profunde asupra enterocitelor și integrității mucoasei și deoarece administrarea glutaminei contracarează aceste efecte. Deși s-a emis ipoteza că furnizarea acestui aminoacid ar putea conserva sau amplifica funcția celulelor imune și enterocitelor în timpul stresului, lipsesc studiile clinice care să documenteze asemenea efecte benefice în timpul agresiunii la subiecții umani.

NUTRIȚIA PACIENTULUI CHIRURGICAL

Majoritatea pacienților supuși intervențiilor chirurgicale planificate depășesc perioada scurtă de catabolism și inaniție fără dificultăți remarcabile. Menținerea unui regim nutrițional adecvat poate fi de importanță critică în tratamentul pacienților chirurgicali cu boli grave, cu pierdere în greutate preexistentă și depleția rezervelor energetice. Între aceste

două extreme se află pacienții pentru care suportul nutrițional nu este esențial pentru viață, dar poate ajuta la scurtarea fazei de recuperare postoperatorie și poate minimaliza numărul complicațiilor. Frecvent, un pacient poate deveni bolnav sau chiar poate deceda mai curând datorită complicațiilor secundare inaniției decât bolii de bază. Este esențial ca medicul chirurg să înțeleagă temeinic modificările metabolice fundamentale asociate cu intervenția chirurgicală, traumatismul și sepsisul și să cunoască metodele disponibile pentru a contracara sau a ameliora aceste evenimente.

Intervenția chirurgicală, traumatismul, sepsisul

Spre deosebire de răspunsul de conservare a energiei și proteinelor întregului organism și ale țesuturilor specifice prezentat în timpul inaniției fără stres, pacientul agresat manifestă creșteri variabile, dar obligatorii, ale consumului de energie și ale excreției de azot (Fig. 1-35). Deși amploarea și durata acestui răspuns la agresiune sunt modificate de o varietate de factori, incluzând eficacitatea măsurilor de reechilibrare, infecția și medicația, incapacitatea de a scădea consumul energetic al organismului și pierderile de azot poate duce rapid la depleția rezervelor energetice labile și funcționale. Climatul metabolic postagresiune împiedică oxidarea eficientă a lipidelor și producția cetonelor, astfel promovând erodarea continuă a rezervelor proteice. Această intensificare a procesului de catabolism net al proteinelor, dacă nu este controlată prin tratament eficient, specific bolii și i se permite să progreseze pentru o perioadă extinsă, fără intervenție nutrițională, conduce în final la insuficiența organelor critice.

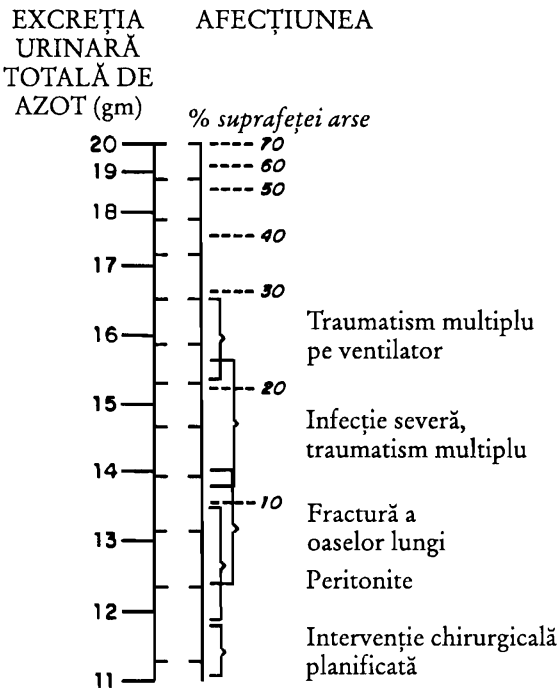


Fig. 1-35. Excreția zilnică, minimă, anticipată de azot urinar a pacienților adulți în relație cu stimulul agresor. Aceste pierderi pot fi modulate de un număr de variabile, incluzând vârsta și statusul nutrițional al pacientului. (Adaptat după: *Grant JP: Handbook of Total Parenteral Nutrition. Philadelphia, WB Saunders, 1980, cu permisiune).*

Secvența evenimentelor metabolice și endocrine ale fazei flux indusă de agresiune poate fi divizată în câteva faze. Amploarea modificărilor și durata fiecărei faze variază considerabil și sunt direct legate de severitatea agresiunii. Beneficiile suportului nutrițional exogen în fiecare din aceste faze de recuperare sunt controversate. Totuși, biologia reunită a interacțiunilor dintre sistemul endocrin și cel imun va prezice o probabilitate mai mare de obținere a restabilirii țesuturilor moi și a competenței imune dependente de substrate în timpul perioadelor de diminuare a activității mediatorilor. Asemenea observații nu exclud rațiunea unor eforturi cât mai precoce de intervenție nutrițională. Mai curând, ele furnizează o bază biologică pentru perspectivele rezonabile ale tratamentului și pentru conceperea unor viitori adjuvanți terapeutici.

Faza catabolică. După ce s-a realizat reechilibrarea inițială și stabilizarea plăgilor pacienților, cel mai precoce răspuns metabolic determinabil este unul catabolic. Această fază a fost denumită faza adrenergic-corticoidă, deoarece ea corespunde unei perioade în timpul căreia modificările induse de hormonii adrenergici și corticoizii suprarenalieni sunt cele mai remarcabile. De asemenea, componente ale sistemelor de micromediatori pot să exercite influențe semnificative în timpul acestei faze. De obicei, se observă că detectarea mediatorilor proinflamatori sau a marker-ilor care îi pot substitui (precum receptorii solubili) atinge un maxim în timpul acestei perioade; sunt observate și modificări maxime ale turnover-ului substratelor (vezi Tabelul 1-9). Ratele gluconeogenezei, producția proteinelor de fază acută și activitatea celulelor imune sunt toate alterate în grade variabile în timpul fazei catabolice. Administrarea unor cantități moderate de glucoză acestor indivizi determină modificări mici sau nici o modificare a ratei catabolismului proteic, deși dovezile care utilizează determinări cu izotopi sugerează faptul că asigurarea de calorii nonproteice suficiente în combinație cu aminoacizi poate scădea rata degradării proteinelor organismului (Tabelul 1-10).

În faza catabolică turnover-ul glucozei este crescut, în timp ce activitatea ciclului Cori este stimulată și intermediarii cu trei atomi de carbon sunt transformați înapoi în glucoză în ficat de către piruvat carboxilază și fosfoenolpiruvat carboxilază. Sinteza crescută a acestor două enzime are loc în prezența nivelurilor crescute de glucagon, glucocorticoizi și catecolamine și a concentrației scăzute de insulină – constelație hormonală prezentă în timpul fazei catabolice a agresiunii. De asemenea, lipoliza este stimulată de către acest climat hormonal și este evidentă oxidarea obligatorie a acizilor grași.

Eforturile direcționate către întreruperea stimulilor nervoși aferenți prin anestezie peridurală au fost asociate cu un succes parțial în atenuarea unora din aceste anomalii ale turnover-ului substratelor energetice. Impactul unei astfel de terapii asupra pierderilor de azot a fost de departe mai puțin dramatic, ceea ce sugerează faptul că factori paracrini circulanți sau tisulari, alții decât hormonii neuroendocrini clasici, sunt de importanță majoră în răspunsurile metabolice precoce postagresiune. A fost mult speculat faptul că, unul sau mai mulți mediatori citokine proinflamatorii sunt determinanți principali ai ratelor crescute ale consumului de energie și ale turnover-ului substratelor după agresiune, dar nu a fost prezentată nici o dovadă clară a acestei influențe la ființele umane. Blocarea activităților TNF și IL-1 din

Tabelul 1-10

Turnover-ul substratelor determinate cu izotopi la pacienții sever agresați și septici Răspunsul la nutriția parenterală totală

	Ratele de turnover					
	Glucoza endogenă (μmol/kg pe min)		*Acizi grași liberi (μmol/kg pe min)*		*Catabolismul proteic net (g/kg pe zi)*	
	Medie	*SE*	*Medie*	*SE*	*Medie*	*SE*
Subiecți normali	13,9	0,4	5,8	0,4	1,44	0,4
Pacienți: Bazal						
Traumatism	20,8	1,5	8,1	1,9	2,4	0,2
Sepsis	22,2		13,1	3,0	2,2	0,1
Pacienți: în timpul NPT[a]						
Traumatism	11,0	2,2	5,0		1,3	0,5
Sepsis	12,0		5,6	1,9	0,6	0,3

[a] În timp ce primesc 2000-2500 kcal/zi (50% energie nonproteică sub formă de lipide). NPT = nutriție parenterală totală.
SURSĂ: Adaptat după Lowry SF: Modulating the metabolic response to injury and infection. *Proc Nutri Soc* 51:267, 1992, cu permisiune.

timpul afecțiunilor cu endotoxemie umană nu a împiedicat creșterea caracteristică a ratei metabolice și a turnover-ului glucozei sau proteinelor.

Faza anabolică precoce. În funcție de severitatea agresiunii, organismul trece de la o fază catabolică la una anabolică. Aceasta se poate produce în termen de 3-8 zile după intervențiile chirurgicale planificate, necomplicate sau după săptămâni la pacienții cu leziuni tisulare transsecționale întinse, sepsis sau leziuni termice fără grefe aplicate. Acest punct de inversiune, cunoscut și ca faza de retragere corticoidă, este caracterizat printr-o scădere bruscă a excreției de azot și restabilirea balanței potasiu-azot adecvate. De asemenea, această fază este caracterizată biochimic printr-o rearanjare a priorităților în ceea ce privește reactanții de fază acută, pe măsură ce primele proteine ale răspunsului inflamator sunt înlocuite de factori anabolici și de reparare tisulară, precum IGF-1. Manifestările clinice ale acestei perioade de tranziție sunt scurte și coincid cu diureza inițială a apei reținute și redobândirea apetitului pentru nutriția orală.

Faza anabolică precoce poate dura de la câteva săptămâni la câteva luni, în funcție de capacitatea de a ingera o nutriție adecvată și de amploarea cu care s-a produs erodarea rezervelor proteice. Balanța azotului este pozitivă, indicând sinteza proteinelor, și există un câștig rapid și progresiv în greutate și al forței musculare. Balanța pozitivă a azotului atinge un maxim de aproximativ 4g/zi, ceea ce reprezintă sinteza a aproximativ 25g de proteine și o creștere de peste 100g/zi a masei țesuturilor moi. În final, cantitatea totală de azot acumulat egalează cantitatea pierdută în timpul fazei catabolice, deși rata acestei acumulări va fi mult mai lentă decât rata pierderii inițiale.

Faza anabolică tardivă. Perioada finală de convalescență sau faza anabolică tardivă poate dura de la câteva săptămâni la câteva luni după o agresiune severă. Această fază este asociată cu refacerea progresivă a rezervelor adipoase, pe măsură ce balanța azotului, anterior pozitivă, scade spre normal. Creșterea în greutate este mult mai lentă în timpul acestei faze, datorită conținutului caloric mai mare al lipidelor, și poate fi realizată numai dacă aportul este în exces față de consumul caloric. La majoritatea indivizilor faza se termină prin revenirea progresivă la greutatea corporală normală, avută anterior. Totuși, pacientul care este parțial imobilizat în timpul acestei perioade poate prezenta o creștere marcată în greutate, ca rezultat al consumului energetic scăzut.

Evaluare și necesități

Homeostazia nutrițională presupune că o administrare adecvată și la timp a substanțelor nutritive are un impact favorabil asupra rezultatului tratamentului. Evaluarea nutrițională se realizează pentru a determina severitatea deficitelor sau exceselor de substanțe nutritive și pentru a ajuta la anticiparea nevoilor nutriționale (Fig. 1-36). Informații importante sunt obținute prin determinarea prezenței pierderii în greutate și a bolilor cronice sau obiceiurilor alimentare, care influențează cantitatea și calitatea aportului alimentar. Ar trebui investigate deprinderile sociale care predispun la malnutriție și utilizarea medicamentelor ce pot influența aportul alimentar sau diureza. Examenul fizic urmărește să evalueze pierderea de țesut muscular și adipos, disfuncția organelor și modificări subtile ale tegumentului, părului sau funcției neuromusculare, care reflectă o deficiență nutrițională iminentă. Datele antropometrice (modificarea greutății corporale, grosimea pliului cutanat și circumferința zonei musculare a brațului) și determinările biochimice (nivelurile albuminei, transferinei și ale excreției creatininei) pot fi utilizate pentru a susține anamneza pacientului și semnele fizice. Este imprecis să ne bazăm pe oricare din aceste semne, considerate singular sau în combinații fixe, pentru a evalua statusul nutrițional sau morbiditatea. Aprecierea gradelor de stres și a evoluției naturale a procesului patologic, împreună cu evaluarea nutrițională reprezintă baza pentru identificarea pacienților care au o nevoie acută sau anticipată de suport nutrițional.

Nevoile calorice și de azot, necesare pentru a menține echilibrul la un individ după o agresiune severă, depind de amploarea agresiunii, sursa și calea de administrare a substanțelor nutritive și, într-o oarecare măsură, de gradul malnutriției anterioare. Un obiectiv fundamental al suportului nutrițional este acela de a satisface necesitățile energetice pentru procesele metabolice, menținerea temperaturii centrale și repararea tisulară. Neputința de a asigura surse nonproteice adecvate de energie conduce la lichidarea rezervelor țesuturilor moi. Nevoile energetice pot fi deter-

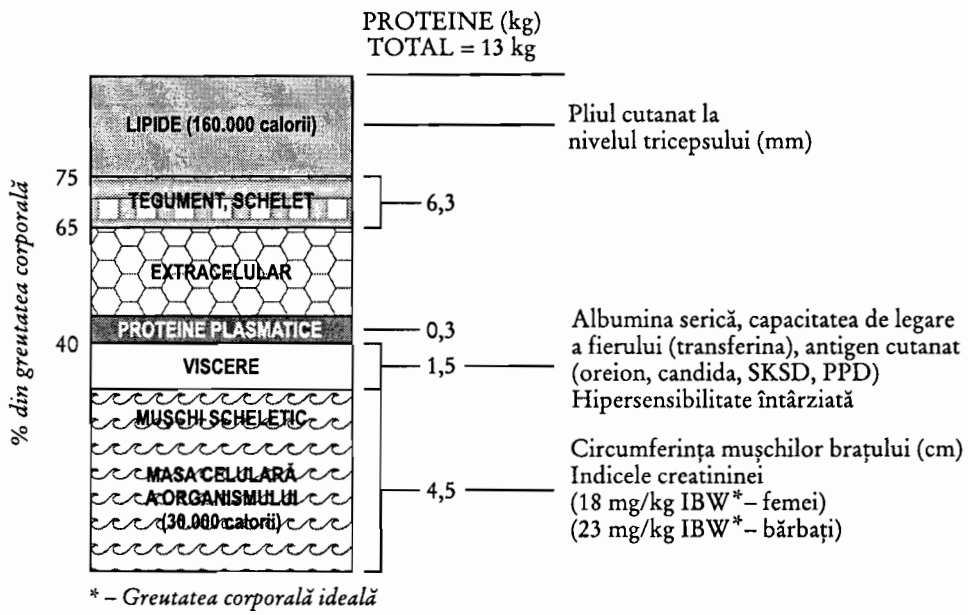


Fig. 1-36. Compoziția în substrate energetice a organismului, exclusiv glicogenul (900 kcal), la un individ normal. Tehnicile de evaluare nutrițională ce corespund componentelor din compoziția organismului sunt enumerate pe partea dreaptă. (După: *Blackburn GL, Bothe A Jr: Cancer Bulletin 30:90, 1978, cu permisiune).*

minate prin calorimetrie indirectă sau pot fi estimate din excreția urinară de azot, care este proporțională cu consumul energetic de repaus. De asemenea, consumul energetic bazal (BEE) poate fi estimat din ecuațiile Harris și Benedict:

BEE (bărbați)
= 66,47 + 13,75 (W) + 5,0 (H) – 6,76 (A) kcal/zi

BEE (femei)
= 665,1 + 9,56 (W) + 1,85 (H) – 4,68 (A) kcal/zi

unde W = greutatea, kg
H = înălțimea, cm
A = vârsta, ani

Aceste ecuații sunt convenabile pentru estimarea nevoilor energetice la cel puțin 80% din pacienții spitalizați. Caloriile nonproteice sunt furnizate în exces față de consumul energetic, deoarece utilizarea substanțelor nutritive exogene este scăzută, iar cererea de substrate energetice este crescută după agresiuni traumatice sau septice. Nevoile adecvate de calorii nonproteice sunt de 1,2 – 1,5 ori mai mari decât consumul energetic de repaus (REE) în timpul nutriției enterale și de 1,5 – 2,0 ori mai mari decât REE în timpul nutriției parenterale. Rareori este adecvat să depășim acest nivel de aport energetic nonproteic în timpul perioadei de vârf al fazei catabolice. Unele autorități au sugerat că o subalimentație planificată ar putea fi o strategie mai adecvată la astfel de pacienți.

Al doilea obiectiv al suportului nutrițional este acela de a satisface necesarul de substrate pentru sinteza proteinelor. Menținerea sintezei proteinelor depinde de mai mulți factori, incluzând natura și gradul agresiunii, sursa și cantitatea de proteine exogene și statusul nutrițional anterior. În consecință, nici o formulă nutrițională singură nu este adecvată pentru toți pacienții. Va fi menținut un raport adecvat calorii-azot (150 la 200:1), dar dovezile existente sugerează că aportul proteic crescut (și un raport calorii-azot mai mic) poate fi eficient la anumiți pacienți cu hipermetabolism. În absența disfuncției severe renale sau hepatice, ce exclude utilizarea regimurilor nutriționale standard, vor fi asigurate zilnic aproximativ 0,25 – 0,35g de azot/kg de greutate corporală. Formulele nutriționale specializate destinate îmbunătățirii utilizării azotului în disfuncțiile de organ, precum insuficiența renală acută și insuficiența hepatică acută, sunt orientate fie către suplimentarea deficiențelor asociate cu procesul patologic, fie către corectarea anomaliilor caracteristice ale aminoacizilor.

Necesarul de vitamine și oligoelemente esențiale poate fi ușor satisfăcut la pacientul tipic, cu o evoluție postoperatorie necomplicată. De obicei, vitaminele nu sunt administrate în absența deficiențelor preoperatorii. Pacienții menținuți pe diete elementare sau hiperalimentație parenterală necesită suplimentarea completă cu vitamine și minerale. Dietele enterale cu formule definite, disponibile în comerț, conțin cantități variate de vitamine și minerale esențiale (Tabelul 1-11). Este necesar să ne asigurăm că se realizează o înlocuire adecvată prin dietă sau prin suplimentare. Sunt disponibile în comerț numeroase preparate de vitamine pentru utilizare intravenoasă sau intramusculară, deși majoritatea nu conțin vitamina K și unele nu conțin vitamina B_{12} sau acid folic. Suplimente de oligominerale pot fi administrate intravenos. Suplimentarea cu acizi grași esențiali poate fi, de asemenea, necesară, în special la pacienții cu depleția rezervelor adipoase. Pacienții care primesc alimentație parenterală necesită toți micronutrienții de mai sus, pentru a preveni dezvoltarea deficiențelor.

Indicații și metode pentru suportul nutrițional

Selectarea pacienților care necesită suport nutrițional parțial sau complet a devenit din ce în ce mai importantă, datorită creșterii constrângerilor impuse de administrația resurselor spitalicești. Capacitatea de a asigura suport nutrițional pacienților supuși stresului și de a diminua pierderile de azot în stările catabolice reprezintă un adjuvant important al tratamentului chirurgical. Necesitatea suportului nutrițional ar trebui evaluată în timpul evoluției preoperatorii și

Tabelul 1-11

Diete cu formulă definită – Complete/ Adecvate tuturor obiectivelor

PRODUSUL, furnizor	*Kcal/ml*	*Calorii/ azot*	*Lichide pentru a asigura 100% RDA vitamine şi minerale*	*mOsm*	*Proteine*	*Carbon*	*Lipide*	*Na*	*K*	*Caracteristici**
PRECISION LR, Sandoz	1,1	239	1,7	530	26	248	1,6	30	23	P, F
TRAVASORB STD, Baxter	1	184	2	560	30	190	14	40	30	P, U, MCT
REABILAN, O'Brien	1	175	3	350	32	131	39	30	32	L, U, MCT
TRAVASORB, Baxter	1	154	1,9	450	35	136	35	30	31	L, F, MCT
ENSURE, Ross	1	153	1,9	450	37	145	37	37	40	L, F
RESOURCE CRYSTALS, Sandoz	1	154	1,9	450	37	145	37	37	40	F
RESOURCE POWDER, Sandoz	1	178	1,9	450	37	145	37	37	40	P, F
ENRICH, Ross	1	148	1,4	480	40	162	37	37	40	L, F, Multe reziduuri
COMPLEAT, REG., Sandoz	1	131	1,5	405	43	128	43	57	36	L, U
ENSURE HN, Ross	1	125	1,3	470	44	141	35	40	40	L, F
PRECISION HN, Sandoz	1	125	2,8	525	44	216	1,3	43	23	P, F
TRAVASORB HN, Baxter	1	114	2	560	45	175	14	40	30	P, U, MCT
REABILIAN HN, O'Brien	1,3	125	2,9	490	58	158	52	43	43	L, U, MCT
MERITENE, Doyle	1	104	1,2	550	58	110	32	38	41	L, F
SUSTACAL POWDER, M-J	1,3	80	0,8	899	77	180	34	54	87	Amestec apă/lapte total
TRAUMACAL, Mead Johnson	1,5	90	2	550	83	143	67	51	36	L, F, MCT
Densitate calorică mare										
ENSURE PLUS, Ross	1,5	146	1,6	600	55	200	53	50	54	L, F
SUSTACAL HC, Mead Johnson	1,5	134	1,2	650	61	190	57	37	38	L, F
ENSURE PLUS HN, Ross	1,5	125	0,9	650	62	200	50	51	47	L, F
MAGNACAL, Sherwood	2	154	1	590	70	250	80	44	32	L, F
ISOCAL HCN, Mead Johnson	2	145	1,5	690	75	224	91	35	36	L, U, MCT
Izotone										
TWOCAL HN, Ross	2	126	0,9	700	84	217	90	46	59	L, F, MCT
PRECISION ISOTONIC, Sandoz	1	183	1,6	300	29	144	30	20	25	P, F
ISOCAL, Mead Johnson	1	167	1,9	300	34	133	44	23	43	L, U, MCT
ENTRITION, Biosearch	1	154	2	300	35	136	35	31	31	L, U
OSMOLITE, Ross	1	153	1,9	300	37	145	39	24	26	L, U, MCT
COMPLEAT MODIFIED, Sandoz	1	131	1,5	300	43	141	37	29	36	L, U
PEPTAMEN, Clintec Nutrition	1	131	2	260	40	127	39	22	16	L, U, MCT
OSMOLITE HN, Ross	1	125	1,3	310	44	141	37	40	40	L, U, MCT
ISOTEIN HN, Sandoz	1,2	86	1,8	300	68	156	34	27	27	P, F, MCT
Pentru tulburări ale tractului gastrointestinal										
TOLEREX, Eaton	1	284	1,8	550	21	226	1,5	20	30	P, U
VIVONEX T.E.N., Eaton	1	149	2	630	38	206	2,8	20	20	P, U, BCAA
SURGICAL LIQUID, Diet Ross	0,7	117	1,2	545	38	136	0	36	21	P, F
CRITICARE HN, Mead Johnson	1	148	2	650	38	222	3,4	28	34	L, U
VITAL HN, Ross	1	125	1,5	460	42	185	11	20	34	P, F, MCT
TRAUMA-AID HBC, McGaw	1	132	3	640	56	166	7	23	30	P, F, MCT, BCAA
STRESSTEIN, Sandoz	1,2	97	2	910	70	173	27	29	29	P, U, MCT, BCAA
TRAVASORB MCT, Baxter	1,5	100	1,3	450	74	185	49	23	26	L, F, MCT
Pentru entităţi patologice specifice										
AMINIAID, McGaw	1,9	362	–	1095	23	384	25	14	< 5	Pentru insuficienţa renală
TRAVASORB RENAL, Baxter			Pachete de 112g, 467 cal, 470 MOSM/L							Pentru insuficienţa renală
HEPATIC AID II, McGaw	1,1	174	–	460	44	158	34	< 5	< 6	Pentru insuficienţa hepatică
TRAVASORB HEPATIC, Baxter			Pachete de 96g, 378 cal, 480MOSM/L							Pentru insuficienţa hepatică
PULMOCARE, Ross	1,5	150	1	490	63	106	92	57	49	Pentru a scădea prod. de CO_2
Densitate calorică mare										
ENSURE PLUS, Ross	1,5	146	1,6	600	55	200	53	50	54	L, F
SUSTACAL HC, Mead Johnson	1,5	134	1,2	650	61	190	57	37	38	L, F
ENSURE PLUS HN, Ross	1,5	125	0,9	650	62	200	50	51	47	L, F
MAGNACAL, Sherwood	2	154	1	590	70	250	80	44	32	L, F
ISOCAL HCN, Mead Johnson	2	145	1,5	690	75	224	91	35	36	L, U, MCT
TWOCAL HN, Ross	2	126	0,9	700	84	217	90	46	59	L, F, MCT

Cheie: P = pudră, L = lichid, F = aromat, U = nearomat, BCAA = aminoacizi cu lanţ ramificat, MCT = trigliceride cu lanţ mediu.

postoperatorii a tuturor pacienților, mai puțin în cazurile de rutină. Totuși, majoritatea pacienților chirurgicali nu necesită regimuri nutriționale speciale. Individul rezonabil de bine nutrit și altminteri sănătos, care este supus unei intervenții chirurgicale majore necomplicate, are suficiente rezerve energetice corporale pentru a face față insultei catabolice și inaniției parțiale timp de cel puțin o săptămână. Cantități adecvate de lichide parenterale, cu o compoziție adecvată în electroliți și un minim de 100g de glucoză pe zi, pentru a minimaliza catabolismul proteic, vor fi tot ceea ce este necesar la majoritatea pacienților. Presupunând că pacientul prezintă o evoluție postoperatorie relativ necomplicată și își reia aportul oral normal la finele acestei perioade, dietele cu formulă definită sau alimentația parenterală nu sunt necesare și nu sunt recomandabile, datorită riscurilor asociate. În timpul fazei anabolice precoce, pacientul are nevoie de un aport caloric adecvat, cu o compoziție adecvată pentru a satisface nevoile energetice ale organismului și pentru a permite sinteza proteinelor. În timpul acestei perioade, pentru un anabolism maxim sunt necesare un raport calorii/azot mare (optim, de aproximativ 150 kcal/g de azot) și un aport adecvat de vitamine și minerale.

Spre deosebire de acest grup, există populații de pacienți chirurgicali pentru care un regim nutrițional adecvat poate fi de importanță critică pentru un rezultat pozitiv. Aceștia includ unii pacienți care sunt debilitați cronic preoperator datorită bolii lor sau malnutriției și pacienți care au suferit un traumatism, sepsis sau complicații chirurgicale și care nu pot menține un aport caloric adecvat. În multe cazuri este evidentă necesitatea terapiei nutriționale în timpul fazei catabolice precoce. Cu siguranță, acestea includ pacienții la care anticipăm o spitalizare prelungită și capacitate diminuată de a prezenta un aport nutrițional voluntar, precum pacienții cu arsuri întinse sau cei cu alte leziuni severe și insuficiență de organ incipientă sau evidentă. În pofida deciziei, intuitiv evidente, de a începe suportul nutrițional la aceste populații, lipsește în general documentația privind beneficiile specifice ale nutriției sau îmbunătățirea rezultatelor. Totuși, asemenea pacienți cu grade mari de stres și cu risc crescut vor fi avuți în vedere pentru un suport nutrițional precoce. Dilema cu care se confruntă cel mai frecvent clinicianul constă în identificarea altor pacienți la care poate fi satisfăcută o anticipare rezonabilă a beneficiilor intervenției nutriționale. Studiile prospective, prin sondaj au redus semnificativ populațiile la care această anticipare poate fi satisfăcută. În general, indicațiile suportului nutrițional preoperator, cel puțin la pacienții spitalizați, par a fi în mare parte limitate la pacienții ce prezintă dovezi de erodare mai severă a masei țesuturilor moi și a rezervelor de țesut adipos. Aceasta nu exclude posibilitatea ca suportul nutrițional în ambulator sau la cei cu semne de insuficiență de organ sau imunosupresie să poată conduce la beneficii ale suportului nutrițional specializat, aplicat înaintea intervenției chirurgicale planificate.

Suportul nutrițional specializat poate fi administrat enteral sau enteral cu suplimente pe venă periferică sau pe cale venoasă centrală. Calea enterală va fi întotdeauna utilizată atunci când este posibil, deoarece ea este considerată a fi mai economică și mai bine tolerată de mulți pacienți, inclusiv cei care au fost supuși unei intervenții chirurgicale abdominale recente. Alimentația pe sondă nazofaringiană, gastrostomă și jejunostomă poate fi luată în considerare pentru alimentarea pacienților care prezintă un tract gastrointestinal relativ normal, dar care nu pot sau nu vor mânca. Dietele elementare pot fi administrate pe căi similare, atunci când sunt indicate volume mari și substanțe nutritive fără lipide, ce necesită digestie minimă. Alimentația parenterală poate fi utilizată pentru suplimentare la pacienții cu aport oral limitat sau, mai frecvent, pentru suportul nutrițional complet în absența aportului oral. Studiile clinice demonstrează că alimentația parenterală poate crește amploarea răspunsurilor mediatorilor macroendocrini (hormoni de stres) și microendocrini (citokine) la o provocare antigenică (Fig. 1-37). Deși mecanismele de amplificare a nivelurilor de hormoni contrareglatori și de mediatori proinflamatori, la subiecții alimentați parenteral sunt însă în studiu pentru a fi complet elucidate, a fost propusă o pierdere a funcției barierei intestinale, ce permite expunerea acută sau cronică a gazdei la toxinele intraluminale. La ființele umane nu s-a determinat în mod clar dacă

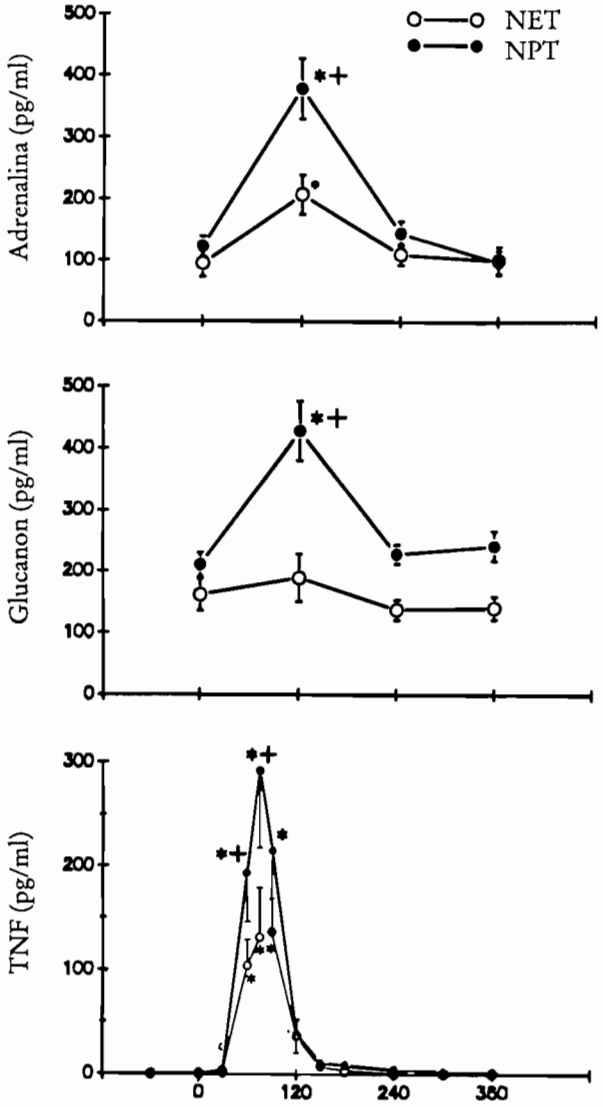


Fig. 1-37. Modul de apariție a adrenalinei, glucagonului și factorului de necroză tumorală (TNF) după injectarea unui bolus de endotoxină la subiecții care au primit numai alimentație parentală (NPT) timp de o săptămână, intestinul fiind pus în repaus, comparativ cu subiecții care au primit numai alimentație enterală (NET). Subiecții care au primit alimentație parentală, tractul gastrointestinal fiind pus în repaus, au prezentat un răspuns mult exagerat la agresiune. (* sau + denotă un $p < 0,05$ față de alimentația enterală). (După: *Fong Y, Marano MA, et al: Ann Surg 210:449, 1989, cu permisiune).*

Tabelul 1-12
Incidența morbidității septice la pacienții traumatizați, alimentați parenteral și enteral

	Traumatism nepenetrant		*Traumatism penetrant*		*Total*	
Complicația	*NET* *n = 48*	*NPT* *n = 44*	*NET* *n = 38*	*NPT* *n = 48*	*NET* *n = 44*	*NPT* *n = 84*
Abces abdominal	2	1	2	6	4	7
Pneumonie	4	10	1	2	5	12
Infecția plăgii	0	2	3	1	3	3
Bacteriemie	1	4	0	1	1	5
Tract urinar	1	1	0	1	1	2
Altele	5	4	1	1	6	5
Complicații totale	13	22	7	12	20	34
%complicații pe grup de pacienți	27%	50%	18%	30%	23%	39%

SURSĂ: Adaptat după Katz JA, Lowry SF: Substrate utilization and hypermetabolism, in Bone RC (ed): *Textbook of Sepsis and Multiorgan Failure*. Philadelphia, Williams & Wilkins (în presă).

nutriția parenterală alterează semnificativ funcția barierei intestinale sau anatomia intracelulară și intercelulară. Incidența compromiterii imune sistemice, determinată de nutriția parenterală, s-a dovedit a fi dificil de documentat. Deși câteva studii sugerează o incidență mai mare a complicațiilor infecțioase la subiecții alimentați parenteral comparativ cu o cohortă de pacienți alimentați enteral, această observație este în mare parte limitată la populațiile cu agresiuni traumatice (Tabelul 1-12).

Deși nu s-au confirmat diferențe clinice între căile de alimentație enterală și parenterală ale substanțelor nutritive exogene, tractul gastrointestinal prezintă un număr de funcții imunologice și de sinteză, care merită a fi luate în considerare în conceperea regimurilor de suport nutrițional. Sunt în curs de investigare un număr de abordări pentru conservarea integrității mucoasei gastrointestinale și a masei intestinale, incluzând stimularea luminală cu substrate digerabile sau nedigerabile și infuzia de surse energetice critice pentru intestin, precum glutamina sau acizii grași cu lanț scurt. Până în prezent, nu a fost clar documentat faptul că aceste produse îmbunătățesc prognosticul la majoritatea populațiilor studiate.

Capacitatea pacientului de a tolera și a absorbi alimentația enterală este determinată de ritmul de administrare, osmolaritatea și natura chimică a produsului. Deseori alimentația enterală este începută cu un ritm de 30-50 ml/h și care este crescut cu 10-25 ml/h pe zi, până când este furnizat volumul optim. După ce este obținut volumul complet, concentrația soluției este crescută lent până la valoarea dorită. Dacă se administrează alimentație esofagiană sau gastrică, volumul gastric rezidual va fi monitorizat, pentru a scădea riscul unui episod de aspirație majoră. Dacă apar crampe abdominale sau diaree, vor fi scăzute ritmul de administrare sau concentrația soluției. Dacă alimentația este întreruptă sau pe aceiași cale se administrează medicamente, toate sondele de alimentație vor fi complet spălate, îndepărtându-se resturile de soluții nutritive.

Alimentația enterală

Alimentația pe sondă nazoenterică. Utilizarea sondelor de alimentație care traversează joncțiunea gastroesofagiană va fi în mod normal aplicată numai la pacienții vigili. Deși ar putea exista tranzitor unele excepții, utilizarea prelungită a acestor sonde de alimentație va fi descurajată. Contraindicația principală a alimentației pe sondă nazoesofagiană sau gastrică este absența stării de conștiență sau absența reflexelor laringiene protectoare, ceea ce poate duce la complicații pulmonare amenințătoare de viață, prin aspirație. Chiar în cazul existenței unei traheostome, nu este recomandabil să alimentăm pacienții obnubilați pe această cale, deoarece deseori soluția nutritivă poate fi recuperată prin aspirație de pe traheostomă, ceea ce indică aspirarea continuă a conținutului gastric. Alimentația esofagiană este rareori permisă.

Sonda nazojejunală poate permite alimentarea dincolo de stoma gastrică disfuncțională și de fistulele gastrointestinale înalte. În asemenea cazuri este posibil să menținem nutriția fără o sondă de jejunostomă, până când disfuncția gastrică se atenuează sau fistula se închide. Asemenea sonde pot fi poziționate în intestinul subțire superior prin poziționarea pacientului într-un mod care favorizează trecerea sondei cu olivă cu mercur în segmentul intestinal dorit. Dacă această tehnică nu reușește, plasarea poate fi realizată sub ghidaj fluoroscopic sau de către un endoscopist experimentat. Poziția adecvată a sondei trebuie confirmată radiografic.

Întotdeauna când preparatele alimentare sunt administrate în tractul gastrointestinal prin sonde, este recomandabil să utilizăm pompe de infuzie, plasate la patul pacientului, pentru a asigura un ritm constant de furnizare pe parcursul fiecărei perioade de 24h. Utilizarea acestor pompe scade incidența efectelor adverse gastrointestinale induse de furnizarea extrem de rapidă a soluțiilor hiperosmolare și permite administrarea mai sigură a unor volumuri zilnice mai mari de substanțe nutritive, deoarece distensia gastrică este minimalizată. La acești pacienți este necesară investigarea tuturor acuzelor abdominale, având în vedere posibilitatea invaginației în jurul sondelor de alimentație plasate mai distal în intestinul subțire.

Alimentația pe sonda de gastrostomă. Administrarea alimentelor combinate pe o sondă de gastrostomă este o metodă bună pentru alimentarea pacienților cu o varietate de leziuni gastrointestinale cronice, survenite la nivelul sau deasupra joncțiunii cardioesofagiene. Alimentația pe sondă de gastrostomă este contraindicată la pacienții obnubilați, cu reflexe laringiene inadecvate. Acest mod de alimentație va fi utilizat numai la pacienții vigili sau la pacienții cu obstrucție totală a esofagului distal.

Gastrostomele constituite chirurgical, de tip Stamm (delimitate de seroasă, temporare) sau Glassman modificat (delimitate de mucoasă, permanente), sunt metode acceptabile de asigurare a alimentației enterale, deși gastrostomele endoscopice percutane (PEG) s-au dovedit a fi sigure și la fel de eficiente. Amestecurile nutritive pot consta în alimente preparate în mod obișnuit, transformate de un mixer într-un material cu consistență semilichidă. Hiperosmolaritatea formulelor de alimentație nu este în general o problemă, atât timp cât pilorul este intact.

Alimentația pe sonda de jejunostomă. Alimentația pe sondă de jejunostomă este, de obicei, necesară la pacienții la care este contraindicată alimentația pe sondă nazoesofagiană sau gastrostomă. Aceștia includ pacienții comatoși, pacienții cu fistule sau obstrucții gastrointestinale înalte și pacienții la care nu poate fi plasată o sondă de alimentație nazojejunală. Jejunostoma poate fi de tip Roux-en-Y (permanentă) sau Witzel (temporară). Ultima este realizată prin introducerea unei sonde de cauciuc numărul 18 French în jejunul proximal, aproximativ 30 cm distal de ligamentul lui Treitz. Peretele jejunului este adus peste sondă pe o distanță de aproximativ 3 cm deasupra punctului în care sonda iese din intestin, pentru a crea un tunel delimitat de seroasă, care permite închiderea rapidă a deschiderii jejunale atunci când sonda este îndepărtată. Un procedeu alternativ constă în plasarea unui cateter de polietilenă sau Silastic cu diametru mai mic. Sonda este exteriorizată printr-o incizie în cadranul superior stâng al abdomenului. Jejunul este suturat la peretele abdominal anterior la nivelul punctului de intrare a sondei pentru a-l izola de cavitatea peritoneală. Este acceptabil să plasăm sondele de jejunostomă concomitent cu intervențiile chirurgicale abdominale majore sau legate de traumatisme, dacă la acești pacienți se anticipează suport nutrițional prelungit.

În unele circumstanțe, când necesitatea alimentației enterale postoperatorii este evidentă sau probabilă, plasarea unei sonde de alimentație cateter pe ac poate evita necesitatea unor proceduri mai extinse. Abilitatea de a securiza sondele jejunale de alimentație face din aceasta o alternativă rezonabilă la jejunostomele constituite chirurgical. Pe serii largi, Maurer și colegii au raportat posibilitatea, siguranța și eficacitatea, din punct de vedere a costului inserției percutanate ghidate fluoroscopic, a sondelor de jejunostomă la o populație diversă de pacienți, care altminteri ar fi necesitat plasarea intraoperatorie sau endoscopică a sondei de alimentație.

Dacă sonda de jejunostomă este îndepărtată din greșeală, nu vor fi practicate încercări oarbe de reinserție. Dacă faptul este descoperit în câteva ore, sonda poate fi reintrodusă sub ghidaj fluoroscopic, pentru a fi siguri că este în intestin, înainte să fie reluată alimentația. Pacientul este supravegheat, urmărind semne de peritonită, timp de 12-18 h după ce alimentația este reîncepută. Dacă există vreo îndoială privind poziția sondei, ea va fi plasată din nou chirurgical.

Alimentația este începută în siguranță la 12-18 h după construcția jejunostomei, chiar dacă nu se auscultă zgomote peristaltice. Alimentația pe sonda de jejunostomă este începută, de obicei, cu una din multele diete cu formulă definită, disponibile în comerț (vezi Tabelul 1-11). Când sunt administrate prin infuzie continuă, aceste formule sunt, de obicei, bine tolerate, dar toți pacienții trebuie evaluați seriat pentru a asigura eficacitatea.

Bine îngrijiți, aproximativ 85% din pacienții cu jejunostomă tolerează bine alimentația. Când apare diareea, ea poate fi controlată, de obicei, prin scăderea temporară a concentrației și volumului formulei. Dacă aceasta eșuează, alimentația este oprită timp de o zi, apoi reluată de la începutul regimului alimentar, progresând mai lent decât înainte. În multe cazuri, simptomele sunt diminuate, dacă sunt reduse ritmul și volumul infuziei și este evitată administrarea formulelor reci. Dacă nu se poate controla diareea prin aceste metode, sau ca o metodă alternativă la opioide, ar putea fi utilă administrarea periodică de agenți care formează fibre.

Dacă pacientul cu jejunostomă prezintă o fistulă biliară sau intestinală proximală, care drenează mai mult de 300 ml pe zi pentru o perioadă prelungită, drenajul de pe fistulă poate fi colectat prin aspirație, răcit într-un bazin cu gheață la patul pacientului și prompt reintrodus pe sonda de alimentație în cantități mici, crescute progresiv, pe parcursul zilei. Pentru a evita supraîncărcarea jejunului, lichidul drenat pe fistulă este reintrodus pe sonda de alimentație între prânzurile ce conțin formule nutritive. Sucul gastric aspirat nu va fi reintrodus pe sonda de alimentație, deoarece el poate determina iritație jejunală și diaree abundentă. Dacă drenajul fistulei este abundent, de obicei nu este posibil să se reintroducă pe sonda de alimentație mai mult de 2 l/zi, iar pierderile lichidiene și de electroliți trebuie înlocuite prin suplimente intravenoase adecvate. Apă suplimentară poate fi administrată împreună cu alimentația sau administrată între prânzuri, după cum este indicat. Uneori este indicată o dietă elementară, atunci când nu sunt tolerate alte formule de alimentație pe jejunostomă.

Diete cu formulă definită

Produsele comerciale constând în diete lichide complet nutritive, derivate sub forme purificate din alimente naturale sau din alimente preparate sintetic, sunt larg utilizate în eforturile de suport nutrițional acut sau cronic. Aceste diete pot fi utilizate pentru suportul nutrițional complet sau ca suplimente alimentare la pacienții care nu pot ingera sau digera destule alimente pentru a-și acoperi nevoile energetice. Ele pot fi preferate alimentației parenterale, bogată în calorii, la pacienții la care o parte din intestinul subțire este disponibilă pentru absorbția zaharurilor simple și a aminoacizilor. Dietele elementare s-au dovedit utile la pacienții cu depleția rezervelor proteice, secundară afecțiunilor gastrointestinale, precum colite ulcerative sau granulomatoase și sindromul de malabsorbție, și la pacienții cu funcție numai parțială a tractului gastrointestinal, precum sindromul de intestin scurt sau fistule gastrice sau ale intestinului subțire, cu alimentație distal față de fistulă. De asemenea, aceste diete au fost utilizate în timpul pregătirii preoperatorii a intestinului.

De asemenea, dietele preparate în comerț conțin electroliții principali, apă, vitamine liposolubile (exceptând vitamina K în unele cazuri) și oligoelemente. Ele nu conțin fibre și de aceea produc un reziduu minim. Nu conțin lactoză și sunt mai ușor tolerate în stări cu deficit de lactază, precum gastroenterite, rezecție intestinală, iradiere sau predispoziție genetică. Există câteva produse al căror conținut în proteine este parțial hidrolizat sau complet hidrolizat la aminoacizi sau dipeptide. Atunci când digestia și absorbția sunt normale, se pare că există puține avantaje terapeutice ale utilizării formulelor cristaline de aminoacizi. În Tabelul 1-11 este prezentată o listă a componentelor de bază ale câtorva preparate comerciale, precum și volumul necesar pentru a

acoperi necesitățile zilnice minime. Practicianul va consulta prospectul produsului pentru a afla detalii suplimentare privind compoziția exactă a formulei prescrise.

Sunt de asemenea disponibile produse speciale, destinate utilizării în prezența unei disfuncții de organ (vezi Tabelul 1-11). În aceste formule comerciale lipidele pot reprezenta mai puțin de 1% sau până la 47% din calorii. Majoritatea conțin lipide cu lanț lung, precum ulei de porumb, ulei de soia sau ulei de floarea-soarelui. Unele includ trigliceride cu lanț mediu. Deoarece densitatea calorică mare a lipidelor nu crește osmolaritatea formulei, atunci când există maldigestie sau malabsorbție semnificativă, poate fi utilă o dietă săracă în lipide sau una suplimentată cu trigliceride cu lanț mediu. Pentru a preveni dezvoltarea deficiențelor de acizi grași esențiali, clinicianul nu trebuie să uite posibilitatea necesității unor lipide suplimentare, atunci când administrează pacienților asemenea diete specializate.

Produsele specifice sunt limitate, în ceea ce privește utilitatea lor clinică generală, datorită conținutului fix în substanțe nutritive. A existat o tendință către prepararea unor diete enterale sub formă de module, în care concentrația anumitor componente critice, precum sodiu, potasiu și lipide, să poată fi modificată după cum este necesar.

Cantitatea dintr-o dietă elementară necesară pentru a menține greutatea corporală și balanța azotului variază de la individ la individ. În stările catabolice severe, deseori dieta standard nu reușește să realizeze o balanță azotată pozitivă. Este obligatorie urmărirea cu atenție a balanței apei și a electroliților, în special atunci când prin fistule sau pe alte căi se pierd cantități mari de lichid. Pot fi adăugate mixturii sodiu și potasiu suplimentar (fără a depăși un total de 100 mEq), deși ele ar trebui administrate în lichidele intravenoase, atunci când sunt necesare cantități mai mari. Apa poate fi adăugată mixturii, când există pierderi excesive de apă pură.

Complicațiile includ greața, vărsătura și diareea, ce se dezvoltă datorită osmolarității mari a dietelor. În general, acestea pot fi controlate prin scăderea ritmului și/sau concentrației mixturii. Coma noncetonică hipertonă poate să apară în prezența pierderilor excesive de apă sau dacă dietele sunt administrate la concentrații peste cele recomandate. Hiperglicemia și glicozuria pot să apară la oricare pacient grav bolnav, în special la cei cu diabet latent, și poate fi indicată insulina.

Un număr de studii prospective au sugerat că unul sau mai multe regimuri de nutriție enterală pot scădea complicațiile și îmbunătăți rezultatul. Aceste formule sunt promovate, deoarece ele cresc diferite aspecte ale funcției imune sau a organelor parenchimatoase. Nu există dovezi care să sugereze că acest fapt este întotdeauna valabil, având în vedere faptul că alte studii prospective, prin sondaj, nu au reușit să demonstreze vreun beneficiu.

Alimentația parenterală

Alimentația parenterală implică infuzia continuă a unei soluții hiperosmolare, care conține carbohidrați, proteine, grăsimi și alte substanțe nutritive necesare, pe un cateter introdus în vena cavă superioară. Pentru a obține un beneficiu maxim, raportul calorii/azot trebuie să fie adecvat (cel puțin 100-150 kcal/g de azot), iar sursele de calorii și azot trebuie să fie infuzate simultan. Atunci când sursele de calorii și azot sunt administrate la momente diferite, există o scădere seminificativă a utilizării azotului. Aceste substanțe nutritive pot fi administrate în cantități considerabil mai mari decât nevoile calorice și de azot bazale, iar această metodă s-a dovedit extrem de benefică în obținerea creșterii și dezvoltării, a balanței azotate pozitive și a creșterii în greutate, într-o varietate de situații clinice.

Indicații pentru utilizarea hiperalimentației intravenoase. Este dificil de demonstrat faptul că alimentația parenterală modifică semnificativ evoluția clinică sau rezultatul final la majoritatea populațiilor de pacienți nechirurgicali. Totuși, studiile clinice și metaanalizele alimentației parenterale în perioada perioperatorie au sugerat faptul că suportul nutrițional preoperator poate ajuta unii pacienți chirurgicali, în special cei cu malnutriție severă. Dimpotrivă, lipsesc dovezile definitive ale beneficiului obținut din utilizarea suportului nutrițional în situațiile postoperatorii. Utilizarea de rutină a alimentației parenterale în secțiile de terapie intensivă a rămas să fie adecvat evaluată, deoarece ea este utilizată în prezent în mod intuitiv. Dovezile care susțin aplicarea nutriției parenterale în situațiile cu semnificație din punct de vedere chirurgical au fost revăzute înainte de formularea protocoalelor clinice practice, publicate de o comisie recentă a medicilor asigurărilor sociale ai Georgetown University. Indicațiile principale ale alimentației parenterale sunt: pacienții grav bolnavi, suferind de malnutriție, sepsis sau traumatisme chirurgicale sau accidentale, atunci când nu este posibilă utilizarea tractului gastrointestinal pentru alimentație. Ea a fost utilizată în multe situații în care nu era necesară sau în care utilizarea tractului gastrointestinal era mai adecvată. În unele situații, nutriția intravenoasă poate fi utilizată pentru a suplimenta aportul oral inadecvat. Utilizarea sigură și cu succes a acestui regim necesită selecția adecvată a pacienților cu nevoi nutriționale specifice, experiență în această tehnică și cunoașterea complicațiilor asociate. Obiectivele fundamentale constau în a furniza substrate cu calorii și azot suficiente pentru a favoriza repararea tisulară și în a menține integritatea sau creșterea masei țesuturilor moi. Mai jos sunt enumerate situațiile în care nutriția parenterală a fost utilizată în efortul de a atinge aceste obiective. Indicațiile 1 și 2 de mai jos sunt utilizate, de obicei, exclusiv pentru nutriția parentală. Indicațiile 3-13 ar putea fi adecvate pentru nutriția enterală sau parenterală.

1. Nou-născuții cu anomalii gastrointestinale extrem de grave, precum fistula traheoesofagiană, gastroschizis, omfalocel sau atrezie intestinală masivă.
2. Sugarii cu eșec al creșterii nespecific sau secundar unei insuficiențe gastrointestinale, asociate cu sindromul de intestin scurt, malabsorbție, deficiențe enzimatice, ileus meconial sau diaree idiopatică.
3. Pacienții adulți cu sindrom de intestin scurt secundar unei rezecții masive a intestinului subțire sau fistulelor enteroenterică, enterocolică, enterovezicală sau enterocutanată.
4. Pacienții cu obstrucții înalte ale tractului alimentar, fără compromitere vasculară, secundar achalaziei, stricturii sau neoplaziei esofagiene, carcinomului gastric sau stenozei pilorice.
5. Pacienții chirurgicali cu ileus paralitic prelungit după intervenții chirurgicale majore, leziuni multiple sau traumatisme abdominale nepenetrante sau deschise, sau pacienții cu ileus reflex ce complică diferite afecțiuni medicale.

6. Pacienții cu intestin de lungime normală, dar cu malabsorbție secundară sprue, hipoproteinemiei, insuficienței enzimatice sau pancreatice, enteritei regionale sau colitelor ulcerative.
7. Pacienții adulți cu tulburări gastrointestinale funcționale, precum diskinezia esofagiană după accident cerebrovascular, diareea idiopatică, vărsături psihogene sau anorexia nervoasă.
8. Pacienții care nu pot ingera alimente sau care regurgitează și aspiră alimentele administrate oral sau pe sonde de alimentație, datorită senzoriului deprimat sau obnubilat după tulburări metabolice severe, afecțiuni neurologice, chirurgie intracraniană sau traumatisme ale sistemului nervos central.
9. Pacienții cu nevoi metabolice excesive, secundar traumatismelor severe, precum arsuri întinse de gradul IV, fracturi majore sau leziuni ale țesuturilor moi.
10. Pacienții cu colită granulomatoasă, colită ulcerativă și enterită tuberculoasă, la care porțiuni mari din mucoasa absorbtivă sunt afectate.
11. Pacienții paraplegici, tetraplegici sau debilitați cu ulcere de decubit indolore în zonele pelvice, în special atunci când igiena precară și contaminarea fecală sunt o problemă.
12. Pacienții cu neoplazii, cu sau fără cașexie, la care malnutriția ar putea periclita aplicarea cu succes a unei opțiuni terapeutice.
13. Pacienții cu insuficiență renală acută potențial reversibilă, la care catabolismul marcat determină eliberarea anionilor și cationilor intracelulari, ducând la hiperpotasemie, hipermagnezemie și hiperfosfatemie.

Contraindicațiile hiperalimentației includ următoarele:

1. Absența unui obiectiv specific al tratamentului pacientului sau cazul când în loc să prelungim o existență cu sens amânăm un deces inevitabil.
2. Perioade de instabilitate cardiovasculară sau tulburări metabolice severe, care necesită control sau corecție înainte de a încerca alimentația intravenoasă hipertonă.
3. Posibilitatea alimentării prin tractul gastrointestinal; în marea majoritate a cazurilor aceasta este cea mai bună cale de a asigura nutriția.
4. Pacienții cu un status nutrițional bun, la care este necesar sau este anticipat numai un suport nutrițional parenteral pe termen scurt.
5. Sugarii cu mai puțin de 8 cm de intestin subțire, deoarece, teoretic, toți sunt incapabili de a se adapta suficient, în pofida unor perioade prelungite de nutriție parenterală.
6. Pacienții cu moarte cerebrală ireversibilă sau altminteri dezumanizați.

Inserția cateterului venos central de infuzie. Utilizarea cu succes a hiperalimentației parentale depinde, în general, de plasarea și îngrijirea corectă a cateterului venos central de alimentație. Un cateter radiopac de 16 gauge și 8 sau 12 inch este introdus percutan prin vena subclavie sau jugulară internă și avansat până în vena cavă superioară. Deși tehnica puncției venei subclavii (Fig. 1-38) a fost tehnica preferată și cea mai larg utilizată, abordul jugularei interne poate fi de asemenea util (Fig. 1-39).

Pentru inserția cateterului intravenos prin vena subclavie, pacientul este plasat în decubit dorsal, cu capul cu 15° mai

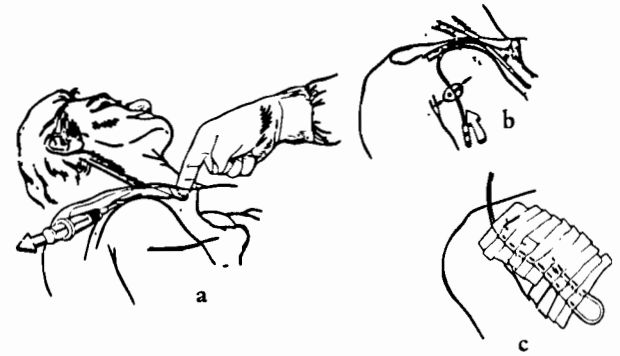


Fig. 1-38. Utilizarea venei subclavii pentru inserția cateterului venos central, care este apoi adecvat securizat.

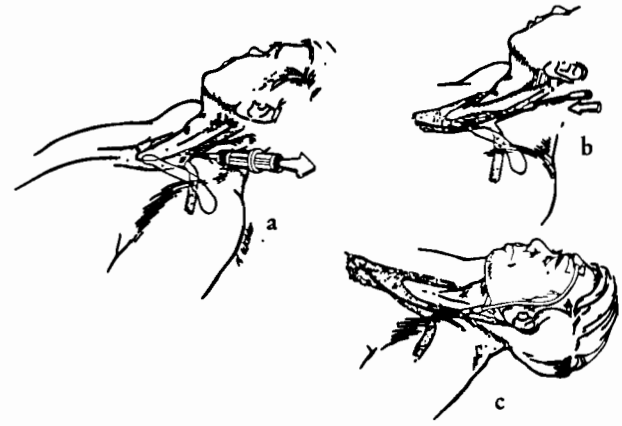


Fig. 1-39. Utilizarea venei jugulare interne pentru inserția cateterului venos central.

jos, utilizând o pernă mică plasată între omoplați, pentru a permite umerilor să cadă spre posterior. Aceasta permite expansiunea venei subclavii și penetrarea mai ușoară. Tegumentul poate fi curățat cu acetonă pentru a degresa suprafața și apoi cu un compus iodat. Câmpurile sunt plasate cu grijă și sunt respectate precauții aseptice minuțioase. Anestezicul local este infiltrat în tegument, formând o pustulă, precum și în țesutul subcutan și periost, la marginea inferioară a claviculei, la nivelul punctului median al acesteia. Majoritatea truselor existente în comerț, pregătite pentru inserția cateterului venos central sunt dotate cu un ac de 16 gauge și lungime de 2-2½ inch. Acest ac se atașează la o seringă de 5-10 ml și este introdus oblic în jos prin pustulă și avansat către vârful degetului operatorului, care exercită o presiune în fosa suprasternală a pacientului. Acul va fi împins chiar pe sub suprafața inferioară a claviculei și va trece peste prima coastă până în vena subclavie. Aplicând o ușoară presiune negativă asupra pistonului seringii, intrarea în venă va fi observată prin apariția sângelui. Acul mai este înaintat câțiva milimetri pentru a fi siguri că bizoul se află în întregime în lumenul venei. În timp ce se detașează seringa de ac, policele este aplicat etanș peste amboul acului pentru a evita embolia aeriană. Un fir de ghidaj metalic, flexibil este apoi introdus în venă prin orificiul acului, lăsând cel puțin jumătate din lungimea firului de ghidaj la exterior, vizibilă deasupra tegumentului, pentru a preveni pierderea firului în venă sau

provocarea de aritmii. Având controlul cu ajutorul firului de ghidaj, acul este apoi retras și scos peste firul de ghidaj. Locul puncției poate fi lărgit ușor cu o lamă numărul 11, iar un dilatator formează un traiect în țesutul moale prin introducerea și scoaterea lui peste firul de ghidaj. Un cateter radioopac de 16 gauge și 8 sau 12 inch este introdus apoi peste firul de ghidaj până când vârful cateterului atinge vena cavă superioară. Firul de ghidaj este apoi retras și întoarcerea sângelui venos este verificată prin aspirarea cu seringa. Amboul cateterului este apoi conectat la un perfuzor steril și infuzia lentă este începută în timp ce cateterul este fixat la tegument printr-o mică sutură. În jurul orificiului de intrare a cateterului în tegument se aplică, de rutină, unguent antibiotic, iar un pansament ocluziv este aplicat deasupra lui, inclusiv deasupra joncțiunii dintre cateter și perfuzor. O radiografie toracică este obținută imediat pentru a confirma poziția cateterului radioopac în vena cavă și pentru a verifica un posibil pneumotorax.

La fiecare 2 sau 3 zile, cateterul este schimbat peste un fir de ghidaj. Locul cateterului este dezinfectat la fel ca pentru o intervenție chirurgicală și se aplică unguent antibiotic și un nou pansament ocluziv. Aspirarea sau administrarea de sânge pe cateter sau utilizarea cateterului pentru determinarea presiunii venoase centrale vor fi evitate, deoarece riscurile de contaminare și de ocluzie a cateterului sunt semnificativ crescute.

Utilizarea abordului jugular intern este satisfăcătoare, dar mai predispusă la dezvoltarea de infecții locale sau sistemice. Nu este recomandabil, decât dacă este absolut necesar, să se plaseze cateterele în vena cavă inferioară folosind abordul de la nivelul membrelor inferioare, datorită probabilității mai mari de sepsis și fenomene tromboembolice. Catetere lungi introduse prin venele cefalică sau bazilică antecubitale pot fi direcționate în vena cavă superioară. Experiența inițială cu catetere din clorură de polivinil a constituit o dezamăgire, datorită incidenței mari a tromboflebitei. Utilizarea cateterelor de poliuretan a scăzut incidența acestor complicații. Alte metode de acces vascular pot fi realizate prin denudare chirurgicală și trecerea cateterelor prin țesutul subcutan al peretelui toracic anterior sau al regiunii cervicale (Fig. 1-40).

Prepararea și administrarea soluțiilor. Soluția de bază conține o concentrație finală de 20-25% glucoză și 3-5% aminoacizi cristalini. Soluțiile sunt, de obicei, preparate steril în farmacie din kit-uri disponibile în comerț, care conțin soluțiile componente și aparatul de transfer. Prepararea în farmacie sub flux laminar scade incidența contaminării bacteriene a soluției. Prepararea adecvată cu un control corespunzător al calității este esențială pentru a evita complicațiile septice.

Datorită variabilității considerabile a concentrațiilor de aminoacizi și electroliți a diferitelor formule de alimentație disponibile în comerț, medicii trebuie să se familiarizeze cu soluțiile utilizate în instituțiile lor. Numai în acest mod aditivii, sub forma electroliților suplimentari, pot fi planificați în mod rațional pentru a satisface nevoile metabolice ale pacientului. Necesarul de electroliți poate varia considerabil de la pacient la pacient, în funcție de calea prin care se pierd lichide și electroliți, funcția renală, rata metabolică, funcția cardiacă și afecțiunea de bază.

De asemenea, preparate intravenoase de vitamine vor fi adăugate formulelor parenterale. Deficiențele în vitamine sunt cazuri rare, dacă sunt utilizate astfel de preparate. În plus, 10 mg de fitomenadionă (vitamina K_1) și 5 mg de acid folic vor fi administrate intramuscular o dată pe săptămână, deoarece ele sunt instabile în soluția de hiperalimentație. 1 mg de ciancobalamină (vitamina B_{12}) este administrat prin injecție intramusculară o dată pe lună. Administrarea intramusculară a fierului poate fi necesară la pacienții cu anemie prin deficit de fier, deși mobilizarea adecvată a rezervelor de fier se poate produce după ce pacientul trece într-o fază anabolică. În timpul nutriției parenterale prelungite, fără lipide, deficiența de acizi grași esențiali poate deveni evidentă, manifestată prin dermatită uscată, solzoasă și căderea părului. Sindromul poate fi prevenit prin infuzarea periodică a unei emulsii lipidice cu o rată echivalentă cu 10-15% din caloriile totale (Tabelul 1-13). Oligoelementele esențiale pot fi necesare după nutriția parenterală totală prelungită și pot fi furnizate prin adăugarea directă a preparatelor comerciale la soluțiile de glucoză-aminoacizi. Cel mai frecvent mod de prezentare a deficiențelor în oligoelemente este rash-ul eczematoid, care se dezvoltă difuz și la nivelul zonelor intertriginoase la pacienții cu deficit de zinc. Alte deficiențe în oligoelemente rare includ o anemie microcitară asociată cu deficitul de cupru și intoleranța la glucoză probabil legată de deficiența de crom. Aceste complicații sunt rareori observate, cu excepția pacienților care primesc nutriție parenterală perioade lungi de timp. Administrarea zilnică a suplimentelor de oligoelemente disponibile în comerț previne majoritatea acestor probleme.

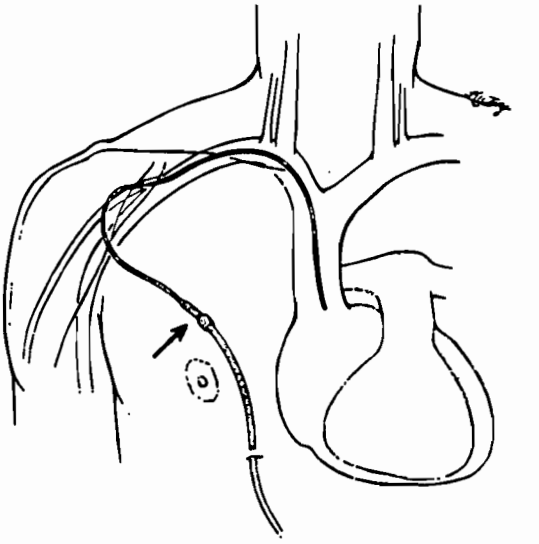


Fig. 1-40. Un cateter Silastic de tip Hickman sau Broviac poate fi plasat percutan în vena cavă superioară sau, așa cum este prezentat, printr-o venotomie în vena cefalică, jugulară externă sau internă. Manșeta Dacron (săgeata) poate fi poziționată mai aproape de locul de ieșire din tegument decât este demonstrat aici. (Modificat după: *Hickman RO et al: A modified right atrial catheter for access to the venous system in marrow teansplant recipients. Surg Gynecol Obset 148:871, 1979, cu permisiune).*

În funcție de toleranța la lichide și azot, soluțiile de nutriție parenterală pot fi crescute, de obicei, pe parcursul a 2-3 zile pentru a atinge rata de infuzie dorită. Insulina poate fi suplimentată atât cât este necesar pentru a asigura toleranța la glucoză. Wolf și Elwyn au demonstrat că eficiența maximă a utilizării glucozei se produce la un ritm de infuzie de 7 mg/kg de greutate corporală pe minut. Perfuziile cu glucoză peste

Tabelul 1-13
Aspecte clinice ale deficiențelor în vitamine

Vitamina A	Cecitate nocturnă, xeroftalmie, pete Bitot, rinoderma, keratomalacia
Vitamina D	Osteomalacie, tetanie
Vitamina E	Anemie
Vitamina K	Tendință la sângerare, echimoze
Vitamina B_1	Beriberi, encefalopatia Wernicke, neuropatie periferică, insuficiență cardiacă congestivă
Vitamina B_2	Chelosis, limbă roșie
Niacina	Indispoziție, cefalee, greață, obosesc ușor
Acid pantotenic	Pelagra, dermatită, glosită, parestezii periferice, simptome legate de măduva spinării
Vitamina B_6	Iritabilitate, depresie, stomatită
Biotina	Descuamare fină, furfuracee a tegumentului
Acid folic	Diaree, megaloblastoză cu glosită
Vitamina B_{12}	Megaloblastoză cu glosită, parestezii periferice
Vitamina C	Scorbut, dureri articulare, petesii, echimoze, gingii edematiate

SURSĂ: Adaptat după Grant JP: *Handbook of Total Parenteral Nutrition*. Philadelphia, WB Saunders, 1992, cap. 3

acest nivel determină sinteză crescută de lipide și nu asigură o supresie suplimentară a gluconeogenezei din aminoacizi.

Rareori, suplimente intravenoase de lichide și electroliți pot fi necesare, în cazul continuării pierderilor anormal de mari de lichide. Pacientul va fi monitorizat cu atenție, urmărind dezvoltarea complicațiilor electrolitice, volemice, acidobazice și septice. Semnele vitale și debitul urinar sunt observate în mod regulat, iar pacientul va fi cântărit zilnic. În timpul evoluției terapiei sunt necesare ajustări frecvente ale volumului și compoziției soluțiilor. Determinările electroliților se realizează zilnic până când devin stabile și la fiecare 2 sau 3 zile după aceea, iar hemograma, testele biochimice ale funcției hepatice și nivelurile sanguine ale ureei, fosfatului și magneziului sunt determinate săptămânal.

Nivelul glucozei urinare și din sângele capilar este verificat la fiecare 6 h, iar concentrația serică a glucozei este verificată cel puțin o dată pe zi în timpul primelor zile de infuzie și la intervale frecvente după aceea. După începerea alimentației parenterale poate apărea intoleranța relativă la glucoză. Insulina poate fi suplimentată atât cât este necesar pentru a îmbunătăți toleranța la carbohidrați. Răspunsul glucozei sanguine la insulina exogenă este evaluat prin determinări frecvente din sângele capilar, mai curând decât să ne bazăm pe glicozurie. Dacă nivelurile glicemiei rămân crescute sau glicozuria persistă, concentrația de glucoză poate fi scăzută, ritmul infuziei încetinit sau se adaugă la fiecare flacon insulină regulară. Creșterea concentrației glucozei sanguine, observată după începerea unui program de alimentație parentală, poate fi temporară, pe măsură ce pancreasul normal își crește excreția sa de insulină ca răspuns la infuzia continuă de carbohidrați. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară insulină umană sau cristalină, suplimentară.

Administrarea unor cantități adecvate de potasiu este esențială pentru obținerea balanței azotate pozitive și pentru a înlocui rezervele intracelulare depletionate. În plus, poate avea loc o deplasare semnificativă a ionului de potasiu dinspre spațiul extracelular spre cel intracelular, datorită infuzării unor cantități mari de glucoză, care determină hipopotasemie, alcaloză metabolică și utilizare scăzută a glucozei. În unele cazuri pot fi necesari 240 mEq de ioni de potasiu pe zi. Hipopotasemia poate determina glicozurie, care va fi tratată cu potasiu, nu cu insulină. Înainte de a administra insulină, nivelul seric al potasiului trebuie verificat pentru a evita hipopotasemia mixtă.

Pacienții cu diabet zaharat insulino-dependent pot prezenta fluctuații mari ale glicemiei în timpul nutriției parenterale. Înlocuirea parțială a caloriilor obținute din glucoză cu emulsii lipidice poate atenua aceste probleme la pacienții selectați.

Emulsiile lipidice. Emulsiile lipidice obținute din uleiuri de soia sau floarea-soarelui sunt larg utilizate ca substanțe nutritive adjuvante pentru a preveni dezvoltarea deficienței de acizi grași esențiali. Ele au fost utilizate ca o sursă principală de energie în alimentația parenterală, dar nu există dovezi ale creșterii eficacității metabolice dacă mai mult de 10-15% din calorii sunt furnizate sub formă de emulsii lipidice. Combinațiile de aminoacizi, glucoză și emulsii lipidice sunt la fel de eficiente ca soluțiile de aminoacizi și carbohidrați în repleția pacienților nesupuși stresului. La pacientul traumatizat, cu hipermetabolism, eficiența lipidelor ca sursă calorică nu este bine documentată. Există un avantaj teoretic al utilizării emulsiilor lipidice la unii pacienți septici și traumatizați, atunci când oxidarea nesupresibilă a lipidelor și excreția crescută a noradrenalinei însoțesc infuzia de glucoză. Pacienții cu transport sau metabolism anormal al lipidelor, nefroză lipidică, coagulopatie sau boală pulmonară severă nu vor primi emulsii lipidice. Majoritatea cercetătorilor recomandă limitarea administrării emulsiilor lipidice la 2,0-2,5 g/kg de greutate corporală pe zi.

Formule speciale. Numeroase studii au demonstrat siguranța alimentației parenterale la pacienții cu insuficiență renală. La acești pacienți pot fi indicate formule speciale de aminoacizi esențiali. Selectarea concentrației calorice și de azot adecvate trebuie judecată în funcție de toleranța la lichide, afecțiunile asociate și frecvența ședințelor de dializă. Pentru îmbunătățirea supraviețuirii la acești pacienți, utilizarea adecvată a dializei se adaugă la suportul nutrițional. Soluțiile pentru pacienții cu insuficiență renală acută, oligurică conțin o concentrație finală de glucoză de 40-45% și numai l-aminoacizi esențiali. La pacienții cu insuficiență renală nonoligurică poate fi posibilă utilizarea aminoacizilor esențiali și neesențiali pentru a promova sinteza proteinelor.

Soluțiile destinate pacienților cu insuficiență hepatică conțin niveluri crescute de aminoacizi cu lanț ramificat și concentrații scăzute de aminoacizi aromatici. Astfel de soluții ameliorează encefalopatia, dar nu îmbunătățesc supraviețuirea, care este dictată de patologia hepatică subiacentă. Pacienții cu rezervă hepatică moderată și hepatită etanolică pot fi, de asemenea, tratați cu formule parenterale standard pentru a controla encefalopatia și ascita.

Cașexia legată de boala cardiacă severă poate fi judicios tratată cu formule cu concentrație mare de glucoză și aminoacizi și cu conținut scăzut în sodiu.

Având în vedere demonstrarea unor beneficii mai curând modeste ale suportului nutrițional, în timpul fazei catabolice au existat investigații mai recente ale unor posibile terapii adjuvante. Eforturile de a crește anabolismul prin administrarea factorului de creștere (hormonul de creștere, IGF-1) sau steroizilor anabolici nu par a avea, în general, beneficii suplimentare în condițiile unei alimentații complete din punct de vedere caloric. Un oarecare beneficiu ar putea fi obținut la pacienții care prezintă afecțiuni mai cronice, în care ar putea fi indicată desprinderea de suportul nutrițional.

Complicații. Plasarea și menținerea accesului venos sau formularea și furnizarea soluțiilor parenterale pot determina o serie de probleme. Una din cele mai obișnuite și severe complicații asociate cu alimentația parenterală pe termen lung este sepsisul secundar contaminării cateterului venos central. Contaminarea soluțiilor ar trebui luată în considerare, dar este rară atunci când sunt urmate protocoalele farmaceutice adecvate. Această problemă apare mai frecvent la pacienții cu sepsis sistemic și în multe cazuri este o consecință a contaminării hematogene a cateterului cu bacterii. De obicei, ea este un rezultat al nerespectării precauțiilor aseptice stricte în timpul preparării și administrării soluțiilor. Unul din cele mai precoce semne ale sepsisului sistemic poate fi dezvoltarea bruscă a intoleranței la glucoză (cu sau fără creșterea temperaturii) la un pacient care anterior a fost menținut pe alimentație parenterală fără dificultate. Când apare aceasta sau dacă se dezvoltă febra fără o cauză evidentă, este indicată o cercetare atentă a unui posibil focar septic. De asemenea, vor fi investigate alte cauze de febră. Dacă febra persistă, cateterul de infuzie va fi îndepărtat și din el se vor face culturi. În unele centre cateterele considerate a avea un risc mic de infecție sunt schimbate în prezent pe un fir de ghidaj în J. Dacă semnele de infecție persistă 24-48 h fără o sursă definibilă, cateterul va fi replasat în vena subclavie opusă sau într-una din venele jugulare interne, iar infuzia va fi reîncepută. Este recomandabil să așteptăm o perioadă scurtă înainte de reintroducerea cateterului, în special dacă există bacteriemie sau instabilitate hemodinamică.

Alte complicații legate de plasarea cateterului includ dezvoltarea pneumotoraxului, hemotoraxului sau hidrotoraxului; leziunea arterei subclavii; aritmii cardiace dacă cateterul este plasat în atriu sau în ventricul; embolia aeriană sau embolia cu fragmente de cateter; și, rareori, perforația cardiacă cu tamponadă. Tromboflebita sau tromboza venei cave superioare, evidentă clinic, a fost rară, dar tromboflebita dovedită radiografic a fost observată până la 25% din pacienții selectați.

Deși utilizarea cateterelor cu lumen multiplu pentru terapia infuzională și monitorizarea pacienților cu stare critică este uneori indicată, riscurile (în special sepsisul și tromboza venoasă) ce însoțesc utilizarea prelungită a unor astfel de catetere pot fi crescute. Eforturile vor fi îndreptate către înlocuirea acestor catetere cu catetere intravenoase de alimentație, standard, cu lumen unic, cât mai curând posibil. Suportul nutrițional acut al pacienților chirurgicali rareori necesită utilizarea cateterelor implantate permanent (vezi Fig. 1-38). Utilizarea acestor catetere va fi limitată la pacienți nonseptici sau cu risc mare, care necesită perioade prelungite de terapie lichidiană sau nutrițională, sau la pacienți selectați care necesită recoltarea frecventă de sânge.

Hiperglicemia noncetonică hiperosmolară se poate dezvolta în cazul unor rate normale de infuzie la pacienți cu toleranță alterată la glucoză sau la oricare pacient, dacă soluțiile hipertone sunt administrate prea rapid. Aceasta este o complicație obișnuită în special la pacienții cu diabet latent și la pacienții care au fost supuși unui traumatism sau stres chirurgical sever. Tratamentul afecțiunii constă în repleția volemică cu corectarea tulburărilor electrolitice și administrarea de insulină. Această complicație severă poate fi evitată prin urmărirea cu atenție a balanței lichidiene zilnice și determinări frecvente ale nivelurilor glucozei urinare și sanguine și ale nivelurilor electroliților serici.

De asemenea, se pot dezvolta un număr de anomalii ale volumului, concentrației și compoziției, dar acestea sunt în mare parte evitate prin urmărirea cu atenție a detaliilor tratamentului pacientului. Acest aspect este important în special la pacienții vârstnici și la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare, renale sau hepatice semnificative. Este important să nu „supraalimentăm" pacientul nutrit parenteral. Acest lucru este adevărat în special la pacientul epuizat, la care infuzia de calorii în exces poate determina retenția dioxidului de carbon și insuficiență respiratorie. De asemenea, la anumiți pacienți alimentarea în exces a fost legată de dezvoltarea steatozei hepatice sau de depozitarea marcată a glicogenului. Anomalii ușoare ale nivelurilor serice ale transaminazelor, fosfatazei alcaline și bilirubinei pot apărea la mulți pacienți nutriți parenteral. Dacă testele nu ating un platou sau nu revin către normal în decurs de 7-14 zile, aceasta va sugera alte cauze.

Nutriția parenterală la domiciliu

Pacienții care nu necesită internarea în spital pentru tratamentul bolii lor principale și care nu pot tolera încă alimentația orală sau enterală adecvată, pot fi candidați pentru nutriția parenterală la domiciliu. Spre deosebire de metodele temporare de acces vascular, cateterele Silastic s-au dovedit a fi căi durabile de administrare pentru nutriția parenterală pe termen lung (vezi Fig. 1-40). Alternativele la această tehnică includ plasarea unor căi subcutanate de infuzie. Încă este întâlnită o rată absolută a infecțiilor legate de cateter de 0,3 pe an pe pacient. Deși nutriția parenterală la domiciliu este mai eficientă din punct de vedere al costului decât metodele similare la pacienții internați, criteriile pentru selectarea pacienților trebuie să fie mai riguroase decât cele enumerate mai sus pentru pacienții spitalizați. Pacienții cu boli terminale, incapabili de a-și purta singuri de grijă sau pacienții lipsiți de un mediu suportiv la domiciliu sunt candidații pentru această metodă. Bolile intestinale inflamatorii, tulburările de motilitate și infarctul intestinal ischemic constituie, de asemenea, indicații.

O perioadă de antrenament cu pacientul spitalizat este necesară pentru a familiariza pacientul și familia cu metodele adecvate de preparare și furnizare a soluțiilor. Acest lucru este cel mai bine realizat într-un cadru multidisciplinar, în care specialiștii sunt complet familiarizați cu complicațiile acute și cronice ale nutriției parenterale la domiciliu. Există un interes în noile tehnologii care ar putea promova trecerea pacienților dependenți de nutriția parenterală la nutriție enterală parțială sau completă. Astfel de metode s-au dovedit întrucâtva promițătoare în studiile inițiale, dar cel mai probabil se vor dovedi inadecvate pentru majoritatea pacienților dependenți de nutriția parenterală.

Bibliografie

Sistemele și efectele hormonilor endocrini

Aguilera G, Mendelsohn AO, Catt KJ: Dopaminergic regulation of aldosterone secretion, in Martini L, Ganong WF: *Frontiers in Neuroendocrinology*. New York, Raven, 1984, p. 265

Ali M, Vedeckis WV: The glucocorticoid receptor protein binds to transfer RNA. *Science* 235:467, 1987

Anggard EE, The endothelium: The body's largest endocrine organ? *J Endocrinol* 127:373, 1990

Argetsinger LS, Campbell GS, et al: Identification of JAK2 as a growth hormone receptor-associated tyrosine kinase. *Cell* 74:237, 1993.

Auernhammer CJ, Strasburger CJ: Effects of growth hormone and insuline-like growth factor I on the immune system. *Eur J Endocrinol* 133:636, 1995.

Aun F, Medeiros-Neto GA, et al: The effect of major trauma on the pathway of thyroid hormone metabolism. *J Trauma* 23:104, 1983.

Barber AE, Coyle SM, et al: Glucocorticoid therapy alters hormonal and cytokine responses to endotoxin in man. *J Immunol* 150:1999, 1993.

Barber A, Chyle SO, et al: Influence of hypercortisolemia on soluble tumor necrosis factor receptor II and interleukin-I receptor antagonist responses to endotoxin in human beings. *Surgery* 118:406, 1995.

Baron RN: Neuroendocrine mobilization of body fuels after injury. *Br Med Bull* 41:218, 1985.

Bauer WE, Vigar SNM, et al: Insulin response during hypovolemic shock. *Surgery* 66:80, 1969.

Benedict CR, Grahame-Smith DG: Plasma noradrenaline and adrenaline concentrations and dopamine-B-hydroxylase activity in patients with shock due to septicaemia, trauma and hemorrhage. *Q J M* 47:1, 1978.

Bernton EW, Long JB, et al: Opioids and neuropeptides: Mechanisms in circulatory shock. *Fed Proc* 44:290, 1985.

Bonnet F, Harari A, et al: Suppresion of antidiuretic hormone hypersecretion during surgery by extradural anaesthesia. *Br J Anaesth* 54:30, 1982.

Brizio-Molteni L, Molteni A, et al: Prolactin, corticotropin, and gonadotropin concentrations following thermal injury in adults. *J Trauma* 24:1, 1984.

Buckingham J: Hypothalamic-pituitary responses to trauma. *Br Med Bull* 41:203, 1985.

Burnay MM, Python CP, et al: Role of the capacitative calcium influx in the activation of steroidogenesis by angiotensin-II in adrenal glomerulosa cells. *Endocrinology* 135:751, 1994.

Calvano SE, Barber A, et al: Effect of combined cortisol-endotoxin administration on peripheral blood leukocyte counts and phenotype in normal humans. *Arch Surg* 127:181, 1992.

Calvano SE, Chiao J, et al: Changes in free and total levels of plasma cortisol and thyroxine following thermal injury in man. *J Burn Care Rehabil* 5:143, 1984.

Chamber DA, Cohen RL, et al: Neuroimmune modulation: Signal transduction and catecholamines. *Neurochem Int* 22:95, 1993.

Chan TM: The permissive effects of glucocorticoids on hepatic gluconeogenesis. *J Biol Chem* 259:7426, 1984.

Christiansen NJ, Hilsted J, et al: Effects of surgical stress and insulin on cardiovascular function and norepinephrine kinetics. *Am J Physiol* 247:E29, 1994.

Cochrane JPS, Forsling ML, et al: Arginine vasopressin release following surgical operations. *Br J Surg* 68:209, 1981.

Compton MM, Cidlowski JA: Vitamin B6 and glucocorticoid action. *Endocr Rev* 7:140, 1986.

Conn PM: The molecular basis og gonadotropin-releasing hormone action. *Endocr Rev* 7:3, 1986.

Cooper CE, Nelson DH: ACTH levels in plasma in preoperative and surgically stressed patients. *J Clin Invest* 41:1599, 1962.

Coutelier JP, Kehr JH, et al: Binding and functional effect of thyroid- stimulating hormone on human immune cells. *J Clin Immunol* 10:204, 1990.

Cryer, PE: Physiology and pathophysiology of human sympathoadrenal neuroendocrine system. *N Engl J Med* 303:436, 1980.

Darlington DN, Dallman MF: Feedback control in endocrine systems, in Becker KL, et al(eds): *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*, ed. a 2-a, Philadelphia, JB Lippincott, 1992, cap. 4.

Davis JM, Albert JD, et al: Increased neutrophil mobilization and decreased chemotaxis during cortisol and epinephrine infusions. *J Trauma* 31:725, 1991.

DeBold CR, Menefee JK, et al: Proopiomelanocorticotropin gene is expressed in many normal human tissues and in tumors not associated with ectopic adrenocorticotropin syndrome. *Mol Endocrinol* 2: 862, 1989.

Deitch EA, Xo D, et al: Opioids modulate neutrophil lymphocyte function: Thermal injury alters plasma beta-endorphin levels. *Surgery* 104:41, 1988.

Delrue- Perollet C, Li KS, et al: Peripheral catecholamines are involved in the neuroendocrine and immune effect of LPS. *Brain Behav Immun* 9:149, 1995.

Dropps S, Schuller A, et al: Structural aspects of IGFBP family. *Growth Regul* 2: 80, 1992.

Engeland WC, Bereiter DF, et al: Sympathetic control of adrenal secretion after hemorrhage in awake dogs. *Am J Physiol* 251:R341, 1986.

Esler M, Jennings G, et al: Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: Source, fate, and functions. *Physiol Rev* 70:963, 1990.

Fabris N, Mocchegiani E, et al: Pituitary-thyroid axis and immune system: A reciprocal neuroendocrine-immune interaction. *Horm Res* 43:29, 1995.

Fantl WJ, Johnson ED, et al: Signaling by receptor tyrosine kinases. *Annu Rev Biochem* 62:453, 1993.

Franchimont P: The regulation of follicle- stimulating hormone and luteinizing hormone secretion in humans, in Martini L, Ganong WF (eds): *Frontiers in Neuroendocrinology*, New York, Oxford University Press, 1971, p. 3331.

Frayn KN, Little RA, et al: The relationship of plasma catecholamines to acute metabolic and hormonal responses to injury in man. *Circ Shock* 16:229, 1985.

Gerich JE, Charles MA, et al: Regulation of pancreatic insulin and glucagon secretion, *Annu Rev Physiol* 38:353, 1976.

Greengard P: Phosphorylated proteins as physiological effectors. *Science* 199:146, 1978.

Guirao X, Lowry SF: Biologic control of injury and inflammation: Much more than too little or too late. *World J Surg* 20:437, 1996.

Habener JF: Genetic control of hormone formation, in Wilson JD, Foster DF (eds) *Williams Textbook of Endocrinology*, ed. a 8-a, Philadelphia, WB Saunders, 1992, cap 4.

Hammond GL, Smith CL, et al: A role for corticosteroid-binding globulin in delivery of cortisol to activate neutrophils. *J Endocrinol Metab* 71:34, 1990.

Harbour DV, Galin FS, et al: Role of leukocyte-derived proopiomelanocortin peptides in enditoxic shock. *Circ shock* 35:181, 1991.

Holaday JW, Black LE, et al: Neuropeptides in shock and trauma, in Gelhoed GW, Chernow B (eds): *Endocrine Aspects of Acute Illness*. London, Churchill Livingston, 1985, p. 257.

Jackson I: Thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 306: 245, 1982.

Kirschner RE, Fantini GA: Role of Neutrophils, in Fantini GA (ed): *Ischemia-Reperfusion Injury of Skeletal Muscle*, Austin, RG Landes, 1994, cap. 3.

Kraus-Friedmann N: Hormonal regulation of hepatic gluconeogenesis. *Physiol Rev* 51:312, 1984.

Landsberg L, Young JB: Catecholamines and the adrenal medulla, in Wilson JD, Foster DW (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*. ed. a 8-a, Philadelphia, WB Saunders, 1992, p. 621.

Lefer AM: Significance of lipid mediators in shock states. *Circ Shock* 27:3, 1989.

Levy EM, McIntosh T, et al: Elevation of circulatory beta-endorphin levels with concomitent depression of immune parameters after traumatic injury. *J Trauma* 26:246, 1986.

Liles WC, Dale DC, et al: Glucocorticoids inhibit apoptosis of human neutrophils. *Blood* 86:3181, 1995.

Lilly MP, Gann DS: The hypothalamic-pituitary-adrenal-immune axis: A critical assessment. *Arch Surg* 127:1463, 1992.

Linares OA, Jacquez JA, et al: Norepinephrine metabolism in humans: Kinetic analysis and model. *J Clin Invest* 80:1332, 1987.

Lotan M, Schwartz M: Cross talk between the immune system and the nervous system in response to injury: Implications for regeneration. *FASEB J* 8:1026, 1994.

Luscher TF: The endocrine endothelium, in Becker KL, et al: *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*, ed. a 2-a Philadelphia, JB Lippincott, 1996, cap. 174.

Luscher TF: The endothelium and cardiovascular disease: A complex relation. *N Engl J Med* 330:1081, 1994.

Madden KS, Sanders VM, et al: Catecholamine influences and sympathetic neural modulation of immune responsiveness *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 35:417, 1995.

Motulsky JJ, Insel PA: Adrenergic receptors in man. Direct identification, physiologic regulations, and clinical alterations. *N Engl J Med* 307:18, 1982.

Munck A, Guyre PM, et al: Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev* 5:25, 1984.

Obin M, Nowell T, et al: The photoreceptor G-protein transduction (Gt) is a substrate for ubiquitin-dependent proteolysis. *Biochem Biophys Res Commun* 200:1169, 1994.

Reichlin S: Neuroendocrine control of pituitary function, in Besser GM, Cudworth AG (eds): *Clinical Endocrinology: An Illustrated Text*. Philadelphia, JB Lippincott, 1987.

Rock CS, Chyle SO, et al: Influence of hypercortisolemia on the acute-phase protein response to endotoxin in humans. *Surgery* 112:467, 1992.

Rodrick ML, Wood JJ, et al: Mechanism of immunosuppression associated with severe nonthermal traumatic injuries in man: Production of interleukin 1 and 2, *J Clin Immunol* 6:310, 1986.

Sapolsky R, Rivier C, et al: Interleukin 1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science* 238:522, 1987.

Shavit Y, Lewis JW, et al: Opioid peptides mediate the suppressive effect of stress on natural killer cell cytotoxicity. *Science* 223:188, 1984.

Spiegel AM, Gierschik P, et al: Clinical implications of guanide nucleotide binding proteins as receptor effector couplers. *N Engl J Med* 312:26, 1985.

Thompson WA, Chyle SO, et al: The metabolic effects of continuous infusion of insulin-like growth factor (IGF-1) in parenterally fed men. *Surg Forum* 42:23, 1991.

Udelsman R, Holbrook NJ: Endocrine and molecular responses to surgical stress. *Curr Probl Surg* 31:653, 1994.

Van der Poll T, Chyle SO, et al: Epinephrine inhibits tumor necrosis factor-alpha and potentiates interleukin 10 production during human endotoxemia. *J Clin Invest* 97:713, 1996.

Van der Poll T, Van Zee KJ, et al: Interleukin 1 receptor blockade does not affect endotoxin-induced changes in thyroid hormone metabolism in man. *J Clin Endo Metab* 80:1341, 1995.

Vaughan GM, Becker RA, et al: Cortisol and corticotrophin in burned patients. *J Trauma* 22:263, 1982.

White MF, Kahn CR: The insulin signaling system. *J Biol Chem* 269:1, 1994.

Wichmann MW, Zellweger R, et al: Mechanism of immunosuppression in males following trauma-hemorrhage: critical role of testosterone. *Arch Surg* 131:1186, 1996.

Wilmore DW, Long JM, et al: Catecholamines: Mediators of the hypermetabolic response to thermal injury. *Ann Surg* 180:653, 1974.

Wilmore DW, Mason AD, Pruitt BA: Insuline response to glucose in hypermetabolic burn patients. *Ann Surg* 183: 314, 1976.

Wolfe RR, Herndon DN, et al: Effect of severe burn injury on substrate cycling by glucose and fatty acids. *N Engl J Med* 317:379, 1982.

Sistemele neuroimunologic, microendocrin și al citokinelor

Akbar AN, Salmon M: Cellular environments and apoptosis: Tissue microenvironments control activated T-cell death. *Immunol Today* 18:72, 1997.

American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definions for sepsis and multiple organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20:864, 1992.

Ayala A, Lehman DL, et al: Mechanism of enhanced susceptibility to sepsis following hemorrhage. *Arch Surg* 129:1172, 1994.

Balibrea JL, Arias-Diaz J, et al: Effect of pentoxifylline and somatostatin on tumour necrosis factor production by human pulmonary macrophages. *Circ Shock* 43:51, 1994.

Barry MC, Kelly C, et al: Immunological and physiological responses to aortic surgery:Effect of reperfusion on neutrophil and monocyte activation and pulmonary function. *Br J Surg* 84:513, 1997.

Bazzoni F, Beutler B: The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med* 334:1717, 1996.

Berkenbosch F, De Goeij EC, et al: Neuroendocrine, sympathetic, and metabolic responses induced by interleukin 1. *Neuroendocrinology* 50:570, 1989.

Besedovsky HO, del Rey A: Immune-neuroendocrine circuits: Integrative role of cytokines. *Front Neuroendocrinol* 13:61, 1992.

Beutler B, Cerami A: Cachectin: More than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 316:379, 1987.

Beveilacqua MP, Nelson RM, et al: Endothelin- leukocyte adhesion molecules in human disease. *Annu* Rev *Med* 45:361, 1994.

Biffl WL, Moore EE, Moore FA: Interleukin-6 in the injured patient. *Ann Surg* 224:647, 1996.

Blake MJ, Udelsman R, et al: Stress-induced hest shock protein 70 expression in adrenal cortex: An adrenocorticotropic hormone-sensitive, age-dependent response. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:9873, 1991.

Blalock JE: A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine szstems. *Physiol Rev* 69:1, 1989.

Boermeester MA, van Leeuwen PAM, et al: IL-1 blockade attenuates mediator release and dysregulation of the hemostatic mechanism during human sepsis. *Arch Surg* 130: 739, 1995.

Botha AJ, Moore FA, et al: Sequential systemic platelet-activating factor and interleukin 8 primes neutrophiles in patients with trauma at risck of multiple organ failure. *Br J Surg* 83:1407, 1996.

Brigham KL, Meyrick B, et al: Antioxidants protect cultured bovine lung endothelial cells from injury endotoxin. *J Appl Physiol* 63:840, 1987.

Calvano SE, van der Poll T, et al: Monocyte tumor necrosis factor receptor levels as a predictor of risck in human sepsis. *Arch Surg* 131:434, 1996.

Carlos TM, Harlan JM: Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 84:2068, 1994.

Caromona RH, Tsao RC, et al: The role of prostacyclin and thromboxane in sepsis and septic shock. *Arch Surg* 119:189, 1984.

Cernacek P, Stewart DJ: Immunoreactive endothelin in human plasma: Marked elevation in patients in cardiogenic shock. *Biochem Biophys Res Commun* 161:562, 1989.

Chen X, Christou NV: Relative contribution of endothelial cell and polymorphonuclear neutrophil activation in their interactions in systemic inflammatory response syndrome. *Arch Surg* 131:1148, 1996.

Chiba T, Takahashi S, et al: Fas-mediated apoptosis is modulated by intracellular glutathione in human T cells. *Eur J Immunol* 26:1164, 1996.

Cinat ME, Waxman K, et al: Trauma causes sustained elevation of soluble tumor necrosis factor receptors. J Am *Coll Surg* 179:529, 1994.

Clowes GHA Jr, Hirsch E, et al: Survival from sepsis: The significance of altered protein metabolism regulated by proteolysis inducing factor, the circulating cleavage product of interleukin-1. *Ann Surg* 202:446, 1985.

Cox G, Crossley J, et al: Macrophage engulfment of apoptotic neutrophils contributes to the resolution of acute pulmonary inflammation in vivo. *Am J Respir Cell Mol Biol* 12:232, 1995.

Cruickshank AM, Fraser WD, et al: Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci* 79:161, 1990.

Curran RD, Billiar TR, et al: Multiple cytokines are required to induce hepatocyte nitric oxide production and inhibit total protein synthesis. *Ann Surg* 212:462, 1990.

Damas P, Caniver Jl, et al: Sepsis and seum cytokine concentrations. *Crit Care Med* 25:405, 1997.

Decker D, Schondorf M, et al: Surgical stress induces a shift in the type-1/ type-2 T-helper cell balance suggesting down-regulation of cell-mediated and up-regulation of antibody-mediated immunity commensurate to the trauma. *Surgery* 119:316, 1996.

Deitch EA, Bridges W, et al: Hemorrhagic shock induced bacterial translocation is reduced by xanthine oxidase inhibition or inactivation. *Surgery* 104:191, 1988.

Dunn A: systemic interleukin-1 administration stimulates hypothalamic norepinephrine metabolism paralleling the increased plasma corticosterone. *Life Sci* 43:429, 1988.

Enayaty P, Brennan MF, et al: Systemic and liver cytokine activation. *Arch Surg* 129:1159, 1994.

Faist E, Schinkel C, et al: Update on the mechanism of immune suppression of injury and immune modulation. World J Surg 20:454, 1996.

Fernandez-Botran R: Soluble cytokine receptors: Their role in immunoregulation. *FASEB J* 5:2567, 1991.

Fong Y, Marano MA, et al: The acute splanchnic and peripheral tissue metabolic response to endotoxin in humans. *J Clin Invest* 85:1896, 1990.

Garner CV, D'Amico R, et al. Cytokine-mediated human polymorphonuclear neutrophil phagocytosis: Evidence of differential sensitivities to manipulation of intracellular mechanism. *J Surg Res* 60:84, 1996.

Grbic JT, Mannick JA, et al: The role of prostaglandin E2 in immune suppression following injury. *Ann Surg* 214:253, 1991.

Haglund U, Gerdin B: Oxygen-free radicals and circulatory shock. *Circ Shock* 34:405, 1991.

Hartl WM, Herndon DN, et al: Kinin/prostaglandin system: Its therapeutic value in surgical stress. *Crit Care Med* 18: 1167, 1990.

Hauser CJ, Lagoo S, et al: Tumor necrosis factor alpha gene expression in human peritoneal macrophages is suppressed by extra-abdominal trauma. *Arch Surg* 130:1186, 1995.

Hirata Y, Itoh K, et al: plasma endothelin levels during surgery. *N Engl J Med* 321:1686, 1989.

Itoh K, Goseky N, et al: intraoperative hemorrhage affects endothelin-1 concentrations. *Am J Gastroenterol* 86:118, 1991.

Jindal S: Heat shock proteins: Applications in health and disease. *Trends Biotechnol* 14:17, 1996.

Keegan AD, Ryan JJ, et al: IL-4 regulates growth and differentiation by distinct mechanism. *Immunologist* 4: 196, 1996.

Klava A, Windsor ACJ, et al: Interleukin-10: A role in the development of postoperative immunosuppression. *Arch Surg* 132:425, 1997.

Kluck RM, Bossy-Wetzel E, et al: The release of cytochrome c from mitochondria: A primary site for Bcl-2 regulation of apoptosis. *Science* 275:1132, 1997.

Koller J, Mair P, et al: endothelin and big endothelin concentrations in injured patients. *N Engl J Med* 325:1518,1991.

Kroemer G, Zamzami N, et al: Mitochondrial control of apoptosis. *Immunol Today* 18:44, 1997.

Lee A, Whyte MKB, et al: Inhibition of apoptosis and prolongation of neutrophil functional longevity by inflammatory mediators. *J Leukoc Biol* 54:283, 1993.

Lefer AM: Eicosanoids as mediators of ischemia and shock. *Fed Proc* 44:275, 1985.

Lilly MP, Gann DS: The hypothalamo-pituitary-immune axis: A critical appraisal. *Arch Surg* 127:1463, 1992.

Li J, Kudsk KA, et al: Effect of glutamine-enriched total parenteral nutrition on small intestinal gut-associated lymphoid tissue and upper respiratory tract immunity. *Surgery* 121:542, 1997.

Lin E, Calvano SE, Lowry SF: Disordered apoptosis as a mechanism for adverse outcome, in Vincent JL (ed): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*: Berlin, Springer-Verlaf, 1997.

Lin E, Calvano SE, Lowry SF: Cytokine response in abdominal surgery, in Schein M, Wise L (eds): *Cytokines and the Abdominal Surgeon*. Austin, RG landes, 1997.

Lin E, Calvano SE, lowry SF: Biologic control of systemic inflammatory response. *Curr Opin Crit Care* 3:1, 1997.

Lowry SF, Calvano SE: Soluble cytokine and hormonal mediators of immunity and inflammation, in Howard RJ, Simmons RL (eds): *Surgical Infectious Diseases*, ed. a 3-a, Norwalk, CT, Appleton and Lange, 1995.

Mack VE, McCarter MD, et al: Dominance of T-helper 2-type cytokines after severe injury. *Arch Surg* 131:1303, 1996.

MacMicking J, Xie QW, et al: Nitric oxide and macrophage function. *Ann Rev Immunol* 15:323, 1997.

Marshall JC, Watson RWG: Apoptosis in the resolution of systemic inflammation, in Vincent JL (ed): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, Berlin, Springer – Verlag, 1997.

Mealy K, Van Lanschot JJB, et al: Are the catabolic effects of tumor necrosis factor mediated by glucocorticoids ? *Arch Surg* 125:42, 1990.

Meduri GU, Headley S, et al: Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS: Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest* 107:1062, 1995.

Mowat AM, Viney JL: The anatomical basis of intestinal immunity. *Immunol Rev* 156:145, 1997.

Murray HW: Interferon-gamma and host antimicrobial defense: Current and future clinical applications. *Am J Med* 97:459, 1994.

Myers A, Uotila P, et al: The eicosanoids: Prostaglandins, thromboxane, and leucotrienes, in DeGroot LJ (ed): *Endocrinology,* ed. a 2-a, Philadelphia, WB Saunders, 1989, p. 2480.

Nagata S, Golstein P: The Fas death factor. *Science* 267: 1449, 1995.

Ochoa JB, Udekwu AO, et al: Nitrogen oxide levels in patients after trauma and during sepsis. *Ann Surg* 214:621, 1991.

Oka M, Hirazawa K, et al: Induction of Fas-mediated apoptosis on circulating lymphocytes by surgical stress. *Ann Surg* 223: 434, 1996.

O'suilleabhain C, O'Sullivan ST, et al: Interleukin-12 treatment restores normal resitance to bacterial challenge after burn injury. *Surgery* 120:290, 1996.

Palombo JD, Blackburn GL, et al: Endothelin cell fators and response to injury. *Surg Gynecol Obstet* 173:505, 1991.

Patrick DA, Moore FA, et al: The inflammatory profile of interleukin-6, interleukin-8, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in post-injury multiple organ failure. *Am J Surg* 172:425, 1996.

Robertson RP: Prostaglandins and other arachidonic acid metabolites, in Becker KL, et al (eds*): Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*, ed. a 2-a, Philadelphia, JB Lippincott, 1996, cap. 170.

Rodell TC: The kallikrein/kinin system and kinin antagonists in trauma. *Immunopharmacology* 33:279, 1996.

Roumen RMH, Hendriks T, et al: Cytokine patterns in patients after major vascular surgery, hemorrhagic shock, and severe blunt trauma: Relation with subsequent adult respiratory distresss syndrome and multiple organ failure. *Ann Surg* 218:769, 1993.

Tang GJ, Kuo Cd, et al: Perioperative plasma concentrations of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in infected patients. *Crit Care Med* 24:423, 1996.

Tracey KJ, Lowry SF, et al: Cachectin / tumor necrosis factor mediates changes of skeletal muscle plasma membrane potential. *J Exp Med* 164:1368, 1986.

Tracey KJ, Lowry SF: The role of cytokine mediators in septic shock. *Adv Surg* 23:21, 1990.

Tracey KJ: Tumor necrosis factor (cachectin) in the bilology of septic shock syndrome. *Circ Shock* 35:123, 1991.

Udelsman R, Blake MJ, et al: Molecular response to surgical stress: Specific and simultaneous heat shock proteins induction in the adrenal cortex, aorta, and vena cava. *Surgery* 110:1125, 1991.

Van der Poll, Barber AE, et al: Hypercortisolemia increases plasma interleukin-10 concentrations during human endotoxemia: *J Clin Endocrinol Metabol* 81:3604, 1996.

Van der Poll T, Lowry SF: Endogenous mechanisms regulating TNF and IL-1 during sepsis, inVincent JL (ed): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, Berlin, Springer-Verlag, 1995.

Vane JR, Anggard EE, et al: Regulatory functions of vascular endothelium. *N Engl J Med* 323:27, 1990.

Wigmore SJ, Fearon KCH, et al: Modulation of human hepatocyte acute phase protein production in vitro by n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids. *Ann Surg* 225:103, 1997.

Williams JG, Jurkovich GJ, et al: Interferon-gamma: A key immunoregulatory lymphokine. *J Surg Res* 54:79, 1993.

Young Ha, Hardy KJ: Role of interferon-gamma in immune cell regulation. *J Leukocyte Biol* 58:373, 1995.

Zellwegwe R, Ayala A, et al: Effect of surgical trauma on slenocyte and peritoneal macrophage immune function. *J Trauma* 39:645, 1995.

Răspunsurile metabolice și ale substratelor

Auclair D, Garrel DR, et al: Activation of the ubiquitin pathway in rat skeletal muscle by catabolic doses of glucocorticoids. *Am J Physiol* 272:1007, 1997.

Baumann H, Gauldie J: The acute phase response. *Immunol Today* 15:74, 1994.

Biolo G, Fleming RYD, et al: transmembrane transport and intracellular kinetics of amino acids in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 268:E75, 1995.

Biolo G, Fleming RYD, et al: Physiologic hyperinsulinemia stimulates protein synthesis and enhances transport of selected amino acids in human skeletal muscle: *J Clin Invest* 95:811, 1995.

Boermeester MA, van Leeuwen PAM, et al. IL-1 blockade attenuates mediatos release and dysregulation of the hemostatic mechanism duing human sepsis. *Arch Surg* 130: 739, 1995.

Brown JA, Gore DC, et al: Catabolic hormones alone fail to reproduce the stress-induced efflux of amino acids. *Arch Surg* 129:819, 1994.

Cahill GF Jr: Starvation in man. *N Engl J Med* 282:668, 1970.

Chu CA, Sindelar DK, et al: Comparison of the direct and indirect effects of epinephrine on hepatic glucose production. *J Clin Invest* 99:1044, 1997.

Fisher JE, Hasselgren PO: Cytokines and glucocorticoids in the regulation of the „hepato-skeletal muscle axis" in sepsis. *Am J Surg* 162:266, 1991.

Fong Y, Marano MA, et al: The acute splahnic and peripheral tissue metabolic response to endotoxin in humans. *J Clin Invest* 85:1896, 1990.

Fong Y, Marano MA, et al: Total parenteral nutrition and bowel rest modify the metabolic response to endotoxin in humans. *Ann Surg* 210:449, 1989.

Fong Y, Matthews De, et al. Whole body and splanchnic leucine phenylalanine, and glucose kinetics during endotoxemia in humans. *A, J Physiol* 266:R419, 1994.

Hasselgren PO, Fischer JE: The ubiquitin- proteasome pathway: Review of a novel intracellular mechanism of muscle protein breakdown during sepsis and other carabolic conditions. *Ann Surg* 225:307, 1997

Herndon DN, Nguyen TT, et al: Lipolysis in burned patients is stimulated by the β_2-receptor for catecholamines. *Arch Surg* 129:1301, 1994.

James HJ, Fang CH, et al: Linkage of aerobic glycolysis to sodium-potassium transport in rat skeletal muscle. Implication for increased muscle lactate production in sepsis. *J Clin Invest* 98:2388, 1996.

Jeevanandam M, Petersen Sr, et al: Protein and glucose kinetics and hormonal changes in erderly trauma patients. *Metabolism* 42:1255, 1993.

Jorgen N, Bjorn N, et al: Catecholamine regulation of adipocyte lipolysis after surgery. *Surgery* 109:488, 1991.

Jurasinski C, Gray K, et al: Modulation of skeletal muscle protein synthesis by amino acids and insulin during sepsis. *Metabolism* 44:1130, 1995.

King RW, Deshaies RJ, et al: How proteplysis drives the cell cycle. *Science*. 274:1652, 1996.

Lazarus DD, Moldawer LL, Lowry SF: Inhibition of insulin-like growth factor-1 activity by interleukin-1 α, TNF-α, and interleukin-6. *Lympho & Cyto Res* 12:219, 1993.

Long Cl, Nelson Km, et al: Effect of amino acid infusion on glucose production in trauma patients. *J Trauma Infect Crit Care* 40:335, 1996.

Lowry SF: Host metabolic response to injury, in Davis Jm, Shires GT (eds): *Host Defenses in Trauma and Surgery*, New York, Raven, 1986.

Lowry SF: Metabolic responses to anti-cytokine therapies, in Wilmore DW, Carpentier Ya (eds): *Update in Intensive Care and Emergency Medicine*, vol 17: Metabolic support of the Critically Ill Patient, Berlin, Springer-Verlag, 1993, p. 333.

Luo JL, Hammarqvist F, et al: Skeletal muscle glutathione after surgical trauma, *Ann Surg* 223:420, 1996.

Mitch WE, Goldberg AL: Mechanism of muscle wasting: The role of the Ubiquitin-proteasome pathway. *N Engl J Med* 335:1897, 1996.

Monk DN, Plank Ld, et al: Sequential changes in the metabolic response in critically injured patients during the first 25 days after blunt trauma. *Ann Surg* 223:420, 1996.

Souba WW: Cytokine control of nutrition and metabolismin critical illnes. *Curr Probl Surg* 31:579, 1994.

Souba WW: Glutamine: A key substrate for the splanchnic bed. *Annu Rev Nutr* 11:285, 1991.

Stouthard JML, Romijn JA, et al: Endocrinologic and metabolic effects of interleukin-6 in humans. *Am J Physiol* 268:E813, 1995.

Thompson WA, Coyle SM, et al: The metabolic effects of PAF antagonism in endotoxemic man. *Arch Surg* 29:72, 1994.

Tiao G, Hobler S, et al: Sepsis is associated with increased mRNAs of the ubiquitin-proteasome proteolytic pathway in human skeletal muscle. *J Clin Invest* 99:163, 1997.

Van der Poll T, Coyle SM, et al: Effect of a recombinant dimeric tumor necrosis factor receptor on inflammatory responses to intravenous endotoxin in normal humans. *Blood* 89:3727, 1997.

Van der Poll T, Levi M, et al: Epinephrine exerts anticoagulant effects during human endotoxemia. *J Exp Med* 185:1143, 1997.

Van Zee KJ, Coyle SM, et al: Influence of IL-1 receptor blockade on the human response to endotoxemia. *J Immunol* 154: 1499, 1995.

Suportul nutrițional

Behrman SW, Kudsk KA, et al: The effect of growth hormone on nutritional markers in enterally fed immobilized trauma patients. *J Parenter Enter Nutr* 19:41, 1995.

Bower RH, Cerra FB, et al: Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patient: Results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 23:436, 1995.

Braga M, Gianotti L, et al: Gut function and immune and inflammatory responses in patients perioperatively fed with supplemented enteral formulas. *Arch Surg* 131:1257, 1996.

Braxton CC, Coyle S, et al: Parenteral nutrition alters monocyte TNF receptor activity. *J Surg Res* 59:23, 1995.

Brennan MF, Pisters PWT, et al: A prospective randomized trial of total parenteral nutrition after major pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg* 220:436, 1994.

Brown RO, Hunt H, et al: Comparision of specialized and standard enteral formulas in trauma patients. *Pharmacotherapy* 14:314, 1994.

Buchman AL, Moukarzel AA, et al: Parenteral nutrition is associated with intestinal morphologic and functional changes in humans. *J Parenter Enter Nutr* 19:453, 1995.

Byrne TA, Morrissey TB, et al: Growth hormone, glutamine, and a modified diet enhance nutrient absorption in patients with severe short bowel syndrome. *J Parenter Enter Nutr* 19:296, 1995.

Byrne TA, persinger RL, et al: A new treatment for patients with short-bowel syndrome. *Ann Surg* 222:243, 1995.

Cerra FB: Nutrient modulation of inflammatory and immune function. *Ann J Surg* 161:230, 1991.

Cummins A, Chu G, et al: Malabsorption and villous atrophy in patients receiving enteral feeding. *J Patenter Enter Nutr* 19:193, 1995.

Daly JM, Lieberman MD, et al: Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation. Immunologic, metabolic, and clinical outcome. *Surgery* 112:56, 1992.

Dudrick SJ, Wilmore DW, et al: Long-term parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. *Surgery* 64:134, 1968.

Ellegard L, Bosaeus I, et al: Low-dose recombinant human growth hormone increases body weight and lean body mass in patients with short bowel syndrome. *Ann Surg* 225:88, 1997.

Gore DC, DeLegge M, et al: Surgically placed gastro-jejunostomy tubes have fewer complications compared to feeding jejunostomy tubes. *J Am Col Nutr* 15:144, 1996.

Hadfield RJ, Sinclair DG, et al: Effect of enteral and parenteral nutrition on gut mucosal permeability in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1545, 1995.

Heslin MJ, Latkany L, et al: A prospective randomized trial of early enteral feeding after resection of upper GI malignancy. *Ann Surg* 226:567, 1997.

Jeevanandam M, Ali MR, et al: Adjuvant recombinant human growth hormone normalized plasma amino acids in parenterally fed trauma patients. *J Patenter Enter Nutr* 19: 137, 1995.

Jeevanandam M, Holaday NJ, et al: Adjuvant recombinant human growth hormone does not augment endogenous glucose production in total parenteral nutrition-fed multiple trauma patients. *Metabolism* 45:450, 1996.

Kenler AS, Swails WS, et al: Early enteral feeding in postsurgical cancer patients. Fish oil structured lipid-based polymeric formula versus a standard polymeric formula. *Ann Surg* 223: 316, 1996.

Koea Jb, Breier BH, et al: Anabolic and cardiovascular effects of recombinant human growth hormone in surgical patients with sepsis. *Br J Surg* 83:196, 1996.

Koretz RL: Nutritional supplementation in the ICU: how critical is nutrition for the critically ill? *Am J Respir Crit Care Med* 151:570, 1995.

Kudsk KA, Croce MA, et al: Enteral versus parenteral feeding: effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma. *Ann Surg* 215:503, 1992.

Li J, Kudsk KA, et al: Effect of glutamine-enriched total parenteral nutrition on small intestinal gut-associated lym-

phoid tissue and upper respiratory tract immunity. *Surgery* 121:542, 1997.

Long CL, Nelson KM, et al: Glutamine supplementation of enteral nutrition: Impact on whole body protein kinetics and glucose metabolism in critically ill patients. *J Parenter Enter Nutr* 19:470, 1995.

Lowry SF: The route of feeding influences injury responses. *J Trauma* 30:510, 1990.

Lowry SF, Thompson WA III: Nutrient modification of inflammatory mediator production. *New Horiz* 2:164, 1994.

Moore FA, Moore EE, et al: Clinical benefits of an immune-enhancing diet for early postinjury enteral feeding. *J Trauma* 37:607, 1994.

Moore FA, Moore EE, et al: TEN versus TPN following major abdominal trauma- reduced septic morbidity. *J Trauma* 29: 916, 1989.

Moore FD: Bodily changes during surgical convalescence. *Ann Surg* 137:289, 1953.

Reynolds JV, O'Farrely C, et al: Impaired gut barrier function in malnourished patients. *Br J Surg* 83:1288, 1996.

Sedman PC, MacFie J, et al: Preoperative total parenteral nutrition is not associated with mucosal atrophy or bacterial translocation in humans. *Br J Surg* 82:1663, 1995.

Thompson WA, Coyle SM, Lowry SF: Nutrition and cytokines, in Torosian MH (ed): *Nutrition for the Hospitalized Patients: basic science and principles of Practice*. New York, Marcel Dekker, 1995, p. 97.

Tissot S, Normand S, et al: Effects of continuous lipid infusion on glucose metabolism in critically ill patients. *Am J Physiol* 269:E753, 1995.

Van der Poll T, Coyle SM, et al: Fat emulsion infusion potentiates coagulation activation during human endotoxemia. *Thromb Haesmost* 75:83, 1996.

Veterans Affairs total parenteral cooperative study group: Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med* 325:525, 1991.

Voerman BJ, Strack van Schijndel RJM, et al: Effects of human growth hormone in critically ill nonseptic patients: Results from a prospective, randomized placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 23:665, 1995.

CAPITOLUL 2

Tratamentul lichidian şi electrolitic al pacientului chirurgical

G. Tom Shires III, Annabel Barber şi G. Tom Shires

Anatomia lichidelor organismului
- Apa totală a organismului
- Lichidul intracelular
- Lichidul extracelular
- Presiunea osmotică

Transferul normal al lichidelor şi electroliţilor
- Transferul apei
- Acumulările şi pierderile de sare

Clasificarea modificărilor lichidelor organismului
- Modificări de volum
- Modificări de concentraţie
- Anomalii mixte ale volumului şi concentraţiei
- Modificări ale compoziţiei
  - Echilibrul acido-bazic
  - Anomaliile potasiului
  - Anomaliile calciului
  - Anomaliile magneziului

Tratamentul lichidian şi electrolitic
- Soluţiile parenterale
- Tratamentul lichidian preoperator
  - Corectarea modificărilor de volum
  - Corectarea modificărilor de concentraţie
  - Compoziţia şi consideraţii diverse
- Tratamentul lichidian intraoperator
- Tratamentul lichidian postoperator
  - Perioada postoperatorie imediată
  - Perioada postoperatorie tardivă
  - Consideraţii speciale la pacientul din postoperator
  - Insuficienţa renală acută

ANATOMIA LICHIDELOR ORGANISMULUI

Unul din cele mai critice aspecte ale îngrijirii pacienţilor este supravegherea compoziţiei lichidelor organismului şi a electroliţilor. Majoritatea afecţiunilor, multe agresiuni şi chiar trauma operatorie au un mare impact asupra fiziologiei lichidelor şi electroliţilor din organism. Deseori aceste modificări le depăşesc pe cele realizate prin lipsa acută a alimentaţiei. Înţelegerea aprofundată a metabolismului sării, apei şi electroliţilor şi a anumitor răspunsuri metabolice este esenţială pentru îngrijirea pacienţilor chirurgicali.

În secţiunile următoare sunt definite anatomia lichidelor organismului şi principiile fiziologice care menţin lichidele şi electroliţii la valori normale şi este descrisă o clasificare a tulburărilor, pentru a permite o abordare terapeutică organizată.

O condiţie necesară pentru înţelegerea tratamentului lichidian şi electrolitic constă în cunoaşterea extinderii şi compoziţiei diferitelor compartimente lichidiene ale organismului. Încercările iniţiale de a defini aceste compartimente sunt relativ precise, dar o definire mai exactă a fost obţinută de mulţi cercetători prin utilizarea tehnicilor ce folosesc izotopi ca trasori. Intervalul larg al valorilor normale este o funcţie a dimensiunii corporale, greutăţii şi sexului, dar aceste compartimente sunt relativ constante la un anumit pacient aflat într-o stare normală de echilibru. Reprezentările utilizate în această secţiune sunt aproximative şi sunt prezentate ca procente din greutatea corporală.

Apa totală a organismului

Apa constituie 50-70% din greutatea corporală totală. Utilizând pentru determinarea apei totale a organismului oxid de deuterium sau apă tritiată, valoarea medie normală este de 60% din greutatea corporală pentru adultul tânăr de sex masculin şi 50% pentru adultul tânăr de sex feminin. O variaţie normală de ±15% se aplică ambelor grupe. Reprezentarea actuală pentru fiecare individ sănătos este remarcabil de constantă şi depinde de câteva variabile, incluzând vârsta şi masa ţesuturilor moi. Deoarece lipidele conţin puţină apă, individul slab are o proporţie mai mare de apă raportat la greutatea corporală totală decât persoanele obeze. La femei, procentul mai mic de apă totală a organismului se corelează bine cu o cantitate relativ mare de ţesut adipos subcutan şi o masă musculară redusă. Moore şi asociaţii au demonstrat că apa totală a organismului, ca procent din greutatea corporală totală, scade constant şi semnificativ o dată cu vârsta până la un procent minim de 52 şi 47% la bărbaţi şi respectiv femei. Dimpotrivă, o proporţie mai mare a apei totale a organismului raportată la greutatea corporală se găseşte la nou-născuţi, cu un maxim de 75-80%. În timpul primelor câteva luni după naştere există o pierdere „fiziologică" progresivă de apă a organismului, pe măsură ce sugarii se adaptează la mediu. La vârsta de 1 an apa totală a organismului are o valoare medie de aproximativ 65% din

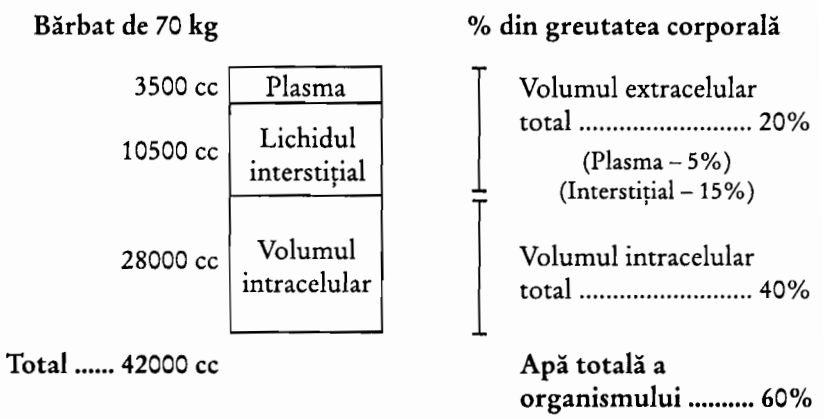


Fig. 2-1. Compartimentele funcționale ale lichidelor organismului.

greutatea corporală și rămâne relativ constantă pe parcursul restului perioadei de sugar și a copilăriei.

Apa din organism este împărțită în trei compartimente funcționale (Fig. 2-1). Lichidul din diversele populații de celule ale organismului reprezintă 30-40% din greutatea corporală. Apa extracelulară reprezintă 20% din greutatea corporală și este împărțită între lichidul intravascular sau plasma (5% din greutatea corporală) și lichidul interstițial sau extravascular, extracelular (15% din greutatea corporală).

Lichidul intracelular

Valoarea lichidului intracelular este determinată indirect prin scăderea lichidului extracelular măsurat din apa totală măsurată a organismului. Apa intracelulară reprezintă 30-40% din greutatea corporală, cea mai mare proporție fiind în masa mușchilor scheletici. La femei, datorită masei musculare mai mici, procentul apei intracelulare este mai mic decât la bărbați.

Compoziția chimică a lichidului intracelular este prezentată în Fig. 2-2; potasiul și magneziul sunt principalii cationi, iar fosfații și proteinele sunt principalii anioni. Aceasta reprezintă o aproximare, deoarece sunt disponibile puține date privind lichidul intracelular.

Lichidul extracelular

Volumul total al lichidului extracelular reprezintă aproximativ 20% din greutatea corporală. Compartimentul lichidian extracelular are două subdiviziuni principale. Volumul plasmatic cuprinde aproximativ 5% din greutatea corporală la adultul normal. Volumul lichidului interstițial sau extravascular, extracelular cuprinde aproximativ 15% din greutatea corporală.

Lichidul interstițial pune probleme mai complicate prin faptul că are o componentă funcțională care se echilibrează rapid precum și câteva componente nefuncționale care se echilibrează mai lent. Componentele nefuncționale includ apa țesutului conjunctiv și apa care a fost denumită transcelulară, care include lichidele cefalorahidian și articular. Această componentă nefuncțională reprezintă în mod normal numai 10% din volumul lichidului interstițial (1-2% din greutatea corporală) și nu va fi confundată cu lichidul extracelular relativ nefuncțional, adesea denumit „spațiul trei", care se găsește în arsuri și leziunile țesuturilor moi.

Constituenții normali ai lichidului extracelular sunt prezentați în Fig. 2-2; sodiul este principalul cation, iar clorul

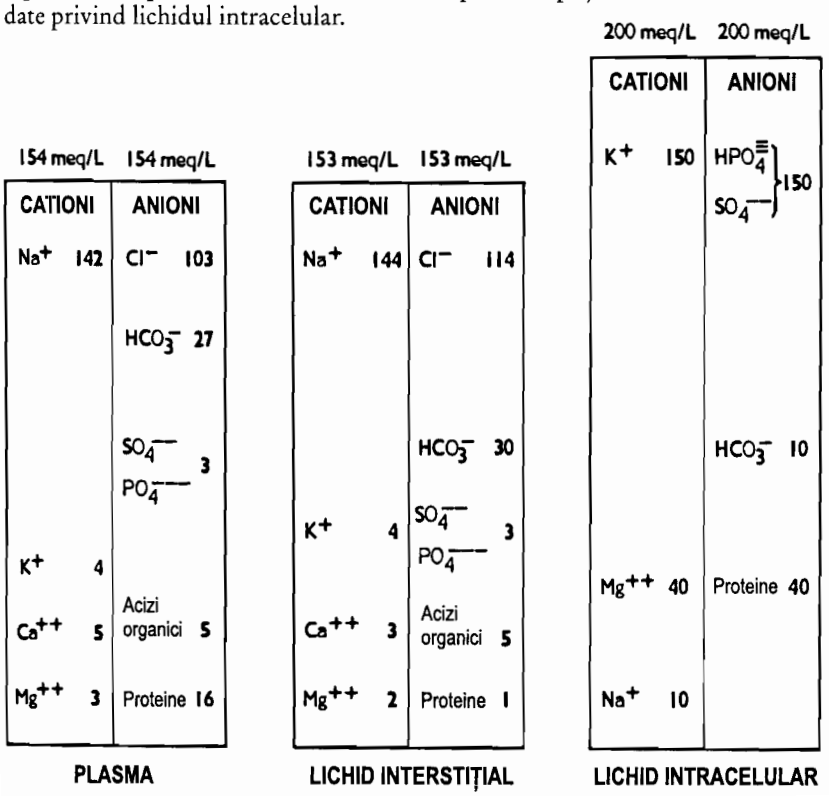


Fig. 2-2. Compoziția chimică a compartimentelor lichidiene ale organismului.

și bicarbonatul sunt principalii anioni. Plasma și lichidul interstițial diferă puțin în ceea ce privește compoziția în ioni. Deoarece plasma are un conținut mai mare în proteine (anioni organici), concentrația ei totală de cationi este mai mare, iar concentrația de anioni anorganici întrucâtva mai mică decât cea a lichidului interstițial, așa cum este explicat prin ecuația de echilibru Gibbs-Donnan (adică, produsul concentrațiilor oricărei perechi de cationi și anioni difuzibili de pe o parte a membranei semipermeabile este egal cu produsul aceleiași perechi de ioni de pe partea cealaltă). Totuși, din considerente practice, ele pot fi considerate egale. Concentrația totală a ionilor intracelulari o depășește pe cea a compartimentului extracelular și pare să contravină conceptului echilibrului osmolar între cele două compartimente. Această discrepanță aparentă se datorează faptului că respectiva concentrație a ionilor este exprimată în miliechivalenți (mEq), fără a ține cont de activitatea osmotică. În plus, unii dintre cationii intracelulari există probabil sub formă nedisociată.

Presiunea osmotică

Activitatea fiziologică și chimică a electroliților depinde de trei factori: (1) numărul de particule prezente pe unitatea de volum (moli sau milimoli [mmol] pe litru); (2) numărul de sarcini electrice pe unitatea de volum (echivalenți sau miliechivalenți pe litru); și (3) numărul de ioni sau particule osmotic active pe unitatea de volum (osmoli sau miliosmoli [mOsm] pe litru). Determinările în grame sau miligrame pe 100 de mililitri exprimă masa electroliților pe unitatea de volum, dar nu permite o comparație fiziologică a substanțelor dizolvate într-o soluție.

Un mol dintr-o substanță reprezintă greutatea moleculară a acelei substanțe în grame, iar un milimol este acea valoare exprimată în miligrame. De exemplu, un mol de clorură de sodiu reprezintă 58g (Na-23, Cl-35), iar un milimol reprezintă 58mg. Totuși, această exprimare nu oferă informații directe despre numărul ionilor osmotic activi din soluție sau despre sarcinile electrice pe care ei le poartă.

Electroliții din lichidele organismului pot fi exprimați în funcție de activitatea de combinare chimică sau „echivalenți". Un echivalent al unui ion este greutatea lui atomică exprimată în grame împărțită la valență, iar 1 mEq al unui ion este acea valoare exprimată în miligrame. În cazul ionilor monovalenți, 1 mEq este egal cu un milimol. În cazul ionilor divalenți, precum calciul sau magneziul, 1 mmol este egal cu 2 mEq. Importanța acestei exprimări este aceea că 1 mEq dintr-o substanță oarecare se va combina chimic cu un 1 mEq din oricare altă substanță; în orice soluție dată numărul miliechivalenților cationilor prezenți este echilibrat în mod exact de același număr de miliechivalenți de anioni.

Atunci când este luată în considerare presiunea osmotică a unei soluții, este mai descriptiv să utilizăm unitățile osmoli și miliosmoli. Aceste unități se referă la numărul concret de particule osmotic active prezente în soluție, dar nu depind de capacitățile de combinare chimică a substanțelor. Astfel, un milimol de clorură de sodiu, care disociază aproape complet în sodiu și clor, contribuie cu 2 mOsm, și 1 mmol de sulfat de sodiu (Na_2SO_4), care disociază în trei particule, contribuie cu 3 mOsm. Un milimol de substanță neionizată, precum glucoza, este egal cu 1 mOsm de substanță.

Diferențele de compoziție ionică între lichidul intracelular și cel extracelular sunt menținute de membrana celulară semipermeabilă. Numărul total de particule osmotic active este de 290-310 mOsm în fiecare compartiment. Deși presiunea osmotică totală a unui lichid este suma presiunilor parțiale cu care contribuie fiecare substanță dizolvată în acel lichid, presiunea osmotică efectivă depinde de acele substanțe care nu trec prin porii membranei semipermeabile. De aceea, proteinele dizolvate în plasmă sunt în principal responsabile pentru presiunea osmotică efectivă dintre plasmă și compartimentele lichidului interstițial. Frecvent, aceasta este denumită presiune coloid oncotică. La presiunea osmotică efectivă dintre compartimentele lichidului extracelular și intracelular va contribui oricare substanță care nu traversează liber membranele celulare. Deși sodiul, ca principal cation al lichidului extracelular, are o contribuție importantă la presiunea osmotică, alte substanțe care nu penetrează în mod liber membrana celulară, precum glucoza, cresc de asemenea presiunea osmotică efectivă.

Deoarece membranele celulare sunt complet permeabile pentru apă, presiunile osmotice efective în cele două compartimente sunt considerate a fi egale. Orice afecțiune care alterează presiunea osmotică efectivă în oricare compartiment determină redistribuirea apei între compartimente. Astfel, o creștere a presiunii osmotice efective în lichidul extracelular, care va apare în mod tipic ca rezultat al concentrației crescute de sodiu, va determina un transfer net al apei din compartimentul lichidului intracelular în cel al lichidului extracelular. Acest transfer al apei va continua până când presiunile osmotice efective în cele două compartimente devin egale. Dimpotrivă, o scădere a concentrației sodiului în lichidul extracelular va determina un transfer al apei din compartimentul lichidului extracelular în cel al lichidului intracelular. Depleția volumului lichidului extracelular fără o modificare a concentrației ionilor nu va determina transferul apei libere dinspre spațiul intracelular.

Lichidul intracelular participă la pierderi care implică o modificare a concentrației sau compoziției lichidului extracelular, dar participă numai lent la modificări care implică doar pierderi de volum izoton. Din considerente practice, majoritatea pierderilor și acumulărilor de lichid în organism provin în mod direct din compartimentul extracelular.

TRANSFERUL NORMAL AL LICHIDELOR ŞI ELECTROLIŢILOR

Cunoașterea principiilor de bază care guvernează schimburile interne și externe ale apei și sării este necesară pentru îngrijirea pacientului supus unei intervenții chirurgicale majore. Mediul lichidian intern stabil, care este menținut de către rinichi, creier, plămâni, tegument și tract gastrointestinal, poate fi compromis de către stresul chirurgical sau de către lezarea directă a oricăruia din aceste organe.

Transferul apei

Individul normal consumă în medie 2000-2500 ml de apă pe zi; aproximativ 1500 ml de apă sunt ingerați pe cale orală, iar restul este extras din alimentele solide, fie din conținutul alimentelor fie ca produs al oxidării (Tabelul 2-1). Pierderile zilnice de apă includ 250 ml în scaun, 800-1500 ml în urină și aproximativ 600 ml ca pierderi insensibile. Un pacient privat de toate sursele externe de apă trebuie totuși să excrete un minim de 500-800 ml de urină pe zi pentru a excreta produșii de catabolism, pe lângă pierderile insensibile obligatorii realizate prin tegument și plămâni.

Tabelul 2-1
Transferul apei (bărbat de 60-80 kg)

Căi	*Volumul mediu zilnic (ml)*	*Minim (ml)*	*Maxim (ml)*
Acumulări de H_2O:			
Sensibile:			
Lichide orale	800-1500	0	1500/h
Alimente solide	500-700	0	1500
Insensibile:			
Apa rezultată din oxidări	250	125	800
Apa din soluții	0	0	500
Pierderile de H_2O:			
Sensibile:			
Urină	800-1500	300	1400/h
Intestinale	0-250	0	2500/h
Transpirație	0	0	4000/h
Insensibile:			
Plămâni și tegument	600	600	1500

Pierderea insensibilă de apă se produce prin tegument (75%) și plămâni (25%) și este crescută de către hipermetabolism, hiperventilație și febră. Pierderea insensibilă de apă prin tegument nu are loc prin evaporarea apei eliminate prin glandele sudoripare, ci prin vaporii de apă formați în organism și pierduți prin tegument. În cazul producției excesive de căldură (sau un mediu înconjurător excesiv de cald), capacitatea de pierdere insensibilă prin tegument este depășită și apare transpirația. Aceste pierderi pot, rareori, depăși 250 ml/zi pe grad de creștere a temperaturii. În cazul unui pacient cu traheostomă care hiperventilează cu aer neumidificat pierderile prin plămâni cresc și determină o pierdere insensibilă totală de până la 1,5 l/zi.

O sursă de acumulări frecvent omisă este apa din soluții, care este apa ce menține carbohidrații și proteinele în soluție în celulă. În mod normal acumularea de apă din această sursă este zero, dar după 4-5 zile fără aport alimentar, pacientul din postoperator poate începe să acumuleze cantități semnificative de apă (până la 500 ml/zi) din catabolismul celular excesiv.

Acumularea şi pierderile de sare

La individul normal, aportul zilnic de sare variază de la 50 la 90 mEq (3-5 g) sub formă de clorură de sodiu (Tabelul 2-2). Balanța este menținută în principal de către rinichi, care excretă sarea în exces. În condițiile aportului redus sau pierderilor extrarenale rinichiul normal poate scădea excreția sodiului la mai puțin de 1 mEq/zi în 24h după restricție. Totuși, la pacientul cu rinichi care pierde sare, pierderea poate depăși 200 mEq/l de urină. Transpirația reprezintă o pierdere hipotonă de lichide cu o concentrație medie de sodiu de 15 mEq/l la o persoană aclimatizată. La o persoană neaclimatizată concentrația sodiului din transpirație poate fi de 60 mEq/l sau mai mult. Prin definiție, pierderea insensibilă de lichid prin tegument și plămâni constă în apă pură. Din considerente practice, la individul sănătos cu funcție renală normală, pierderile normale pot consta în apă relativ lipsită de sare.

Tabelul 2-2
Transferul sodiului (sării) (bărbat de 60-80 kg)

Schimbul de sodiu	*Medie*	*Minim*	*Maxim*
Acumularea de sodiu:			
Dietă	50-90 mEq/zi	0	75-100 mEq/h
Pierderea de sodiu:			
Tegument (transpirație)	10-60 mEq/zi*	0	300 mEq/h
Urină	10-80 mEq/zi	< 1 mEq/zi+	110-200 mEq/l**
Intestine	0-20 mEq/zi	0	300 mEq/h

* În funcție de gradul de aclimatizare al individului
\+ Cu funcție renală normală
** Cu pierdere renală de sare

Volumul și compoziția diferitelor tipuri de secreții gastrointestinale sunt prezentate în Tabelul 2-3. De obicei pierderile gastrointestinale sunt izotone sau ușor hipotone, deși există variații considerabile ale compoziției. Acestea vor fi înlocuite cu o soluție de sare în esență izotonă. Este de asemenea important să reamintim faptul că pierderile distribuționale sau sechestrate de lichid extracelular în orice moment în cursul evoluției operatorii sau postoperatorii reprezintă, de asemenea, pierderi izotone de sare și apă.

CLASIFICAREA MODIFICĂRILOR LICHIDELOR ORGANISMULUI

Tulburările balanței hidrice pot fi clasificate în trei categorii generale: tulburări ale (1) volumului, (2) concentrației și (3) compoziției. De primă importanță este conceptul potrivit căruia deși aceste tulburări sunt interdependente, fiecare reprezintă o entitate separată.

Dacă o soluție salină izotonă este adăugată lichidelor organismului sau este pierdută din acestea, se modifică numai volumul lichidului extracelular. Pierderea acută a unei soluții extracelulare izotone, precum sucul intestinal, este urmată de o scădere semnificativă a volumului lichidului extracelular și de o modificare mică, dacă apare vreuna, a volumului lichidului intracelular. Lichidul nu va fi transferat dinspre spațiul intracelular pentru a reumple spațiul extracelular depleționat atâta timp cât osmolaritatea rămâne aceeași în cele două compartimente.

Dacă se adaugă lichidului extracelular sau se pierde din acesta numai apă, se schimbă concentrația particulelor osmotic active. Ionii de sodiu reprezintă 90% din particulele osmotic active din lichidul extracelular și reflectă în general tonicitatea compartimentelor lichidiene ale organismului. Dacă lichidul extracelular este sărăcit în sodiu, apa va trece în spațiul intracelular până când osmolaritatea va fi din nou egală în cele două compartimente.

Concentrația majorității altor ioni din compartimentul lichidului extracelular poate fi alterată fără modificarea semnificativă a numărului total de particule osmotic active, astfel producându-se numai o modificare a compoziției. De exemplu, o creștere a concentrației serice a potasiului de la 4 la 8 mEq/l va avea un efect semnificativ asupra miocardului, dar nu va modifica semnificativ presiunea osmotică efectivă a compartimentului lichidului extracelular. Rinichii care

Tabelul 2-3
Compoziția secrețiilor gastrointestinale

Tipul secreției	*Volum (ml/24h)*	*Na (mEq/l)*	*K (mEq/l)*	*Cl (mEq/l)*	*HCO_3 (mEq/l)*
Glande salivare	1500	10	26	10	30
	(500-2000)	(2-10)	(20-30)	(8-18)	0
Stomac	1500	60	10	160	0
	(100-4000)	(9-116)	(10-32)	(8-154)	0
Duoden		140	5	104	0
	(100-2000)				
Ileus	3000	140	5	104	30
	(100-9000)	(80-150)	(2-8)	(43-137)	
Colon		60	30	40	0
Pancreas		140	5	75	115
	(100-800)	(113-185)	(3-7)	(54-95)	
Bilă		145	5	100	35
	(50-800)	(131-164)	(3-12)	(89-180)	

funcționează normal minimalizează considerabil aceste modificări, în special dacă adăugarea sau pierderea substanțelor dizolvate sau a apei este progresivă. O pierdere internă de lichid extracelular într-un spațiu nefuncțional, precum sechestrarea de lichid izoton în arsuri, peritonite, ascite sau traumatisme musculare, este denumită modificare de distribuție. Acest transfer sau această pierdere funcțională internă de lichid extracelular poate fi extracelulară (de exemplu, peritonite) sau intracelulară (de exemplu, șoc hemoragic) sau ambele (de exemplu, arsuri grave). În oricare din aceste evenimente, toate deplasările sau pierderile distribuționale determină o contracție a spațiului lichidului extracelular funcțional.

Modificările volumului

Deficitul sau excesul de volum este de obicei diagnosticat prin examinarea clinică a pacientului. În faza acută nu există teste de laborator utile, rapid disponibile, exceptând determinarea volumului plasmatic. Determinarea directă a volumului lichidului extracelular utilizând radioizotopi ca trasori este realizabilă numai în centrele de cercetare. Totuși, există câteva teste de laborator care reflectă indirect modificările volumului lichidului extracelular. Nivelul ureei sanguine crește în cazul unui deficit al lichidului extracelular de amploare suficientă pentru a scădea filtrarea glomerulară. Nivelul creatininei serice poate să nu crească proporțional la persoanele tinere cu rinichi sănătoși, și această discrepanță este utilizată deseori ca un test pentru a diferenția azotemia prerenală de cea renală. Concentrația elementelor celulare din sânge, precum hematocritul, crește în cazul unui deficit de lichid extracelular și scade în cazul unui exces de lichid extracelular. Concentrația sodiului seric nu este legată de statusul volemic al lichidului extracelular; un deficit sever de volum poate exista cu un nivel seric normal, scăzut sau crescut.

Deficitul de volum. Deficitul volumului lichidului extracelular este cel mai obișnuit dezechilibru lichidian la pacientul chirurgical. Lichidul pierdut nu constă numai în apă, ci este vorba de apă și electroliți în aproximativ aceeași proporție în care ei există în lichidul extracelular normal. Cele mai frecvente cauze de deficit al volumului lichidului extracelular sunt pierderile de lichide gastrointestinale prin vărsături, aspirație nazogastrică, diaree și drenaj al fistulelor. Alte cauze obișnuite includ sechestrarea de lichid în leziunile și infecțiile țesuturilor moi, procesele inflamatorii intraabdominale și retroperitoneale, peritonitele, obstrucțiile intestinale și arsurile. Semnele și simptomele deficitului de volum sunt ușor de recunoscut și sunt prezentate în Tabelul 2-4. Semnele cardiovasculare și ale sistemului nervos central apar precoce în cazul pierderilor rapide acute, dar semnele tisulare pot lipsi până când deficitul există de cel puțin 24h. Semnele sistemului nervos central sunt similare cu cele din intoxicația cu barbiturice și pot să nu fie remarcate dacă deficitul de volum este mic. Semnele cardiovasculare sunt secundare unei scăderi a volumului plasmatic și pot fi asociate cu diferite grade de hipotensiune la pacientul cu un deficit sever al volumului lichidului extracelular. Elasticitatea cutanată poate fi dificil de evaluat la pacientul vârstnic sau la pacientul cu scădere recentă în greutate și nu este diagnostică în absența altor semne confirmative. Temperatura corpului tinde să varieze în funcție de temperatura mediului ambiant. Într-o încăpere rece pacientul poate fi ușor hipotermic, iar răspunsul febril la boală poate fi supresat. Acest lucru se întâmplă frecvent și poate duce la o interpretare greșită în timpul evaluării clinice a pacientului septic. După corectarea parțială a deficitului de volum, în general temperatura va crește către nivelul adecvat. Depleția volemică severă deprimă toate sistemele organismului și interferează cu evaluarea clinică a pacientului. De exemplu, un pacient cu depleție volemică și cu sepsis sever prin peritonită poate avea temperatură și un număr de leucocite normale, poate acuza durere de intensitate redusă și poate să nu prezinte semne remarcabile la examenul abdomenului. Totuși, tabloul clinic se poate modifica dramatic atunci când este restabilit volumul lichidului extracelular.

Excesul de volum. Excesul de volum al lichidului extracelular poate fi în general iatrogen sau secundar insuficienței renale, cirozei sau insuficienței cardiace congestive. Volumul plasmatic și volumul lichidului interstițial sunt crescute. La adultul tânăr sănătos semnele sunt în general cele ale supraîncărcării circulatorii, manifestate în principal la nivelul circulației pulmonare, și cele ale excesului lichidian în alte țesuturi (vezi Tabelul 2-4). La pacientul vârstnic cu un exces volemic moderat se poate dezvolta rapid insuficiența cardiacă congestivă cu edem pulmonar.

Tabelul 2-4
Volumul lichidului extracelular

	Deficit		*Exces*	
Tipul semnului	***Moderat***	***Sever***	***Moderat***	***Sever***
Sistemul nervos central	Somnolenţă Apatie Răspunsuri lente Anorexie Oprirea activităţii uzuale	Diminuarea reflexelor tendinoase Anestezia extremităţilor distale Stupor Comă	Nici unul	Nici unul
Gastrointestinal	Scăderea progresivă a consumului de alimente	Greaţă, vărsături Refuzul de a mânca Ileus şi distensie silenţioase	La nivelul operaţiei: Edem al stomacului, colonului, epiploonului mic şi mare, şi mezenterului intestinului subţire	
Cardiovascular	Hipotensiune ortostatică Tahicardie Vene colabate Puls slab	Lividitate cutanată Hipotensiune Zgomote cardiace asurzite Extremităţi reci Puls periferic absent	Presiune venoasă crescută Distensia venelor periferice Debit cardiac crescut Zgomote cardiace puternice Sufluri funcţionale Puls amplu Presiune a pulsului crescută Zgomot II pulmonar întărit Galop	Edem pulmonar
Tisular	Limbă mică, moale, reprezentând cute longitudinale Elasticitate cutanată scăzută	Atonie musculară Ochi înfundaţi	Edem subcutan care lasă godeu Raluri în baze	Anasarcă Raluri umede Vărsături Diaree
Metabolic	Temperatură rectală uşor scăzută 97-99°	Temperatură rectală mult scăzută 95-98°	Nici unul	Nici unul

Modificările concentraţiei

Sodiul este în principal responsabil pentru osmolaritatea spaţiului lichidului extracelular: determinarea concentraţiei serice a sodiului indică în general tonicitatea lichidelor organismului. Hiponatremia şi hipernatremia pot fi diagnosticate pe baze clinice (Tabelul 2-5), dar în general semnele şi simptomele nu sunt prezente decât atunci când modificările sunt severe. Semnele clinice ale hiponatremiei sau hipernatremiei apar precoce şi cu severitate mai mare atunci când rata modificării concentraţiei sodiului extracelular este foarte rapidă. Modificările concentraţiei vor fi observate precoce prin teste de laborator şi vor fi corectate prompt.

Hiponatremia. Hiponatremia acută simptomatică (sodiul mai puţin de 130 mEq/l) este caracterizată clinic prin semne ale sistemului nervos central date de presiunea intracraniană crescută şi semnele tisulare ale excesului de apă intracelulară. Hipertensiunea este probabil indusă de creşterea presiunii intracraniene şi presiunea sanguină revine de obicei la normal o dată cu administrarea soluţiilor hipertone de săruri de sodiu. Importantă în hiponatremia severă este dezvoltarea relativ rapidă a insuficienţei renale oligurice, care poate să nu fie reversibilă dacă tratamentul este întârziat.

Multe stări hiponatremice cronice sunt asimptomatice până când nivelul seric al sodiului scade sub 120 mEq/l. O excepţie importantă o reprezintă pacientul cu presiune intracraniană crescută după injurii craniene închise, la care hiponatremia uşoară poate fi fatală, datorită creşterii progresive a apei intracelulare pe măsură ce osmolaritatea lichidului extracelular scade.

Hipernatremia. Semnele sistemului nervos central şi tisulare caracterizează hipernatremia simptomatică acută. Aceasta este singura stare în care sunt caracteristice mucoasele uscate, lipicioase. Acest semn nu apare în cazul deficitului pur, numai de volum al lichidului extracelular şi poate fi greşit interpretat la pacientul care respiră pe gură. În general, temperatura corpului este crescută şi poate atinge un nivel letal, ca la pacientul cu accident termic.

În timp ce modificările de volum apar frecvent fără vreo modificare a concentraţiei serice a sodiului, relaţia inversă nu este adevărată. Stările patologice care determină o alterare acută semnificativă a nivelului seric al sodiului produc frecvent o modificare concomitentă a volumului lichidului extracelular.

Tabelul 2-5
Modificările acute ale concentrației osmolare

Tipul de semn	*Hiponatremia (Intoxicația cu apă)*		*Hipernatremia (Deficit de apă)*	
Sistemul nervos central	Moderată:	Severă:	Moderată:	Severă:
	Spasme musculare	Convulsii	Agitație	Delir
	Reflexe tendinoase hiperactive	Reflexe absente	Slăbiciune	Comportament maniacal
	Presiune intracraniană crescută (faza compensată)	Presiune intracraniană crescută (faza decompensată)		
Cardiovascular	Modificări ale presiunii sanguine și pulsului secundare presiunii intracraniene crescute		Tahicardie Hipotensiune	
Tisular	Salivație, lăcrimare, diaree apoasă „Amprentare digitală" a tegumentului (semn de exces al volumului intracelular)		Cantitate scăzută de lacrimi și salivă Mucoase uscate și lipicioase Limbă roșie, edemațiată Tegument eritematos	
Renal	Oligurie progresând spre anurie		Oligurie	
Metabolic	Nici unul		Febră	

Anomaliile mixte ale volumului şi concentraţiei

Anomaliile mixte ale volumului și concentrației se pot dezvolta ca o consecință a stării patologice sau ocazional ca un rezultat al terapiei lichidiene parenterale inadecvate. Moyer a observat că tabloul clinic asociat cu o combinație de anomalii lichidiene va fi un compus algebric de semne și simptome ale fiecărei stări. La fel cum semnele produse de ambele anomalii vor fi aditive, și semnele opuse se vor anula unul pe celălalt. De exemplu, tendința temperaturii corpului de a scădea în cazul unui deficit de volum extracelular poate fi contracarată de tendința ei de a crește în cazul hipernatremiei severe.

Una din cele mai obișnuite anomalii mixte constă într-un deficit al lichidului extracelular și hiponatremie. Această stare se dezvoltă rapid la pacientul care continuă să bea apă în timp ce pierde volume mari de lichide gastrointestinale. De asemenea, ea poate să apară în perioada postoperatorie, când pierderile gastrointestinale sunt înlocuite numai cu glucoză 5% în apă, în volume inadecvate, sau cu o soluție de sodiu hipotonă. Un deficit al volumului extracelular însoțit de hipernatremie poate fi produs de pierderea unei cantități mari de soluție salină hipotonă, precum transpirația, în absența aportului lichidian.

Administrarea prelungită a unor cantități excesive de săruri de sodiu cu restricția aportului de apă poate determina un exces de volum extracelular și hipernatremie. De asemenea, aceasta poate să apară atunci când pierderile de apă pură (precum pierderea insensibilă de apă prin tegument și plămâni) sunt înlocuite numai cu soluții care conțin sodiu. Similar, administrarea excesivă de apă sau soluții saline hipotone pacientului cu insuficiență renală oligurică poate produce rapid un exces de volum extracelular și hiponatremie.

Rinichii care funcționează normal pot minimaliza aceste modificări într-o oarecare măsură și pot compensa multe din replețiile incorecte asociate administrării parenterale de lichide. Dimpotrivă, pacientul cu insuficiență renală anurică sau oligurică este în mod special predispus să dezvolte aceste anomalii mixte ale concentrației osmolare și volumului. De aceea, la acești pacienți tratamentul lichidian și electrolitic trebuie să fie precis. Din păcate, deseori nu este recunoscut faptul că un pacient cu rinichi normali, care dezvoltă un deficit semnificativ de volum poate fi într-o stare de insuficiență renală „funcțională". Pe măsură ce deficitul de volum progresează, rata filtrării glomerulare scade rapid și sunt pierdute funcțiile unice ale rinichiului de menținere a homeostaziei lichidiene. La pacientul vârstnic cu funcție renală la limită aceste modificări pot apare chiar și în cazul unui deficit mic de volum. La acești pacienți vârstnici nivelul ureei sanguine poate crește peste 100 mg/dl ca răspuns la deficitul lichidian cu o creștere concomitentă a nivelului seric al creatininei. Din fericire, aceste modificări sunt de obicei reversibile cu o corecție precoce și adecvată a deficitului de volum al lichidului extracelular.

Modificările compoziţiei

Anomaliile importante ale compoziției includ modificări ale echilibrului acido-bazic și modificări ale concentrației de potasiu, calciu și magneziu.

Echilibrul acido-bazic

pH-ul lichidelor organismului este în mod normal menținut în limite înguste în pofida unei sarcini acide mari produse endogen sub forma produșilor secundari ai metabolismului organismului. Acizii sunt neutralizați în mod eficient de câteva sisteme tampon și ulterior excretați de către plămâni și rinichi.

Sistemele tampon importante includ proteinele și fosfații, care joacă un rol principal în menținerea pH-ului intracelular, și sistemul bicarbonat-acid carbonic, care operează în principal în spațiul lichidului extracelular. Proteinele și hemoglobina au numai o influență minoră în spațiul lichidului extracelular, dar ultima este de importanță esențială ca un sistem tampon intracelular în eritrocite.

Un sistem tampon este alcătuit dintr-un acid slab sau bază slabă și sarea acelui acid sau acelei baze. Efectul tampon este rezultatul formării unei cantități de acid slab sau bază slabă echivalentă cu cantitatea de acid tare sau bază tare adăugată sistemului. Modificarea rezultată a pH-ului este considerabil mai mică decât dacă substanța ar fi fost adăugată în apă pură.

Astfel, acizii anorganici (de exemplu clorhidric, sulfuric, fosforic) și acizii organici (de exemplu acizii lactic, piruvic, cetoacizii) se combină cu baza bicarbonat, formând sarea de sodiu a acidului și acid carbonic:

$$HCL + NaHCO_3 \rightarrow NaCL + H_2CO_3$$

Acidul carbonic format este apoi excretat prin plămâni sub formă de CO_2. Anionii acizilor anorganici sunt excretați de către rinichi împreună cu hidrogenul sau ca săruri de amoniu. Anionii acizilor organici sunt în general metabolizați pe măsură ce afecțiunea de bază este corectată, deși o oarecare excreție renală se poate produce în cazul nivelurilor mari.

Funcțiile sistemelor tampon sunt exprimate în ecuația Henderson-Hasselbalch, care definește pH-ul în funcție de raportul dintre sare și acid. pH-ul lichidului extracelular este definit în principal de raportul dintre cantitatea de bază bicarbonat (majoritatea sub formă de bicarbonat de sodiu) și cantitatea de acid carbonic (legat de conținutul în CO_2 al aerului alveolar) prezent în sânge:

$$pH = pK + \log\frac{BHCO_3}{H_2CO_3} = \frac{27\ mEq/L}{1{,}33\ mEq/L} = \frac{20}{1} = 7{,}4$$

Termenul p*K* reprezintă constanta de disociere a acidului carbonic în prezența bazei bicarbonat, care determinată este 6,1. La un pH al organismului de 7,4, raportul trebuie să fie de 20:1, după cum s-a descris mai sus. Din punct de vedere chimic, acesta este un sistem tampon ineficient, dar proprietatea neobișnuită a CO_2 de a se comporta ca un acid sau de a se transforma într-un gaz neutru ulterior excretat de către plămâni, îl face destul de eficient din punct de vedere biologic.

Atâta timp cât este menținut raportul de 20:1, indiferent de valorile absolute, pH-ul va rămâne de 7,4. Atunci când un acid este adăugat sistemului, concentrația de bicarbonat (numărătorul din ecuația Henderson-Hasselbalch) scade. Ventilația crește imediat pentru a elimina cantități mai mari de CO_2, cu o scădere consecutivă a acidului carbonic (numitorul din ecuația Henderson-Hasselbalch) până când este restabilit raportul de 20:1. Compensarea mai completă și mai lentă este realizată de către rinichi prin creșterea excreției de săruri ale acizilor și retenția de bicarbonat. Dacă o substanță alcalină este adăugată sistemului se produce răspunsul invers. Acidoza respiratorie și alcaloza respiratorie sunt produse de tulburări ale ventilației, cu o creștere sau scădere a numitorului și în consecință o modificare a raportului de 20:1. Compensarea este în principal renală prin retenția de bicarbonat și creșterea excreției de săruri ale acizilor în acidoza respiratorie și prin procesul invers în alcaloza respiratorie.

În Tabelul 2-6 sunt prezentate patru tipuri de tulburări acido-bazice. Utilizarea puterii de combinare a CO_2 (aproximează bicarbonatul plasmatic) sau a conținutului în CO_2 (include bicarbonatul, acidul carbonic și CO_2 dizolvat) și cunoașterea afecțiunii pacientului poate permite un diagnostic exact într-un caz necomplicat. Utilizarea numai a conținutului seric în CO_2 sau numai a puterii de combinare a CO_2 este în general inadecvată ca indice al echilibrului acido-bazic. Acest test reflectă în principal nivelul bicarbonatului plasmatic; CO_2 dizolvat și acidul carbonic nu contribuie cu mai mult de câțiva milimoli în majoritatea circumstanțelor. De aceea, în faza acută, acidoza respiratorie sau alcaloza respiratorie poate exista fără vreo modificare a conținutului seric al CO_2; determinările pH-ului și pCO_2 dintr-o probă proaspăt recoltată de sânge arterial sunt necesare pentru diagnosticare.

Frecvent sunt întâlnite tulburări acido-bazice mai complexe. Combinațiile de modificări respiratorii și metabolice pot reprezenta compensarea tulburării acido-bazice inițiale sau pot indica două sau mai multe tulburări primare coexistente (Tabelul 2-7).

Cunoașterea pH-ului, a concentrației bicarbonatului și a P_aCO_2 permite un diagnostic precis al majorității tulburărilor acido-bazice. Totuși, interpretarea clinică a acestor determinări este asociată cu unele probleme inerente. Deși P_aCO_2 este considerat un indice precis al tulburărilor respiratorii primare, modificările nivelului său pot reprezenta compensarea unei alterări metabolice primare. Astfel, un P_aCO_2 scăzut (sub 40 mmHg) este caracteristic alcalozei respiratorii, dar, de asemenea, reprezintă răspunsul compensator normal la o acidoză metabolică. Similar, nivelul bicarbonatului plasmatic nu poate fi privit exclusiv ca un indice al tulburărilor metabolice. Un nivel crescut al bicarbonatului plasmatic poate indica o alcaloză metabolică primară sau un răspuns compensator la acidoza respiratorie cronică. Astrup și colegii au propus utilizarea valorilor bicarbonatului standard și ale excesului de baze. Excesul (sau deficitul) de baze exprimă în mod direct, în mEq/l, cantitatea de bază fixă (sau acid) adăugată la fiecare litru de sânge. Aceasta definește componenta metabolică a tulburărilor acido-bazice.

O abordare utilă pentru a defini tulburările pure, combinate sau compensate leagă modificările determinate ale P_aCO_2 și pH-ului de modificările calculate, pe care le-am anticipa în cazul etiologiilor pure. În limite fiziologice rezonabile, o modificare cu 10mmHg a P_aCO_2 determină o modificare cu 0,08 a pH-ului, față de valorile normale ale P_aCO_2 (40 mmHg) și pH-ului (7,4).

Acidoza respiratorie. Această situație este asociată cu retenția de CO_2 secundară scăderii ventilației alveolare. Cauzele cele mai obișnuite sunt prezentate în Tabelul 2-6. Inițial, P_aCO_2 este crescut (de obicei peste 50 mmHg), iar concentrația serică a bicarbonatului (măsurată drept conținut în CO_2) este normală. În forma cronică, P_aCO_2 rămâne crescut și concentrația bicarbonatului crește pe măsură ce se produce compensarea renală.

Această problemă poate fi serioasă în special la pacientul cu boală pulmonară cronică, la care acidoza respiratorie preexistentă poate fi accentuată în perioada postoperatorie. Un număr de afecțiuni ce determină ventilație inadecvată (de exemplu obstrucția căilor aeriene, atelectazie, pneumonie, revărsat pleural, durerea determinată de o incizie abdominală superioară sau distensia abdominală care limitează excursiile diafragmului) pot exista singular sau în combinație pentru a produce acidoză respiratorie. Deși agitația, hipertensiunea și tahicardia din perioada postoperatorie imediată pot fi determinate de durere, semne similare indică ventilația inadecvată cu hipercapnie. În această situație utilizarea narcoticelor complică problema prin depresia respiratorie.

Tratamentul implică o corectare promptă a defectului pulmonar, atunci când este posibil, și măsuri pentru a asigura ventilația adecvată. Ocazional sunt necesare intubația endotraheală și ventilația mecanică. Atenția strictă acordată igienei traheobronșice în timpul perioadei postoperatorii este o măsură profilactică importantă la toți pacienții și în special la cei cu boală pulmonară cronică. Sunt indicate încurajarea respirației profunde și a tusei, utilizarea aerului umidificat

Tabelul 2-6
Acidoza – Alcaloza

Tipul de tulburare acido-bazică	*Defectul*	*Cauze obișnuite*	$\frac{BHCO_3}{H_2CO_3}=\frac{20}{1}$	*Compensarea*
Acidoza respiratorie	Retenția de CO_2 (Ventilație alveolară scăzută)	Depresia centrului respirator-morfină, leziune SNC; Boală pulmonară – emfizem, pneumonie	↑Numitorul; Raport mai mic de 20:1	Renală; Retenție de bicarbonat, excreția sărurilor acizilor, creșterea formării de amoniu; Intrarea clorului în eritrocite
Alcaloza respiratorie	Pierderea excesivă de CO_2 (Ventilație alveolară crescută)	Hiperventilație: emoțional, durere severă, ventilație asistată, encefalită	↓Numitorul; Raport mai mare de 20:1	Renală; Excreție de bicarbonat, scăderea excreției de săruri ale acizilor, scăderea formării de amoniu
Acidoza metabolică	Retenție acidă fixă sau Pierdere de bază bicarbonat	Diabet, azotemie, acumularea de acid lactic, inaniție Diaree, fistulă a intestinului subțire	↓Numărătorul; Raport mai mic de 20:1	Pulmonară (rapidă); Creșterea frecvenței și profunzimii respirațiilor Renală (lentă); Ca în acidoza respiratorie
Alcaloza metabolică	Pierdere acidă fixă; Acumularea de bază bicarbonat; Depleția de potasiu	Vărsături sau aspirație gastrică în cazul stenozei pilorice; Aport excesiv de bicarbonat; Diuretice	↑Numărătorul; Raport mai mare de 20:1	Pulmonară (rapidă); Scăderea frecvenței și profunzimii respirațiilor; Renală (lentă); Ca în alcaloza respiratorie

Tabelul 2-7
Componentele respiratorie și metabolică ale tulburărilor acido-bazice

	Acută (necompensată)			*Cronică (parțial compensată)*		
Tipul tulburării acido-bazice	*pH*	*P_{CO_2} (componenta respiratorie)*	*HCO_3^- plasmatic* (componenta metabolică)*	*pH*	*P_{CO_2} (componenta respiratorie)*	*HCO_3^- plasmatic* (componenta metabolică)*
Acidoza respiratorie	↓↓	↑↑	N	↓	↑↑	↑
Alcaloza respiratorie	↑↑	↓↓	N	↑	↓↓	↓
Acidoza metabolică	↓↓	N	↓↓	↓	↓	↓
Alcaloza metabolică	↑↑	N	↑↑	↑	↑?	↑

* Măsurat ca bicarbonat standard, totalul bazelor tampon sanguine, conținutul în CO_2, sau puterea de combinare a CO_2. Valoarea excesului de baze este pozitivă când bicarbonatul standard este peste normal și negativă când bicarbonatul standard este sub normal.

pentru a preveni îngroșarea secrețiilor și evitarea sedării excesive.

Alcaloza respiratorie. Alcaloza respiratorie este o problemă mai frecventă la pacientul chirurgical decât s-a recunoscut anterior. Hiperventilația datorată fricii, durerii, hipoxiei, leziunilor sistemului nervos central și ventilația asistată sunt toate cauze obișnuite. Oricare din aceste situații pot determina o scădere rapidă a P_aCO_2 și creșterea pH-ului seric. Concentrația serică a bicarbonatului este normală în faza acută, dar scade o dată cu compensarea, dacă situația persistă.

Majoritatea pacienților care necesită suport ventilator în perioada postoperatorie dezvoltă diferite grade de alcaloză respiratorie. Aceasta poate fi rezultatul nedorit al utilizării inadecvate a aparatului de ventilație mecanică, sau poate apare în timpul încercărilor de a crește P_{O_2} la un pacient hipoxic. Tratamentul adecvat al pacientului aflat pe un aparat de ventilație mecanică necesită determinări frecvente ale gazelor sanguine și corecții adecvate ale modului de ventilație, atunci când este indicat. Nu se va permite scăderea P_aCO_2 sub 30 mmHg, deoarece pot apare complicații severe, în special în prezența unei hipopotasemii sau a unei alcaloze metabolice, care agravează situația. În general P_aCO_2 poate fi menținut la un nivel acceptabil prin ajustări adecvate ale frecvenței și volumului ventilatorului.

Pericolele induse de o alcaloză respiratorie severă sunt cele legate de depleția de potasiu și includ dezvoltarea aritmiilor și fibrilației ventriculare, în special la pacienții care sunt digitalizați sau prezintă hipopotasemie preexistentă. Alte complicații includ o deplasare a curbei de disociere a oxihemoglobinei la stânga, ceea ce limitează capacitatea hemoglobinei de a elibera oxigenul la nivel tisular, exceptând cazurile cu tensiune mică a oxigenului tisular, și dezvoltarea tetaniei și a convulsiilor, dacă nivelul calciului ionizat este semnificativ scăzut. Dezvoltarea hipopotasemiei poate fi destul de bruscă și este legată de intrarea ionilor de potasiu în celule la schimb cu hidrogenul și o pierdere urinară excesivă de potasiu la schimb cu sodiu. Alcaloza respiratorie

severă și persistentă este deseori dificil de corectat și poate fi asociată cu un prognostic prost datorită cauzei subiacente de hiperventilație. Tratamentul alcalozei este direcționat în principal către prevenirea acestei situații prin utilizarea adecvată a ventilației mecanice și corectarea deficitelor preexistente ale potasiului.

Acidoza metabolică. Acidoza metabolică este determinată de retenția sau acumularea de acizi ficși (cetoacidoza diabetică, acidoza lactică, azotemia) sau pierderea de bază bicarbonat (diaree, fistule ale intestinului subțire, insuficiență renală cu incapacitatea de a reabsorbi bicarbonatul). Excesul ionilor de hidrogen determină un pH și o concentrație serică a bicarbonatului mai scăzute. Compensarea inițială este pulmonară, printr-o creștere a frecvenței și profunzimii respirației și scăderea P_aCO_2.

Afectarea renală poate să interfereze cu rolul important al rinichilor în reglarea echilibrului acido-bazic. În acest sens, rinichii au o funcție vitală prin excreția deșeurilor azotate și a metaboliților acizi și reabsorbția bicarbonatului. Dacă se produce afectarea renală și aceste funcții sunt pierdute, acidoza metabolică se dezvoltă rapid și poate fi dificil de controlat.

În cazul rinichilor normali, acidoza metabolică se poate dezvolta atunci când este depășită capacitatea rinichilor de a manipula o încărcare mare de clor. Aceasta se întâmplă frecvent în special la pacienții care prezintă pierderi excesive de lichide gastrointestinale alcaline (secreții biliare, pancreatice, intestinale) și care sunt menținuți pe lichide parenterale pentru o perioadă extinsă. Înlocuirea continuă a acestor pierderi cu lichide care au un raport inadecvat de clor-bicarbonat, precum soluția izotonă de clorură de sodiu, nu va corecta modificarea pH-ului; este indicată utilizarea unei soluții saline echilibrate, precum soluția Ringer lactat. Deficitul anionic a devenit un instrument util în tratamentul tulburărilor acido-bazice. Această valoare poate fi determinată de rutină atunci când sunt evaluați electroliții serici. Deficitul este calculat prin scăderea sumei nivelurilor serice ale clorului și bicarbonatului din concentrația serică a sodiului. Valoarea normală este de 10-15 mEq/l. Deficitul anionic reprezintă o anomalie a laboratorului, deoarece testele clinice de laborator, de rutină, determină cationii sodiu și potasiu și anionii clor și bicarbonat. Anionii nedeterminați care explică „deficitul" sunt sulfatul și fosfatul plus lactatul și alți anioni organici. Dacă acidoza este rezultatul pierderii de bicarbonat (de exemplu diareea) sau al acumulării unui acid al clorului (de exemplu administrarea clorurii de amoniu), deficitul anionic va fi normal. Dimpotrivă, dacă acidoza este rezultatul producției crescute a unui acid organic (de exemplu acid lactic în șocul circulator) sau al retenției de acid sulfuric sau fosforic (de exemplu insuficiența renală), concentrația anionilor nedeterminați (deficitul anionic) va fi crescută.

Afecțiunile asociate cu un deficit anionic crescut sunt prezentate în Tabelul 2-8. Cea mai frecventă cauză a unui deficit anionic crescut este șocul sau perfuzia tisulară inadecvată dintr-o anumită cauză, ce determină acumularea unor cantități mari de acid lactic. Cetoacidoza diabetică, inanița și intoxicația cu etanol determină creșterea deficitului anionic prin formarea de cetoacizi; insuficiența renală și uremia determină creșterea deficitului prin retenția de acizi sulfuric și fosforic. Intoxicația cu metanol, etilen glicol și aspirină produce creșterea deficitului anionic prin creșterea acizilor lor organici pereche (acizii formic, oxalic și salicilic). La un pacient cu un deficit anionic crescut aceste cauze vor fi avute în vedere singure sau în combinație.

La pacienții chirurgicali una din cele mai obișnuite cauze de acidoză metabolică severă este insuficiența circulatorie acută cu acumularea de acid lactic. Aceasta este o reflectare a hipoxiei tisulare prin perfuzie inadecvată, deși ea este numai una din manifestările disfuncției celulare. Șocul hemoragic acut poate determina o scădere rapidă și profundă a pH-ului, iar încercările de a crește presiunea sanguină cu vasopresoare va agrava problema prin compromiterea suplimentară a perfuziei tisulare. Similar, încercările de a corecta acidoza prin administrarea unor cantități mari de bicarbonat de sodiu fără restabilirea fluxului sunt inutile. După restabilirea perfuziei tisulare adecvate prin repleția volemică adecvată, acidul lactic este rapid metabolizat și pH-ul readus la normal. Utilizarea soluției Ringer lactat pentru a înlocui deficitul de lichid extracelular indus de șocul hemoragic, concomitent cu administrarea de sânge total, nu accentuează acidoza lactică. În schimb există o scădere rapidă a lactatului seric și revenirea pH-ului către normal, ceea ce nu se întâmplă atunci când sângele total este utilizat singur (vezi Tabelul 2-8).

Tabelul 2-8

Cauzele acidozei metabolice

Cauze	*Mecanisme*
Deficit anionic normal:	
Diaree, fistulă a intestinului subțire, uterosigmoidostomie	Pierdere de HCO_3
Acidoză tubulară renală proximală	Scăderea reabsorbției tubulare a HCO_3
Acidoză tubulară renală distală	Scăderea excreției de acizi
Administrare de acizi (NH_4Cl, HCl)	Creșterea încărcării acide
Acidoză „diluțională"	Expansiune volemică cu lichide care nu conțin HCO_3
Deficit anionic crescut:	
Șoc (perfuzie inadecvată)	Creșterea acidului lactic
Diabet, inaniție, intoxicație cu alcool	Creșterea cetoacizilor
Uremia	Retenție de acizi sulfuric și fosforic
Ingestie de metanol, etilen glicol, aspirină	Transformarea în acizi formic, oxalic și salicilic

Utilizarea fără discernământ a bicarbonatului de sodiu în timpul resuscitării pacienților cu șoc hipovolemic este descurajată din câteva motive. O alcaloză metabolică ușoară este o constatare frecventă după resuscitare, în parte datorită efectelor alcalinizante ale transfuziilor de sânge și administrării de soluție Ringer lactat. După infuzie (și restabilirea parțială a fluxului sanguin hepatic) citratul conținut în sângele transfuzat și lactatul din soluția Ringer lactat sunt metabolizate și se formează bicarbonat. Acidoza indusă de acizii organici (acid lactic), care se dezvoltă în timpul episodului de șoc este rapid corectată după ce este restabilită perfuzia tisulară adecvată. Producția de acid lactic încetează, încărcătura de ioni de hidrogen este tamponată și excretată prin plămâni sub formă de CO_2, iar anionul organic, lactatul, este metabolizat la bicarbonat de către ficat. Dacă sunt adminis-

trate simultan cantități excesive de bicarbonat de sodiu poate rezulta alcaloza metabolică severă. Un pH alcalin poate fi de nedorit în această situație, în special la pacienții cu hipoxie sau cu un debit cardiac scăzut, fix, deoarece el deplasează curba de disociere a oxihemoglobinei la stânga. În această situație alți factori care deplasează curba de disociere a oxigenului la stânga includ nivelul scăzut al 2,3-difosfogliceratului eritrocitar din sângele transfuzat și dezvoltarea hipotermiei. Dacă această curbă se deplasează destul de mult la stânga, se poate produce o interferență semnificativă cu eliberarea oxigenului la nivel tisular.

Tratamentul acidozei metabolice va fi orientat înspre corectarea afecțiunii de bază, atunci când este posibil. În mod corect tratamentul cu bicarbonat poate fi rezervat pentru terapia acidozei metabolice severe, în special după stopul cardiac, când corectarea parțială a pH-ului poate fi esențială pentru restabilirea funcției miocardului. Studiile indică faptul că acidoza care însoțește stopul cardiac este bine compensată pentru o perioadă semnificativă de timp, dacă pacientul este bine ventilat și nu era anterior acidotic. În plus, administrarea de bicarbonat în dozele recomandate uzual poate induce hiperosmolaritate și o hipernatremie acută și severă. Bicarbonatul va fi utilizat cu discernământ în timpul stopului cardiac; doza inițială nu va depăși 50 ml de soluție 7,5% (45 mEq de $NaHCO_3$ conținând 90 mOsm), iar decizia de a administra doze adiționale va fi bazată pe determinările pH-ului și P_aCO_2, atunci când este posibil.

În mod similar, în stări mai prelungite de acidoză metabolică poate fi indicată corectarea pH-ului, dar ea va fi realizată lent. Deoarece nu a fost imaginată nici o formulă satisfăcătoare pentru estimarea cantității necesare de substanțe alcaline, determinările frecvente ale nivelurilor serice ale electroliților și ale pH-ului sanguin sunt cel mai bun ghid pentru tratament.

Alcaloza metabolică. Alcaloza metabolică este determinată de pierderea de acizi ficși sau de acumularea de bicarbonat și este agravată de orice depleție preexistentă de potasiu. pH-ul și concentrația plasmatică a bicarbonatului sunt crescute. Compensarea alcalozei metabolice se realizează în principal prin mecanisme renale; compensarea respiratorie este în general mică și nu poate fi detectată la majoritatea pacienților. Rareori, hipercapnia poate reprezenta un răspuns compensator la alcaloza metabolică în cazul pacienților fără boală pulmonară cronică. Atunci când aceasta este suspectată, va fi evitată scăderea rapidă a P_aCO_2 prin ventilație mecanică. Mai curând, P_aCO_2 va scădea pe măsură ce alcaloza metabolică este corectată.

Majoritatea pacienților cu alcaloză metabolică prezintă un grad de hipopotasemie, în parte ca rezultat al influxului de potasiu în celule în același timp cu efluxul ionilor de hidrogen în ser. Pericolele induse de alcaloza metabolică sunt aceleași ca cele discutate pentru alcaloza respiratorie.

O problemă frecvent întâlnită la pacientul chirurgical este alcaloza metabolică hipopotasemică, hipocloremică, determinată de vărsăturile persistente, sau aspirația gastrică la pacientul cu stenoză pilorică. Spre deosebire de vărsăturile cu un pilor deschis, care implică o pierdere combinată de secreții gastrică, biliară, pancreatică și intestinală, vărsăturile cu un pilor stenozat determină pierderea de lichid cu concentrații mari de ioni de hidrogen și clor în raport cu sodiul. Inițial, excreția urinară a bicarbonatului crește pentru a compensa alcaloza. Această creștere a excreției urinare de bicarbonat este determinată de reabsorbția netă a ionilor de hidrogen de către celulele tubulare renale, însoțită de excreția ionilor de potasiu. Pe măsură ce deficitul volemic se agravează, reabsorbția sodiului mediată de aldosteron este însoțită de excreția potasiului. Hipopotasemia care rezultă duce prin acest mecanism la excreția ionilor de hidrogen în locul ionilor de potasiu, producând acidurie paradoxală. Rezultatul net este o alcaloză cu hipopotasemie care se autoperpetuează. Tratamentul adecvat include repleția deficitului de volum al lichidului extracelular cu soluție izotonă de clorură de sodiu împreună cu repleția potasiului. Va fi începută repleția volemică și se va obține un debit urinar bun înainte de a fi administrat potasiul.

Rareori, la un pacient cu stenoză pilorică, alcaloza metabolică hipopotasemică severă poate fi refractară la tratamentul standard. Aceasta se întâmplă cel mai adesea la pacienții care prezintă, de asemenea, o hipocloremie severă și un aspirat nazogastric zilnic de câțiva litri. În trecut, administrarea intravenoasă de clorură de amoniu sau arginină clorhidrică era metoda uzuală de a crește nivelul acizilor nevolatili. Totuși, infuzarea de clorură de amoniu poate produce toxicitate a amoniacului, iar arginina clorhidrică nu mai este disponibilă în comerț. Utilizarea acidului clorhidric 0,1N - 0,2N este un tratament sigur și eficient pentru corectarea alcalozei metabolice severe, rezistente. Perfuzia va fi administrată pe o perioadă de 6-24h, cu determinări ale pH-ului, P_aCO_2 și electroliților serici la fiecare 4h. În general, sunt suficienți 1 sau 2 l de soluție pe o perioadă de 24h, dar acid clorhidric suplimentar va fi infuzat atunci când acest lucru va fi indicat de semne clinice și de laborator adecvate. De obicei se reușește controlul temporar al alcalozei prin această metodă, dar cauza subiacentă va fi controlată cât mai curând posibil.

Anomaliile potasiului

Aportul normal de potasiu din dietă este de aproximativ 50-100 mEq pe zi, iar în absența hipopotasemiei majoritatea acestuia este excretat în urină. 98% din potasiul din organism este localizat în compartimentul intracelular, la o concentrație de aproximativ 150 mEq/l și el este principalul cation al apei intracelulare. Deși la un bărbat de 70 kg potasiul extracelular total ar reprezenta numai aproximativ 63 mEq (4,5 mEq/l × 14l), această cantitate mică este critică pentru funcția cardiacă și neuromusculară. În plus, rata turnover-ului în compartimentul lichidului extracelular poate fi extrem de rapidă.

Distribuția intracelulară și extracelulară a potasiului este influențată de mulți factori. Cantități semnificative de potasiu intracelular sunt eliberate în spațiul extracelular ca răspuns la agresiunea severă sau stresul chirurgical, acidoză și statusul catabolic. În aceste stări poate apare o creștere semnificativă a concentrației serice a potasiului în prezența insuficienței renale oligurice sau anurice, dar hiperpotasemia periculoasă (mai mare de 6 mEq/l) este rareori întâlnită atunci când funcția renală este normală. După traumatismele severe, volume normale sau excesive de urină pot să nu reflecte capacitatea rinichiului de a îndepărta substanțele dizolvate sau de a excreta potasiul.

Hiperpotasemia. Semnele unei hiperpotasemii semnificative sunt limitate la sistemele cardiovascular și gastrointestinal. Simptomele gastrointestinale includ greața, vărsăturile, colicile intestinale intermitente și diareea. Semnele cardiovasculare sunt evidente inițial pe electrocardiogramă (EKG),

cu unde T înalte, ascuțite, complex QRS lărgit și segmente ST subdenivelate. Dispariția undelor T, blocul cardiac și stopul cardiac diastolic pot să se producă în cazul nivelurilor crescute ale potasiului.

Tratamentul hiperpotasemiei constă în măsuri imediate care să vizeze scăderea nivelului seric al potasiului, oprirea administrării exogene de potasiu și corectarea cauzei subiacente dacă este posibil. Supresia temporară a efectelor miocardice ale unei creșteri rapide, bruște a nivelului potasiului poate fi realizată prin administrarea intravenoasă a 1g de gluconat de calciu 10% sub monitorizare EKG. Nivelurile serice ale potasiului pot fi în mod tranzitoriu scăzute prin administrarea de bicarbonat și glucoză cu insulină (45 mEq $NaHCO_3$ în 1000 ml glucoză 10% în apă cu 20 de unități de insulină ordinară, care favorizează preluarea celulară a potasiului. Totuși, tratamentul definitiv al hiperpotasemiei necesită administrarea enterală de rășini schimbătoare de cationi (Kayexalate) sau dializă.

Hipopotasemia. La pacientul chirurgical cea mai frecventă problemă este hipopotasemia, care poate să apară ca rezultat al: (1) excreției renale excesive; (2) deplasării potasiului în celule; (3) administrării prelungite a lichidelor parenterale fără potasiu cu pierderea renală obligatorie, continuă de potasiu (20 mEq/zi sau mai mult); (4) hiperalimentației parenterale totale cu înlocuirea inadecvată a potasiului; și (5) pierderii în secrețiile gastrointestinale.

Potasiul are un rol important în reglarea echilibrului acidobazic. Creșterea excreției renale se produce în cazul alcalozei respiratorii și metabolice. Potasiul se află în competiție cu ionii de hidrogen pentru excreția tubulară renală la schimb cu ionii de sodiu. Astfel, în alcaloză, excreția crescută a ionilor de potasiu la schimb cu ionii de sodiu permite conservarea ionilor de hidrogen. Hipopotasemia poate produce o alcaloză metabolică, deoarece atunci când concentrația potasiului în celulele tubulare este mică se produce o creștere a excreției ionilor de hidrogen. În plus, deplasarea ionilor de hidrogen în celule ca o consecință a pierderii potasiului este parțial responsabilă pentru alcaloză. În acidoza metabolică are loc procesul invers și ionii de hidrogen în exces sunt schimbați cu sodiu, cu retenția unor cantități mai mari de potasiu.

Excreția tubulară renală a ionilor de potasiu este crescută atunci când cantități mari de sodiu sunt disponibile pentru excreție. Cu cât mai mulți ioni de sodiu sunt disponibili pentru reabsorbție, cu atât mai mult potasiu este schimbat cu sodiu în lumen. Necesarul de potasiu pentru repleția volemică prelungită sau masivă a lichidului izoton este crescută, probabil pe această bază.

Excreția renală a potasiului poate fi mică în comparație cu valoarea cantității de potasiu care poate fi pierdută prin secrețiile gastrointestinale. În Tabelul 2-3 este prezentată cantitatea per litru în diferite tipuri de lichide gastrointestinale. Deși concentrația medie a potasiului în unele din aceste lichide este relativ mică, dacă pentru repleție sunt utilizate lichide fără potasiu va rezulta o hipopotasemie semnificativă.

De asemenea, hipopotasemia poate fi o problemă serioasă la pacientul care este menținut pe nutriție intravenoasă. Cantități mari de potasiu suplimentar sunt în general necesare pentru a reface rezervele intracelulare consumate și pentru a satisface necesitățile pentru sintezele tisulare în timpul fazei anabolice.

Majoritatea factorilor care influențează metabolismul potasiului determină excreție în exces și o tendință la hipopotasemie apare frecvent la pacientul chirurgical, cu excepția situațiilor când șocul sau acidoza interferează cu manipularea renală normală a potasiului.

Semnele deficitului de potasiu sunt legate de insuficiența contractilității normale a mușchiului scheletic, neted și cardiac și includ slăbiciune, care poate progresa spre paralizie flască, reflexe tendinoase diminuate sau absente și ileus paralitic. Sunt caracteristice sensibilitatea la digitalice, cu aritmii cardiace și semne EKG de hipovoltaj, aplatizarea undelor T și subdenivelarea segmentelor ST. Semnele deficitului de potasiu pot fi mascate de cele ale unui deficit sever de volum al lichidului extracelular. Repleția deficitului volemic poate agrava și mai mult situația prin scăderea nivelului seric al potasiului prin diluție.

Prevenirea este cel mai bun mod de a controla hipopotasemia. Pentru repleția lichidelor gastrointestinale înlocuirea limitelor superioare ale pierderilor nu este primejdioasă, deoarece un exces este ușor manipulat de către pacientul cu funcție renală normală. La un litru de lichid intravenos nu se vor adăuga mai mult de 40 mEq, iar ritmul de administrare nu va depăși 40 mEq/h, decât dacă este monitorizat EKG-ul. În absența indicațiilor specifice potasiul nu va fi administrat pacientului oliguric sau pacienților în timpul primelor 24h după stresul chirurgical sever sau un traumatism.

Anomaliile calciului

La adultul de dimensiuni medii majoritatea din cele 1000-1200 g de calciu din organism se află în os sub formă de fosfat și carbonat. Aportul zilnic normal de calciu este de 1-3g. Majoritatea acestuia este excretat prin tractul gastrointestinal și 200 mg sau mai puțin sunt excretați zilnic în urină. Nivelul seric normal este de 8,5-10,5 mg/dl, din care aproximativ jumătate este neionizat și legat de proteinele plasmatice. O fracție neionizată adițională (5%) este legată de alte substanțe din plasmă și lichidul interstițial, iar restul de 45% reprezintă fracția ionizată, care este responsabilă de stabilitatea neuromusculară. De aceea, determinarea nivelului plasmatic al proteinelor este esențială pentru analiza corectă a nivelului seric al calciului. Raportul calciu ionizat/neionizat este de asemenea legat de pH; acidoza determină o creștere a fracției ionizate, iar alcaloza determină o scădere.

Tulburările metabolismului calciului nu sunt în general o problemă la pacientul din postoperator fără complicații, cu excepția pierderilor de la nivelul scheletului în timpul imobilizării prelungite. De aceea, administrarea de rutină a calciului la pacientul chirurgical nu este necesară în absența indicațiilor specifice.

Hipocalcemia. Simptomele hipocalcemiei, care pot fi observate atunci când nivelurile serice sunt sub 8 mg/dl, includ amorțeală și furnicături ale regiunii periorale și ale vârfurilor degetelor de la mâini și picioare. Semnele sunt de origine neuromusculară și includ reflexe tendinoase hiperactive, semnul Chvostek pozitiv, crampe musculare și abdominale, tetanie cu spasm carpopedal, convulsii (în cazul deficitului sever) și prelungirea intervalului QT pe EKG.

Cauzele obișnuite includ pancreatitele acute, infecțiile masive ale țesuturilor moi (fasceita necrozantă), insuficiența renală acută și cronică, fistulele pancreatice și ale intestinului subțire și hipoparatiroidismul. Hipocalcemia tranzitorie este un eveniment frecvent la pacientul hiperparatiroidian după extirparea unui adenom paratiroidian, datorită atrofiei glandelor restante și preluării osoase avide. Hipocalcemia

asimptomatică poate să apară în cazul hipoproteinemiei (fracție ionizată normală), dar simptomele pot să apară și în cazul unui nivel seric normal al calciului la un pacient cu alcaloză severă. În acest caz există o scădere a fracției fiziologic active sau ionizate a calciului seric total. De asemenea, nivelurile calciului pot scădea în cazul unei depleții severe a magneziului.

Tratamentul este direcționat înspre corectarea cauzei subiacente și repleția deficitului. Simptomele acute pot fi atenuate prin administrarea intravenoasă a gluconatului de calciu sau a clorurii de calciu. Lactatul de calciu poate fi administrat oral, cu sau fără un supliment de vitamina D, la pacientul care necesită repleție prelungită. Administrarea de rutină a calciului în timpul transfuziilor masive de sânge este controversată și reflectă numărul mic de studii în care au fost determinate nivelurile ionilor de calciu. În majoritatea studiilor, concentrațiile ionilor de calciu au fost estimate prin determinarea nivelurilor serice ale calciului total. Datele disponibile indică faptul că majoritatea pacienților care primesc transfuzii de sânge nu necesită calciu suplimentar. Legarea calciului ionizat de citrat este în general compensată prin mobilizarea calciului din rezervele organismului. Pentru pacienții care primesc sânge rapid, 500 ml la fiecare 5-10 min, este recomandată administrarea calciului. O doză adecvată, potrivit datelor lui Moore, este de 0,2 g de clorură de calciu (2 ml de soluție de clorură de calciu 10%), administrată intravenos pe o linie separată, pentru fiecare 500 ml de sânge transfuzat. Pentru a evita nivelurile periculoase ale hipercalcemiei, această doză de calciu este recomandată numai atunci când sângele este transfuzat cu ritmul menționat mai sus. În general, doza totală de calciu nu va depăși 3 g decât dacă există semne obiective de hipocalcemie. Rareori sunt indicate doze mai mari, deoarece există o oarecare mobilizare a calciului și degradare a citratului cu eliberarea ionilor de calciu chiar în cazul șocului și perfuziei periferice inadecvate. În timpul transfuziilor masive vor fi făcute unele încercări de a monitoriza nivelul calciului. O aproximare a concentrației ionilor de calciu poate fi obținută prin monitorizarea intervalului QT pe EKG, deși sunt disponibile tehnici pentru determinarea rapidă a concentrației ionilor de calciu.

Hipercalcemia. Simptomele hipercalcemiei sunt vagi și au origine gastrointestinală, renală, musculoscheletală și la nivelul sistemului nervos central. Manifestările precoce ale hipercalcemiei includ astenie ușoară, letargie, slăbiciune de diferite grade, anorexie, greață, vărsături și scădere în greutate. În cazul unor niveluri serice mai mari ale calciului, letargia este urmată de somnolență, stupor și în final comă. Alte simptome includ cefalee severă, durere dorsală și la nivelul extremităților, sete, polidipsie și poliurie. Nivelul critic al calciului seric este de 15 mg/dl sau mai mare, și dacă tratamentul nu este instituit prompt, simptomele pot progresa rapid spre deces. Două cauze majore de hipercalcemie sunt hiperparatiroidismul și cancerul cu metastaze osoase. Ultimul este observat cel mai frecvent la pacientele cu cancer de sân cu metastaze, care primesc tratament cu estrogeni.

O concentrație serică a calciului de 15 mg/dl sau mai mare necesită tratament de urgență. Majoritatea pacienților prezintă un deficit de volum al lichidului extracelular datorită efectelor hipercalcemiei (vărsături, poliurie), iar repleția volemică energică folosind soluții saline scade nivelul calciului prin diluție și creșterea excreției urinare a calciului. Corectarea rapidă a deficitului asociat al volumului lichidului extracelular scade imediat nivelul seric al calciului prin diluție și prin creșterea clearance-ului renal, care poate fi amplificat prin administrarea de furosemid.

Fosfații anorganici administrați oral sau intravenos scad eficient calciul seric prin inhibarea reabsorbției osoase și prin formarea complexelor calciu-fosfat, care sunt depozitate în țesuturile moi și în os. Utilizarea intravenoasă poate determina o scădere rapidă a calciului, și în cazul acestei forme de tratament au fost descrise tetania, hipotensiunea și insuficiența renală acută. Dacă este utilizat fosforul intravenos, el va fi administrat lent pe o perioadă de aproximativ 12h, o dată pe zi, nu mai mult de 2 sau 3 zile. Fosfații anorganici sunt contraindicați la pacienții cu hiperfosfatemie sau insuficiență renală. Sulfatul de sodiu intravenos scade, de asemenea, calciul seric prin creșterea excreției urinare a calciului. Totuși, el este mai puțin eficient decât sărurile fosfatului și probabil nu este mai eficient decât soluția salină normală.

Corticosteroizii scad resorbția calciului din os și diminuează absorbția intestinală a vitaminei D. Ei sunt utili în tratamentul pacienților hipercalcemici cu sarcoidoză, mieloame, limfoame și leucemii, deși scăderea calciului seric poate să nu fie evidentă timp de 1-2 săptămâni. Mithramicina, un medicament citotoxic, scade în mod eficient nivelul calciului seric în 24-48h prin acțiune directă asupra oaselor. Medicamentul este utilizat în relativă siguranță în doze mici și nivelul calciului poate rămâne normal timp de câteva zile sau săptămâni după o singură doză. Calcitonina induce o scădere moderată a calciului seric, dar efectul este diminuat în cazul administrărilor repetate. Tratamentul definitiv al crizei hipercalcemice acute la pacienții cu hiperparatiroidism este intervenția chirurgicală imediată.

La pacientul cu cancer cu metastaze va fi adoptată o abordare profilactică a hipercalcemiei. Nivelul calciului seric este verificat frecvent; dacă el este crescut, pacientul este plasat pe o dietă săracă în calciu și sunt instituite măsuri pentru a asigura o hidratare adecvată.

Anomaliile magneziului

La un adult obișnuit conținutul total în magneziu al organismului este de aproximativ 2000 mEq, din care aproximativ jumătate este încorporat în oase și este numai lent interschimbabil. Distribuția magneziului este similară cu cea a potasiului, cea mai mare parte fiind intracelular. Concentrația serică a magneziului are în mod normal valori între 1,5 și 2,5 mEq/l. Aportul normal de magneziu din dietă este de aproximativ 20 mEq (240 mg) pe zi. Cea mai mare parte este excretat în fecale și restul în urină. Rinichii prezintă o capacitate remarcabilă de a conserva magneziul; în cazul unei diete fără magneziu, excreția renală a acestui ion poate fi mai mică de 1 mEq/zi.

Deficiența de magneziu. Se știe că deficiența de magneziu apare în inaniție, sindroamele de malabsorbție, pierderile prelungite de lichid gastrointestinal, tratament lichidian intravenos prelungit cu soluții fără magneziu și în timpul nutriției parenterale totale, atunci când cantități inadecvate de magneziu au fost adăugate soluțiilor. Alte cauze includ pancreatitele acute, tratamentul cetoacidozei diabetice, aldosteronismul primar, alcoolismul cronic, tratamentul cu amfotericină B și o evoluție prelungită după agresiuni termice.

Ionul de magneziu este esențial pentru funcționarea adecvată a majorității sistemelor enzimatice, iar depleția este caracterizată de hiperactivitatea neuromusculară și a sistemului nervos central. Semnele și simptomele sunt similare cu cele ale deficitului de calciu, incluzând reflexe tendinoase hiperactive, tremor muscular și tetanie cu un semn Chvostek pozitiv. În cazul unui deficit sever poate avea loc evoluția spre delir și convulsii. Uneori este observată o deficiență concomitentă a calciului și ea este refractară la tratament în absența repleției magneziului.

Diagnosticul deficienței de magneziu depinde de cunoașterea sindromului și recunoașterea clinică a simptomelor. Confirmarea de laborator este disponibilă, dar nu este demnă de încredere, deoarece sindromul poate exista în prezența unui nivel seric normal al magneziului. Posibilitatea deficienței de magneziu va fi întotdeauna luată în considerare la pacientul chirurgical, care prezintă perturbări ale activității neuromusculare sau cerebrale în perioada postoperatorie. Această posibilitate este importantă în special la pacienții care au prezentat disfuncție prelungită a tractului gastrointestinal cu menținerea timp îndelungat pe lichide parenterale, și la pacienții cu hiperalimentație parenterală. Administrarea de rutină a magneziului este întotdeauna indicată în tratamentul acestor pacienți.

Tratamentul deficienței de magneziu constă în administrarea parenterală a soluției de sulfat de magneziu sau clorură de magneziu. Dacă funcția renală este normală, se pot administra zilnic intravenos sau intramuscular 2 mEq de magneziu pe kg de greutate corporală și pe zi, în cazul unei depleții severe. Calea intravenoasă este de preferat pentru tratamentul inițial al unui deficit simptomatic sever. Soluția este preparată prin adăugarea a 80 mEq de sulfat de magneziu (20 ml de soluție 50% conținând 4 mEq/ml de magneziu) la 1 l de lichid intravenos și este administrată pe o perioadă de 4 h. Dacă pacientul nu este simptomatic, perfuzia va fi administrată pe o perioadă mai lungă. Posibilitatea toxicității acute a magneziului va fi avută în vedere atunci când se administrează magneziu intravenos. Atunci când sunt administrate doze mari, frecvența cardiacă, presiunea sanguină, respirația și EKG-ul vor fi monitorizate îndeaproape, pentru a urmări semnele toxicității magneziului, care ar putea duce la stop cardiac. Este recomandat să avem la îndemână clorură de calciu sau gluconat de calciu pentru a contracara orice efect advers al unei creșteri rapide a nivelului seric al magneziului.

Atenuarea parțială sau completă a simptomelor poate urma după această perfuzie, ca rezultat al creșterii concentrației ionilor de magneziu în compartimentul lichidului extracelular, deși este necesară continuarea repleției pe o perioadă de 1-3 săptămâni, pentru a reumple compartimentul intracelular. În acest scop și pentru pacientul asimptomatic, care poate prezenta depleție semnificativă de magneziu, pot fi administrați intramuscular sau în lichide intravenoase 10-20 mEq de soluție de sulfat de magneziu 50% pe zi; alternativ, pot fi administrate oral 800 mg de oxid de magneziu pe zi. Atunci când este utilizat sulfatul de magneziu intramuscular, el va fi administrat în doze divizate sau în mai multe locuri, deoarece injectarea intramusculară a acestei sări este dureroasă. După repleția completă a magneziului intracelular și în absența pierderilor anormale, echilibrul poate fi menținut prin administrarea a 4 mEq de ioni de magneziu pe zi. Cantitatea suplimentară de magneziu necesară pentru pacienții aflați pe hiperalimentație parenterală variază, dar la pacientul obișnuit 12-24 mEq pe zi sunt eficienți.

Magneziul nu va fi administrat pacientului oliguric sau în prezența unui deficit volemic sever, dacă nu a fost demonstrată depleția reală de magneziu. Dacă este administrat unui pacient cu insuficiență renală sunt utilizate doze considerabil mai mici și pacientul este supravegheat cu atenție urmărind semnele sau simptomele de toxicitate.

Excesul de magneziu. Hipermagnezemia simptomatică, deși rară, este observată cel mai frecvent în insuficiența renală severă. Retenția și acumularea magneziului pot apare la orice pacient cu funcție glomerulară sau tubulară renală alterată, iar prezența acidozei poate agrava problema foarte rapid. În aceste cazuri nivelurile serice ale magneziului tind să urmeze în paralel modificările concentrației potasiului. La pacienții cu aport alimentar obișnuit de magneziu, creșterea concentrațiilor serice nu se produce decât dacă rata filtrării glomerulare scade sub 30 ml/min. Antiacidele și laxativele care conțin magneziu (lapte de magneziu, sulfat de magneziu cristalizat, Gelusil, Maalox) sunt în mod obișnuit administrate în cantități care sunt suficiente pentru a produce niveluri serice toxice ale magneziului la pacienții cu funcție renală alterată. Alte situații care pot fi asociate cu hipermagnezemie simptomatică includ faza precoce a agresiunilor termice, traumatismele masive sau stresul chirurgical, deficitul sever de volum extracelular și acidoza severă.

Semnele și simptomele precoce ale excesului de magneziu includ letargia și slăbiciunea cu pierderea progresivă a reflexelor tendinoase profunde. Interferența cu conducerea cardiacă se produce în cazul nivelurilor mai crescute ale magneziului, și modificările EKG (prelungirea intervalului P-R, lărgirea complexelor QRS și unde T înalte) se aseamănă cu cele observate în hiperpotasemie. Somnolența evoluând spre comă și paralizia musculară apar în stadiile tardive, iar decesul este de obicei determinat de stopul respirator sau cardiac.

Tratamentul constă în măsuri imediate de scădere a nivelului seric al magneziului prin corectarea acidozei coexistente, repleția deficitului volemic extracelular preexistent și oprirea aportului exogen de magneziu. Simptomele acute pot fi temporar controlate prin administrarea intravenoasă lentă a 5-10 mEq de clorură de calciu sau gluconat de calciu. Dacă nivelurile crescute sau simptomele persistă este indicată dializa peritoneală sau hemodializa.

TRATAMENTUL LICHIDIAN ŞI ELECTROLITIC

Soluţiile parenterale

Pentru administrarea parenterală sunt disponibile multe soluții diferite de electroliți, cu compoziții variate (Tabelul 2-9). Câteva din soluțiile cele mai frecvent utilizate sunt discutate mai jos. Alegerea unui anumit lichid depinde de statusul volemic al pacientului și de tipul anomaliei de concentrație sau de compoziție prezente.

Soluția Ringer lactat este soluția salină izotonă care mimează lichidul extracelular și este eficientă din punct de vedere al costului pentru înlocuirea pierderilor gastrointestinale și a deficitelor de volum al lichidului extracelular, în absența anomaliilor mari de concentrație și compoziție. Această soluție este fiziologică și conține 130 mEq de sodiu

Tabelul 2-9

Compoziția lichidelor parenterale (conținutul în electroliți, mEq/l)

	Cationi				*Anioni*		
Soluțiile	*Na*	*K*	*Ca*	*Mg*	*Cl*	*HCO_3*	*mOsm*
Lichid extracelular	142	4	5	3	103	27	280-310
Ringer lactat	130	4	3	–	109	28*	273
Clorură de sodiu 0,9%	154	–	–	–	154	–	308
Glucoză 5% în clorură de sodiu 45%	77	–	–	–	77	–	407
Glucoză 5% în apă	–	–	–	–	–	–	253
M/6 lactat de sodiu	167	–	–	–	–	167*	334
Clorură de sodiu 3%	513	–	–	–	513	–	1026

* Prezent în soluție sub formă de lactat care este transformat în bicarbonat.

echilibrați de 109 mEq de clor și 28 mEq de lactat. Lactatul este utilizat în locul bicarbonatului deoarece este mai stabil în lichidele intravenoase în timpul stocării. După perfuzare lactatul este transformat rapid în bicarbonat de către ficat. Preocuparea privind capacitatea ficatului de a metaboliza lactatul este nejustificată chiar și atunci când sunt perfuzate cantități mari de soluție Ringer lactat pacienților în șoc hemoragic. Acest lichid are efecte minime asupra compoziției și pH-ului normale ale lichidelor organismului chiar și atunci când este perfuzat în cantități mari. Sunt disponibile și alte soluții saline echilibrate, unele conținând acetat sau bicarbonat de sodiu în loc de lactat; toate sunt considerate ca putându-se substitui reciproc.

Clorura de sodiu izotonă conține 154 mEq de sodiu și 154 mEq de clor pe litru. Concentrația mare de clor peste concentrația serică normală de 103 mEq/l impune rinichilor o încărcare apreciabilă cu un exces de clor, care nu poate fi rapid excretat. Se poate dezvolta o acidoză diluțională prin scăderea bazei bicarbonat în raport cu acidul carbonic. Totuși, această soluție este ideală pentru corectarea inițială a unui deficit de volum al lichidului extracelular în prezența hiponatremiei, hipocloremiei și alcalozei metabolice. Într-o situație similară cu acidoză metabolică moderată poate fi administrat M/6 lactat de sodiu (câte 167 mEq/l de sodiu și lactat).

Pentru menținerea balanței hidrice în perioada postoperatorie este deseori utilizată soluția de clorură de sodiu 0,45% în glucoză 5%, pentru a asigura apa liberă pentru pierderile insensibile, și sodiu pentru ajustarea renală a concentrației serice. În cazul adiționării potasiului ea poate fi utilizată ca o soluție rezonabilă pentru necesarul de întreținere la un pacient fără complicații, care necesită lichide parenteral numai pentru o perioadă scurtă.

Tratamentul lichidian preoperator

Evaluarea și corectarea preoperatorie a tulburărilor lichidiene existente constituie parte integrantă a îngrijirii chirurgicale. O abordare metodică a acestor probleme necesită înțelegerea tulburărilor lichidiene frecvente, asociate afecțiunilor chirurgicale, și respectarea câtorva protocoale simple.

Analiza unei anumite tulburări lichidiene poate fi facilitată de clasificarea anomaliilor ca modificări de volum, concentrație și compoziție. Deși unele stări patologice produc modificări caracteristice ale echilibrului lichidian, multe confuzii pot fi evitate considerând fiecare tulburare ca pe o entitate separată. Nu există modalități scurte de abordare; observarea atentă a pacientului și reevaluarea frecventă a situației clinice este abordarea cu cele mai multe beneficii. De exemplu, modificările volumului nu pot fi prezise cu acuratețe pe baza cunoașterii nivelului sodiului seric, deoarece un deficit sau exces de volum al lichidului extracelular poate exista împreună cu o concentrație a sodiului normală, mică sau mare. Similar, oricare din cele patru tulburări acido-bazice primare poate fi asociată cu oricare combinație a anomaliilor de volum și concentrație.

Corectarea modificărilor volumului

Modificările volumului lichidului extracelular sunt cele mai frecvente și mai importante anomalii întâlnite la pacientul chirurgical. Depleția compartimentului lichidului extracelular fără modificări ale concentrației sau compoziției este o problemă obișnuită. Diagnosticul modificărilor de volum este realizat aproape în întregime pe baze clinice. Semnele care vor fi prezente la un anumit pacient depind nu numai de cantitatea relativă sau absolută de lichid extracelular care a fost pierdută, dar și de rapiditatea cu care ea a fost pierdută și de prezența sau absența semnelor bolii asociate.

La pacientul chirurgical deficitele de volum pot fi determinate de pierderile externe de lichide sau de redistribuția internă a lichidului extracelular într-un compartiment nefuncțional. De obicei este implicată o combinație a celor două, dar în mod frecvent redistribuția internă este omisă.

Fenomenul redistribuției interne sau al translocației lichidului extracelular este caracteristic multor afecțiuni chirurgicale; la un anumit pacient pierderea poate fi destul de mare. Deși conceptul „spațiului trei" nu este nou, el este de obicei considerat numai referitor la pacienții cu ascită masivă, arsuri sau leziuni de zdrobire. De mare importanță este pierderea în spațiul trei în peritoneu, peretele intestinului și alte țesuturi cu leziuni inflamatorii ale organelor intraabdominale. Amploarea acestor pierderi poate să nu fie complet apreciată dacă nu se ține cont de faptul că peritoneul singur are o suprafață de aproximativ 1,8 m^2. O creștere ușoară a grosimii prin sechestrarea de lichid, care poate să nu fie observată în cursul unor cercetări superficiale, poate determina o pierdere funcțională a câtorva litri de lichid. Edematierea peretelui intestinal și a mezenterului și secreția de lichid în lumenul intestinului determină pierderi chiar mai mari. Deficite similare pot apare în cazul infecției masive a țesuturilor subcutanate (fasceita necrozantă) sau în cazul leziunilor severe prin zdrobire.

Aceste pierderi „parazite" rămân parte a spațiului lichidului extracelular și pot fi determinate ca un volum ce se echilibrează lent. Termenul *nefuncțional* este utilizat deoarece lichidul nu mai este capabil să participe la funcțiile normale ale compartimentului extracelular și poate la fel de

bine să fi fost pierdut extern. Orice transfer al lichidului intracelular către compartimentul extracelular pentru repleția pierderii este semnificativ în faza acută. Pacientul cu ascită poate prezenta un volum total al lichidului extracelular enorm, dar componenta funcțională este sever scăzută. Același lucru este adevărat pentru leziunile obstructive sau inflamatorii întinse ale tractului gastrointestinal, deși pierderea nu este la fel de evidentă. Aceste pierderi determină semnele și simptomele unui deficit de volum al lichidului extracelular cu sau fără pierdere externă concomitentă de lichide.

Cuantificarea exactă a acestor deficite este imposibilă și probabil nu este necesară. Defectul poate fi estimat pe baza severității semnelor clinice. Un deficit ușor reprezintă o pierdere de aproximativ 4% din greutatea corporală; 6-8% din greutatea corporală reprezintă o pierdere moderată; un deficit sever reprezintă aproximativ 10% din greutatea corporală. Semnele cardiovasculare predomină atunci când există o pierdere rapidă acută din compartimentul lichidului extracelular cu semne tisulare puține sau absente. Pe lângă deficitul estimat trebuie înlocuite lichidele pierdute în timpul tratamentului.

Imediat după diagnosticarea unui deficit volemic va fi începută repleția lichidiană promptă cu o soluție salină echilibrată. Tratamentul cu care se continuă este conceput în funcție de răspunsul pacientului, pe baza examinării clinice frecvente. Este riscant să ne bizuim pe o formulă sau pe un singur semn clinic pentru a determina cât de adecvată este reechilibrarea. Mai curând este utilizată drept ghid general remiterea semnelor deficitului volemic combinată cu stabilizarea presiunii sanguine și a pulsului și o diureză orară de 30-50 ml. Un debit urinar orar adecvat, deși de obicei este un indice sigur al repleției volemice, poate fi interpretat total greșit. Administrarea excesivă de glucoză (peste 50g într-o perioadă de 2-3h) poate determina diureză osmotică, în timp ce un agent osmotic precum manitolul tinde să producă urină cu prețul scăderii volumului vascular. Pacienții cu boală renală cronică sau afectare renală acută incipientă prin șoc și agresiune pot prezenta, de asemenea, volume urinare inadecvat de mari. În plus, administrarea rapidă a soluțiilor saline poate expansiona în mod tranzitoriu volumul intravascular, poate crește rata filtrării glomerulare și poate determina o creștere imediată a volumului urinar, deși spațiul total al lichidului extracelular rămâne destul de depleționat.

Alegerea lichidului adecvat pentru repleție depinde de anomaliile concomitente ale concentrației sau compoziției. În cazul pierderii pure de volum al lichidului extracelular sau atunci când sunt prezente numai anomalii minime ale concentrației sau compoziției este de dorit utilizarea unei soluții saline echilibrate, precum Ringer lactat.

Ritmul administrării lichidelor. Ritmul administrării lichidelor variază considerabil, în funcție de severitatea și tipul tulburării lichidiene, prezența pierderilor continue și statusul cardiac. Cele mai severe deficite volemice pot fi în siguranță înlocuite inițial cu soluții izotone cu ritmuri de până la 2000 ml/h, ritmul fiind scăzut pe măsură ce statusul lichidian se îmbunătățește. Atunci când administrarea depășește 1000 ml/h este obligatorie supravegherea constantă de către un medic. La aceste rate o porțiune semnificativă poate fi pierdută prin diureză datorită unei supraexpansionări tranzitorii a volumului plasmatic.

La pacienții vârstnici afecțiunile cardiovasculare asociate nu exclud corectarea deficitelor volemice existente, dar ei necesită corectarea mai lentă, mai atentă, sub monitorizarea constantă a sistemului cardiopulmonar. Dacă debitul urinar nu este prompt restabilit pot fi necesare determinările presiunilor centrale de umplere și ale debitului cardiac cu scopul de a preveni leziunea renală prin repleție volemică insuficientă.

Corectarea modificărilor concentrației

Dacă hiponatremia sau hipernatremia simptomatică severă complică pierderea de volum, este necesară corectarea promptă a anomaliilor concentrației până când simptomele sunt atenuate. Repleția volemică va trebui făcută realizând o corectare mai lentă a anomaliei de concentrație care se menține. Pentru corectarea imediată a hiponatremiei severe este utilizată soluția de clorură de sodiu 5% sau soluția molară de lactat de sodiu, în funcție de statusul acido-bazic al pacientului. În orice caz, deficitul de sodiu poate fi estimat prin înmulțirea valorii cu care concentrația serică a sodiului scade sub normal (în mEq/l), cu apa totală a organismului (în litri). Inițial, poate fi administrată lent până la jumătate din cantitatea calculată de sodiu, urmată de reevaluarea clinică și chimică a pacientului înaintea oricărei administrări suplimentare de săruri de sodiu.

Această estimare se bazează pe apa totală a organismului, deoarece presiunea osmotică efectivă în compartimentul extracelular nu poate fi crescută fără creșterea proporțională a acestei funcții în compartimentul intracelular. Deși nu este de dorit a ne bizui în mod absolut pe vreo formulă, utilizarea adecvată a acestei estimări permite o aproximare cantitativă sigură a deficitului de sodiu. Inițial este înlocuită numai o parte din deficitul total pentru a atenua simptomele acute. Corectarea suplimentară este facilitată atunci când funcția renală este restabilită prin corectarea deficitului de volum. Dacă deficitul total calculat a fost administrat rapid, poate să apară hipervolemia severă, în special la pacienții cu rezervă cardiacă limitată. Este recomandată perfuzarea unor cantități mici, crescute succesiv, de soluție salină hipertonă cu evaluarea frecventă a răspunsului clinic și a concentrației serice a sodiului.

În tratamentul hiponatremiei moderate cu un deficit volemic asociat, repleția volemică poate fi începută imediat, împreună cu o corectare concomitentă a deficitului sodiului seric. În prezența alcalozei metabolice este utilizată inițial soluția izotonă de clorură de sodiu (salină normală), iar M/6 lactat de sodiu (câte 167 mEq/l de sodiu și de lactat) este utilizat pentru a corecta o acidoză asociată. Corectarea concentrației serice a sodiului poate necesita numai câțiva litri din aceste soluții; restul deficitului de volum poate fi înlocuit cu soluție Ringer lactat.

Tratamentul hiponatremiei asociate cu un exces de volum constă în restricția apei. În prezența hiponatremiei simptomatice severe, o cantitate mică de soluție salină hipertonă poate fi perfuzată cu precauție pentru a atenua simptomele. Deoarece aceasta va determina expansiunea suplimentară a volumului, ea este contraindicată la pacienții cu rezervă cardiacă limitată; în această situație este preferată dializa peritoneală sau hemodializa.

Pentru corectarea hipernatremiei simptomatice, severe, cu un deficit volemic asociat, glucoza 5% în apă poate fi perfuzată lent până când simptomele sunt atenuate. Totuși,

dacă osmolaritatea extracelulară este scăzută prea rapid, pot rezulta convulsii și comă. Din acest motiv, corectarea hipernatremiei concomitent cu repleția deficitului volemic cu soluție de clorură de sodiu diluată 1/2 sau Ringer lactat diluat 1/2 este sigură în majoritatea cazurilor. În absența unui deficit volemic semnificativ apa va fi administrată cu precauție deoarece poate rezulta hipervolemie periculoasă; sunt indicate supravegherea constantă și determinările frecvente ale concentrației serice a sodiului. Problema este simplificată atunci când a fost administrată o cantitate suficientă de lichid pentru a permite excreția renală a încărcării cu substanțe dizolvate.

Compoziția și considerații diverse

Corectarea deficitelor existente ale potasiului va fi începută după ce este obținut un debit urinar adecvat, în special la pacientul cu alcaloză metabolică, deoarece aceasta poate fi secundară unei depleții a potasiului sau poate fi agravată de ea. Calciul și magneziul sunt rareori necesare în timpul reechilibrării preoperatorii, dar vor fi administrate atunci când este indicat, în special la pacienții cu infecții subcutanate masive, pancreatită acută sau inaniție cronică.

De asemenea, anomaliile lichidiene trebuie suspectate la pacientul la care este programată o intervenție chirurgicală planificată. Afecțiunile cronice sunt frecvent asociate cu deficite ale volumului lichidului extracelular, iar modificările concentrației și compoziției nu sunt neobișnuite. Corectarea anemiei și recunoașterea faptului că un volum sanguin concentrat poate exista la un pacient debilitat cronic sunt de o importanță evidentă. Nivelul hematocritului crește cu aproximativ 3% după administrarea unei unități de concentrat eritrocitar la adultul de dimensiuni medii. Creșterea poate fi semnificativ mai mare la pacientul cu un volum intravascular contractat, indicând necesitatea repleției volemice concomitente.

În timpul perioadei preoperatorii este importantă prevenirea depleției volemice. Perioade prelungite de restricție lichidiană în pregătirea pentru diferite proceduri diagnostice și utilizarea laxativelor și a clismelor pentru pregătirea intestinului pot determina o pierdere acută semnificativă de lichid extracelular. Recunoașterea promptă și tratamentul acestor pierderi sunt necesare pentru prevenirea complicațiilor în timpul perioadei operatorii.

Tratamentul lichidian intraoperator

Dacă repleția preoperatorie a volumului lichidului extracelular a fost incompletă, hipotensiunea se poate dezvolta prompt în momentul inducției anesteziei. Aceasta poate fi insidioasă, deoarece capacitatea pacientului treaz de a compensa un deficit volemic mic este revelată numai atunci când mecanismele compensatorii sunt abolite în timpul anesteziei. Această problemă este prevenită prin menținerea necesităților bazale și înlocuirea pierderilor anormale de lichide și electroliți prin perfuzarea intravenoasă în perioada preoperatorie.

Pe lângă pierderile de sânge din timpul operației, se pare că există pierderi de lichid extracelular în timpul intervențiilor chirurgicale majore. Unele dintre acestea, incluzând edemul indus de disecția extinsă, colecțiile din lumenul și peretele intestinului subțire și acumulările de lichid din cavitatea peritoneală, sunt vizibile clinic și bine recunoscute. Se consideră că ele reprezintă deplasări distribuționale, în sensul că volumul funcțional al lichidului extracelular este scăzut, dar nu pierdut în exteriorul organismului. Aceste pierderi funcționale sunt deseori denumite „pierderi parazite", edemul din spațiul trei, sau „sechestrarea" lichidului extracelular. În timpul traumatismelor chirurgicale majore o altă sursă de pierdere de lichid extracelular este plaga, deși aceasta este o pierdere mai mică și dificil de cuantificat, cu excepția intervențiilor chirurgicale majore și ample.

La începutul secolului al XX-lea chirurgii au devenit conștienți de faptul că în timpul și după intervenția chirurgicală apar multe modificări ale debitului urinar, volumului sanguin și compoziției lichidiene și electrolitice. Evaluarea acestor modificări a așteptat dezvoltarea tehnicilor analitice și aplicarea lor în studiul pacienților. În următorii douăzeci și cinci de ani soluțiile saline în diferite combinații au fost administrate pacienților supuși intervențiilor chirurgicale, deseori în cantități excesive. Studiul realizat de Moyer și alții la sfârșitul anilor 1930 și începutul anilor 1940 a indicat faptul că în timpul și după intervențiile chirurgicale soluțiile saline și apoase ar trebui interzise în totalitate deoarece majoritatea lichidelor administrate sunt reținute.

A fost recunoscută posibilitatea ca retenția intraoperatorie și postoperatorie a sării și apei administrate în cantități relativ mici să reprezinte o retenție fiziologică, pentru a înlocui un deficit de sare și apă indus de intervenția chirurgicală. Studiile ulterioare au arătat că lichidul extracelular funcțional scade în cazul intervențiilor chirurgicale abdominale majore, în mare parte ca pierdere sechestrată la nivelul situsului operator. Acest deficit de volum al lichidului extracelular poate fi înlocuit în timpul intervenției chirurgicale. Aceste informații conduc la concluzia că necesitatea unei soluții care să mimeze lichidul extracelular sub forma soluției saline echilibrate, poate fi estimată clinic. Corectarea intraoperatorie a deficitului volemic cu soluție salină diminuează mult oliguria postoperatorie, dar nu intenționează să se substituie transfuziei sanguine. Se consideră că ea reprezintă un supliment fiziologic sau un adjuvant, pentru a înlocui pierderile sechestrate.

Astfel pendulul a oscilat de la utilizarea fără deosebire a soluțiilor saline, în primul sfert al secolului al XX-lea, până la interzicerea aproape totală a lichidelor și electroliților la pacienții chirurgicali în al doilea sfert al secolului; în prezent indicațiile constau în plasarea tratamentului adecvat undeva între aceste două extreme. Sunt necesare unele protocoale pentru administrarea intraoperatorie a soluțiilor saline ca soluții care mimează lichidul extracelular sechestrat. Deoarece în timpul unei intervenții chirurgicale necomplicate acesta variază de la un minim aproape imperceptibil la o cantitate mare de aproximativ 3l, cuantificarea este extrem de dificilă cu metodele disponibile de măsurare a lichidului extracelular funcțional. În consecință, nu poate fi dedusă nici o formulă precisă pentru administrarea intraoperatorie a lichidelor. Unele protocoale arbitrare, dar utile clinic sunt după cum urmează: (1) sângele va fi înlocuit pentru a menține un hematocrit acceptabil indiferent de orice tratament lichidian și electrolitic adițional. (2) Repleția lichidului extracelular va fi începută în timpul intervenției chirurgicale. (3) Necesarul de soluție salină echilibrată în timpul operației este de aproximativ 0,5-1 l/h, dar numai până la un maxim de 2-3l în timpul unei intervenții chirurgicale abdominale majore de 4h, doar dacă nu există alte pierderi măsurabile.

Utilizând un regim lichidian similar, Thompson și asociații au raportat experiențele pe o serie de 670 de pacienți

supuși intervențiilor chirurgicale majore reconstructive aortoiliace. Pentru acest grup de pacienți cantitatea medie de soluție Ringer lactat administrată a fost de 3555 ml, administrând o repletie intraoperatorie medie de soluție salină de 677 ml pe oră de intervenție chirurgicală. În ultimii 6 ani ai acestui studiu au existat numai două decese la 298 de operații, o mortalitate operatorie de 0,67%. Dintre toți cei 670 de pacienți numai doi pacienți au decedat de insuficiență renală, o incidență de 0,3%. Nici un pacient nu a decedat de insuficiență pulmonară. Această incidență extrem de mică a insuficienței renale, chiar în prezența traumatismului operator extins, este similară cu informațiile autorilor privind intervențiile chirurgicale abdominale majore.

Datele raportate de Virgilio și alții indică faptul că la pacientul chirurgical anterior sănătos, adiționarea de albumină la repletia intraoperatorie a lichidului extracelular și a sângelui nu numai că nu este necesară, dar de asemenea poate fi periculoasă. Datele lui Shires privind determinările intraoperatorii ale funcției cardiace și apei pulmonare extravasculare indică faptul că funcția optimă este obținută prin repletia cu sânge și soluții care mimează lichidul extracelular fără adiționarea de albumină suplimentară.

În ultimul sfert al secolului adiționarea reechilibrării cu lichide cristaloide, în volum adecvat, la repletia sanguină a îmbunătățit mult capacitatea de a menține homeostazia intraoperatorie și de a evita leziunile de organ asociate cu repletie volemică inadecvată.

Tratamentul lichidian postoperator

Perioada postoperatorie imediată

Indicațiile privind lichidele postoperatorii nu sunt scrise decât atunci când pacientul se află în sala de trezire și a fost evaluat statusul lichidian. În acest moment evaluarea va include o revedere a statusului lichidian preoperator, a cantității de lichide pierdute și acumulate în timpul operației, și examinarea clinică a pacientului cu evaluarea semnelor vitale și a debitului urinar. Prescripțiile inițiale ale lichidelor sunt scrise pentru a corecta orice deficit existent și sunt urmate de lichide de întreținere pentru restul zilei. Pentru pacientul cu complicații care a primit sau a pierdut cantități mari de lichid, este frecvent dificil să estimăm necesarul lichidian pentru primele 24h după operație; de aceea, este prescris o dată 1l de lichide intravenoase și pacientul este verificat frecvent până când situația este clarificată. Repletia adecvată a lichidelor în timpul acestei perioade relativ scurte facilitează tratamentul lichidian ulterior.

Imediat după operație poate să apară depletia volumului lichidului extracelular ca rezultat al pierderii continue de lichid la nivelul leziunii sau traumei chirurgicale, de exemplu în peretele sau lumenul intestinului subțire. În aceste zone pot fi lent depozitați câțiva litri de lichid extracelular în câteva ore sau aproximativ pe parcursul primei zile din postoperator. În timpul perioadei postoperatorii precoce deficitele nerecunoscute ale volumului lichidului extracelular sunt manifestate în principal ca instabilitate circulatorie. În cazul acestui tip de pierdere lichidiană semnele deficitului volemic ce țin de alte sisteme de organe pot să apară mai târziu, după câteva ore. Hipotensiunea și tahicardia postoperatorii necesită investigare promptă și tratament adecvat. La pacienții din postoperator presiunea sanguină de 90/60 mmHg și un puls de sub 120, de obicei acceptate ca fiind adecvate, pot să nu fie suficiente pentru a preveni ischemia renală, decât dacă, pe lângă absența semnelor de șoc, fluxul urinar este adecvat (30-50 ml/oră). Sunt recomandate evaluarea stării de conștiență, a dimensiunilor pupilelor, a libertății căilor aeriene, a tipului de respirație, a frecvenței și amplorii pulsului, a căldurii și culorii tegumentului, a temperaturii corpului, a debitului urinar și o revedere critică a intervenției chirurgicale și a tratamentului lichidian intraoperator. Deoarece trauma chirurgicală implică frecvent pierderea sau transferul unor cantități semnificative de sânge total, plasmă sau lichid extracelular, care pot fi estimate numai grosier, instabilitatea circulatorie este cel mai frecvent determinată de pierderile inițiale subestimate sau de pierderile continue, ascunse, insidioase. Pierderea intraoperatorie de sânge este de obicei estimată de către chirurgul operator a fi cu 15-40% mai mică decât pierderea de sânge determinată cu izotopi pentru acel pacient. Pentru un pacient cu instabilitate circulatorie, repletia volemică ulterioară cu un supliment de 1000 ml de soluție salină izotonă, în același timp determinându-se dacă pierderile continuă sau dacă există alte cauze, deseori rezolvă problema.

Nu este necesar și probabil nu e înțelept să administrăm potasiu în timpul primelor 24h după intervenția chirurgicală, decât dacă există un deficit definit al potasiului. Acest lucru este important în special la pacientul supus unei traume chirurgicale prelungite care a implicat una sau mai multe perioade de hipotensiune și la pacientul care posttraumatism prezintă hipotensiune indusă de hemoragie. Se poate dezvolta insuficiența renală oligurică sau insuficiența renală poliurică, mai insidioasă, iar administrarea chiar a unei cantități mici de potasiu poate avea efecte negative.

Perioada postoperatorie tardivă

Problema tratamentului volemic în timpul fazei postoperatorii de convalescență constă în determinarea și repletia precisă a tuturor pierderilor. La individul altminteri sănătos aceasta implică repletia pierderilor sensibile măsurate, care de obicei sunt de origine gastrointestinală, și estimarea și repletia pierderilor insensibile.

Pierderea insensibilă este de obicei relativ constantă și are o valoare medie de 600 ml/zi. Aceasta poate fi crescută prin hipermetabolism, hiperventilație și febră până la un maxim de aproximativ 1500 ml/zi. Pierderea insensibilă estimată este înlocuită cu glucoză 5% în apă. La pacientul din postoperator fără complicații această pierdere poate fi parțial compensată de o acumulare insensibilă de apă prin catabolism tisular excesiv, în special dacă există asociată o insuficiență renală oligurică.

Aproximativ 1l de lichid va fi administrat pentru a înlocui acel volum urinar necesar pentru excreția produșilor finali catabolici ai metabolismului (800-1000 ml/zi). La individul cu funcție renală normală acesta poate fi administrat sub formă de glucoză 5% în apă, deoarece rinichii sunt capabili de a conserva sodiul cu excreția a mai puțin de 1 mEq pe zi. Totuși, nu este probabil necesar să stresăm rinichii în acest grad, iar o cantitate mică de soluție salină poate fi administrată pe lângă apă pentru a acoperi pierderea urinară. La pacienții vârstnici ai cărori rinichi pierd sare sau la pacienții cu leziuni craniene se poate dezvolta o hiponatremie insidioasă, dacă pierderile urinare sunt înlocuite cu apă. În aceste circumstanțe sodiul urinar poate depăși 100 mEq/l și determină pierderea zilnică a unei cantități semnificative de sodiu. Determinarea sodiului urinar facilitează repletia precisă.

Volumul urinar nu este înlocuit pe o bază mililitru pentru mililitru. Un debit urinar de 2000-3000 ml pe o zi dată poate reprezenta diureza lichidelor administrate în timpul intervenției chirurgicale sau poate reprezenta administrarea excesivă de lichide. Dacă aceste pierderi mari sunt complet înlocuite, debitul urinar crește progresiv și aceasta poate evolua către o situație care se aseamănă cu diabetul insipid, cu un debit urinar mai mare de 10 l/zi.

Prin definiție, pierderile sensibile pot fi măsurate sau, ca în cazul transpirației, pot fi estimate. De obicei pierderile gastrointestinale sunt izotone sau ușor hipotone și ele sunt înlocuite cu o soluție salină în esență izotonă. Atunci când pierderea estimată este ușor peste sau sub izotonicitate pot fi realizate corecții adecvate ale administrării zilnice de apă, în timp ce soluțiile saline izotone sunt utilizate pentru a înlocui aceste pierderi volum pentru volum. Transpirația nu este de obicei o problemă cu excepția pacientului febril la care pierderile pot, deși rareori, depăși 250 ml/zi pentru fiecare grad de febră. Transpirația excesivă poate reprezenta o pierdere considerabilă de sodiu la individul neaclimatizat.

Determinarea nivelurilor serice ale electroliților nu este de obicei necesară la pacientul cu o evoluție postoperatorie necomplicată menținut pe lichide parenterale timp de 2-3 zile. O perioadă mai prelungită de repleție parenterală sau una complicată de pierderi lichidiene excesive necesită determinări frecvente ale nivelurilor serice ale sodiului, potasiului și clorului și a puterii de combinare a dioxidului de carbon. Apoi pot fi realizate ajustări cu lichide intravenoase având o compoziție adecvată.

Lichidele de întreținere zilnică vor fi administrate cu un ritm constant în timpul când au loc pierderile. Dacă sunt administrate în decursul unei perioade mai scurte se poate produce excreția renală a excesului de sare și apă, în timp ce pierderile normale continuă pe parcursul întregii perioade de 24h. Din același motiv, lichidele cu compoziție diferită sunt alternate și substanțele adăugate la lichidele intravenoase (de exemplu, clorura de potasiu și antibioticele) sunt distribuite uniform în volumul total de lichid administrat.

Prescripțiile zilnice ale lichidelor vor începe cu o evaluare a statusului volemic al pacientului și o verificare a unei posibile însumări a tulburărilor de compoziție, după cum acestea sunt reflectate de determinările adecvate de laborator. Toate pierderile măsurate și insensibile sunt înlocuite cu lichide cu compoziție adecvată, luând în considerare și orice deficit sau exces preexistent. Valoarea repleției potasiului este de 40 mEq pe zi pentru excreția renală a potasiului plus aproximativ 20 mEq/l pentru înlocuirea pierderilor gastrointestinale. Repleția inadecvată poate prelungi ileusul postoperator obișnuit și contribuie la dezvoltarea insidioasă a unei alcaloze metabolice rezistente. Calciul și magneziul sunt înlocuite atunci când este necesar.

Considerații speciale la pacientul din postoperator

Excesele volemice. Administrarea soluțiilor saline izotone în exces față de pierderile de volum (externe sau interne) poate determina supraexpansionarea spațiului lichidului extracelular. Într-un status postoperator o persoană altminteri normală tolerează extrem de bine o supraexpansionare acută. Totuși, volumele în exces administrate pe parcursul câtorva zile vor depăși curând capacitatea rinichilor de a excreta sodiul. Este important să determinăm cu precizie, din înregistrările intrărilor și ieșirilor și din concentrațiile serice ale sodiului, necesarul real al pacientului tratat pe parcursul câtorva zile în postoperator. Urmărirea cu atenție a semnelor și simptomelor de supraîncărcare previne de obicei excesul volemic. El apare cel mai frecvent în cazul încercărilor de a acoperi pierderile volemice excesive care nu sunt măsurabile, precum cele rezultate din drenajul incomplet controlat al unei fistule.

Cel mai precoce semn al supraîncărcării volemice este câștigul în greutate în timpul perioadei catabolice, când pacientul ar trebui să piardă 1/4-1/2 lb pe zi. Pleoapele grele, răgușeala sau dispneea la efort pot să apară rapid. Semnele circulatorii și pulmonare de supraîncărcare apar tardiv și reprezintă o supraîncărcare masivă. Edemele periferice pot fi un semn, dar ele nu indică neapărat excesul volemic. În absența semnelor adiționale ale supraîncărcării volemice vor fi luate în considerare alte cauze de edem periferic. Supraexpansionarea lichidului extracelular total poate coexista cu depleția compartimentului funcțional al lichidului extracelular, împreună cu scăderea volumului plasmatic circulant efectiv.

Hiponatremia. Alterările postoperatorii semnificative ale concentrației serice a sodiului sunt rare atunci când reechilibrarea lichidiană în timpul operației a inclus volume adecvate de soluții saline izotone. Rinichii își mențin capacitatea de a excreta excesele moderate de apă sărată administrate în perioada postoperatorie precoce, dacă lichidul extracelular funcțional a fost înlocuit adecvat în timpul perioadei operatorii sau postoperatorii imediate. Studiile anterioare ale balanței sodiului au arătat că pacienții excretă sodiul după ce a fost înlocuit deficitul funcțional indus de deplasarea lichidului extracelular. Wright și Gann au demonstrat capacitatea normală de a excreta apa în postoperator atunci când soluții saline izotone sunt administrate înaintea unei solicitări printr-o încărcare cu apă. Hiponatremia descrisă în mod obișnuit, asociată cu intervențiile chirurgicale și agresiunile traumatice este prevenită prin repleția deficitelor lichidului extracelular. Menținerea zilnică a osmolarității normale este simplificată prin repleția pierderilor observabile ale conținutului în sodiu.

Hiponatremia poate să apară ușor atunci când apa este administrată pentru a înlocui pierderile de lichide care conțin sodiu sau când administrarea apei depășește în mod constant pierderile de apă. Ultima poate să apară în cazul oliguriei sau în asociere cu pierderi scăzute de apă prin tegumente și plămâni, deplasări intracelulare ale sodiului sau eliberarea celulară a unor cantități excesive de apă endogenă. Este improbabil să apară o hiponatremie severă sau refractară atunci când funcția renală rămâne normală.

În prezența hiperglicemiei determinarea concentrației glucozei este necesară pentru a evalua semnificația unui nivel scăzut al sodiului seric. Deoarece glucoza nu intră în celule prin difuziune pasivă, ea exercită o forță osmotică în compartimentul extracelular. Această contribuție la presiunea osmotică este în mod normal mică, dar în cazul unei concentrații crescute a glucozei presiunea osmotică mare determină transferul apei celulare în compartimentul extracelular, ducând la o hiponatremie diluțională. De aceea hiponatremia poate fi observată atunci când presiunea osmotică efectivă totală în compartimentul extracelular este normală sau chiar peste normal. Fiecare creștere cu 100 mg/dl peste normal a glicemiei determină o scădere a concentrației serice a sodiului cu 1,6-3 mEq/l.

Eliberarea apei endogene. Pacientul menținut pe lichide intravenos fără un aport caloric adecvat va acumula, între ziua a cincea și a zecea, cantități semnificative de apă (maximum 500 ml/zi) prin catabolism celular excesiv, astfel scăzând cantitatea de apă exogenă necesară pe zi.

Deplasările intracelulare. Sepsisul bacterian sistemic este deseori însoțit de o scădere rapidă a concentrației serice a sodiului. Această modificare bruscă este puțin înțeleasă, dar ea însoțește de obicei pierderea lichidului extracelular sub forma sechestrărilor interstițiale sau intracelulare. Această situație poate fi tratată prin interzicerea apei libere, restabilirea volumului lichidului extracelular și inițierea tratamentului sepsisului.

Hipernatremia. Hipernatremia (concentrația serică a sodiului peste 150 mEq/l), deși neobișnuită, este o anomalie periculoasă. Spre deosebire de concentrația serică scăzută a sodiului, hipernatremia este produsă ușor atunci când funcția renală este normală. Hiperosmolaritatea lichidului extracelular determină o deplasare a apei intracelulare din celule în compartimentul lichidului extracelular; în această situație un nivel seric crescut al sodiului poate indica un deficit semnificativ al apei totale a organismului. La pacienții chirurgicali hipernatremia este cel mai adesea rezultatul pierderilor excesive sau neanticipate de apă, dar ea poate fi și rezultatul utilizării soluțiilor care conțin sare pentru a înlocui pierderile de apă. Clasificarea pierderilor de apă poate fi utilă în prevenirea și tratarea acestei anomalii.

Pierderile extrarenale excesive de apă. În cazul creșterii metabolismului din orice cauză, dar în special atunci când este asociat cu febră, pierderea de apă prin evaporarea transpirației poate atinge un nivel de câțiva litri pe zi. Pacienții cu traheostomă aflați într-un mediu ambiental uscat pot (în cazul unor volume minut mari) pierde 1-1,5 l de apă/zi pe această cale. Evaporarea crescută a apei la nivelul unei suprafețe de granulație are o amploare semnificativă la pacientul agresat termic, cu pierderi mari de 3-5 l/zi.

Pierderile renale crescute de apă. Volume extrem de mari de urină diluată pot fi determinate de lezarea hipoxică a tubilor distali și a ductelor colectoare sau de pierderea stimulării induse de hormonul antidiuretic prin lezarea sistemului nervos central. În ambele situații reabsorbția facultativă a apei este alterată. Prima apare în insuficiența renală poliurică; acesta este cel mai obișnuit tip de insuficiență renală după agresiuni severe sau traumă chirurgicală. Cea de-a doua apare în cazul leziunilor craniene întinse însoțite de diabet insipid tranzitoriu.

Încărcarea cu substanțe dizolvate. Aportul proteic crescut poate produce o creștere a încărcării osmotice cu uree, care necesită excreția unor volume mari de apă. Urmează hipernatremia, azotemia și deficitele volumului lichidului extracelular. Acestea pot fi prevenite printr-un aport de 7 ml de apă per gram de proteină alimentară.

Administrarea excesivă de glucoză determină necesitatea

Insuficiența renală acută

Insuficiența renală acută după traumatisme sau stresul chirurgical este o complicație letală. Diagnosticul se bazează pe oligurie persistentă și dovezi chimice de uremie după stabilizarea circulației. Evoluția clinică este caracterizată prin oligurie care durează de la câteva zile la câteva săptămâni, urmată de o creștere progresivă a diurezei zilnice până când sunt restabilite progresiv funcțiile excretorie și de concentrare ale rinichiului.

Insuficiența renală acută este clasificată în funcție de cauza ei ca prerenală, renală sau postrenală (Tabelul 2-10). Cea mai obișnuită cauză constă în pierderea sechestrată sau în spațiul trei la nivelul regiunii intervenției chirurgicale. Șocul prin hemoragie și ocluzionarea arterelor mici (de exemplu embolia arterei renale) poate de asemenea determina insuficiență prerenală. Ocluzionările arterei renale sunt cauze mai rare decât depleția volemică sau șocul hipotensiv. La pacientul din postoperator cauzele intrarenale obișnuite ale insuficienței renale includ endotoxemia, traumatismul, medicamentele (precum aminoglicozidele) sau producerea și furnizarea de pigmenți către rinichi (ca în cazul mioglobinei) sau destabilizarea hemoglobinei (ca în cazul aparatului de bypass cardiac). Cauzele postrenale sunt datorate aproape întotdeauna obstrucției ureterului, vezicii urinare sau uretrei.

Tabelul 2-10
Clasificarea insuficienței renale

Prerenală
Hipotensiune
Hipovolemie
Ocluzie sau stenoză arterială
Insuficiență cardiacă
Intrarenală
Traumatism
Toxine (substanțe de contrast, endotoxina)
Medicamente (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, aminoglicozide, ciclosporina, amfotericina B)
Pigmenți (mioglobina, hemoglobina)
Postrenală
Obstrucția sau ruperea ureterelor
Disfuncția vezicii urinare (anestezice, lezare nervoasă, medicamente)
Obstrucție uretrală

SURSA: Modificat după Bolinger RR, Sabiston DC: *Textbook of Surgery*, a 15-a ed., Philadelphia, WB Saunders, 1997.

Tratamentul insuficienței renale acute după intervenția chirurgicală începe prin îndepărtarea cauzei. De exemplu, în cazul azotemiei prerenale, corectarea deficitului volumului

Ureea și creatinina urinare. Raporturile ureei urinare/plasmatice și creatininei urinare/plasmatice sunt cele mai utile în diagnosticul postoperator al insuficienței renale acute. Un raport al creatininei urinare/plasmatice sub 20 indică insuficiența renală acută și un raport peste 40 indică azotemia prerenală. Un raport al ureei urinare/plasmatice mai mic de 3 indică leziune tubulară și un raport peste 8 indică de obicei azotemia prerenală.

Sodiul urinar. Rinichiul hipoperfuzat reține sodiul și o concentrație urinară mică a sodiului este caracteristică azotemiei prerenale. Totuși, atunci când a apărut insuficiența renală acută există o reabsorbție diminuată a sodiului de către rinichi. Pacienții cu insuficiență renală acută prezintă de obicei un nivel urinar crescut al sodiului (peste 40 mEq/l). Valori ale concentrației urinare a sodiului între 20 și 40 mEq/l sunt nediscriminatorii. În consecință, concentrația urinară a sodiului nu este atât de sensibilă în a asigura acuratețea diagnostică pe cât este raportul uree urinară/plasmatică.

Tabelul 2-11

Teste diagnostice în insuficiența renală acută

	Azotemie prerenală	*Leziune tubulară*	*Obstrucție*
Osmolaritate urinară (mOsm/l)	> 500	< 350	Variabil
Osmolaritate U/P	> 1,25	< 1,1	Variabil
Uree U/P	> 8	< 3	Variabil
Creatinină U/P	> 40	< 20	< 20
Sodiu urinar (mEq/l)	< 20	> 40	> 40
Excreția fracționată a sodiului (FE)	< 1	> 3	> 3

U/P = urinar/plasmatic

SURSA: Modificat după Bolinger RR, Sabiston DC: *Textbook of Surgery*, a 15-a ed., Philadelphia, WB Saunders, 1997.

Tratamentul pacientului cu insuficiență renală acută stabilită. Atunci când diagnosticul de insuficiență renală acută este realizat pe baza nivelurilor în creștere ale ureei și creatininei sanguine și a volumului urinar mic, eforturile inițiale vor fi orientate către corectarea cauzelor reversibile. Apoi atenția este îndreptată către problemele echilibrului hidroelectrolitic care apar datorită insuficienței renale acute și către ajustarea dozelor oricărui medicament administrat pentru a compensa eliminarea alterată.

Tratamentul hidroelectrolitic. Hiperpotasemia. Dintre toate tulburările electrolitice care sunt întâlnite în insuficiența renală acută, hiperpotasemia este cea mai serioasă și ea trebuie tratată precoce. Hiperpotasemia netratată duce la stop cardiac. Severitatea hiperpotasemiei poate fi estimată prin modificările EKG, incluzând unde T ascuțite, intervale PR prelungite, pierderea undelor P și lărgirea complexului QRS.

Atunci când sunt evidente modificări EKG semnificative, se va administra calciu sub forma a 1-2g de gluconat de calciu 10% în decurs de 10-15 minute pentru a stabiliza membranele cardiace și a neutraliza efectele toxice ale hiperpotasemiei. Frecvent acest tratament salvează viața pacientului, dar nivelul seric al potasiului trebuie scăzut rapid. Aceasta poate include administrarea de insulină, glucoză concentrată și bicarbonat de sodiu intravenos. Tratamentul enteral cu rășini schimbătoare de cationi sau dializa trebuie utilizate cât mai repede pentru a îndepărta potasiul din organism.

Volumul lichidian. La un pacient cu insuficiență renală și debit urinar mic sau absent, aportul excesiv de sare și apă va fi restrâns, el putând determina în cele din urmă edem pulmonar și insuficiență cardiacă congestivă. Aportul lichidian va fi limitat la înlocuirea pierderilor lichidiene măsurate plus 500-600 ml pe zi de pierderi insensibile. Sunt obligatorii studii atente ale balanței intrări-ieșiri. După ce a fost corectat orice deficit al volumului lichidului extracelular, cantitatea lichidelor de menținere va fi egală numai cu pierderile măsurabile și pierderile insensibile.

Hiponatremia. Hiponatremia se dezvoltă precoce, de obicei datorită disponibilității excesive de apă liberă prin degradarea proteinelor, carbohidraților și lipidelor precum și prin apa liberă administrată. În cazul în care concentrația serică a sodiului scade sub 120 mEq/l, dializa este singurul efort terapeutic care corectează hiponatremia.

Acidoza metabolică. Acidoza metabolică este aproape inevitabilă atunci când rinichii nu reușesc să îndepărteze metaboliții acizi din organism. Tratamentul implică utilizarea bicarbonatului de sodiu, dar și dializa este deseori necesară. La pacientul cu hipercatabolism, restricția proteică excesivă în scopul de a întârzia necesitatea dializei nu este recomandabilă.

Alte anomalii electrolitice. Hipocalcemia și hiperfosfatemia pot apare la pacientul care a prezentat o leziune prin zdrobire sau o arsură care cuprinde o proporție semnificativă din suprafața corporală. Hiperfosfatemia severă poate necesita dializă. Hipocalcemia poate fi tratată prin repleția atentă a calciului.

Utilizarea dializei în insuficiența renală acută. Indicațiile dializei sunt prezentate în Tabelul 2-12. Cel mai bine este ca dializa să fie începută înaintea apariției complicațiilor amenințătoare de viață ale insuficienței renale acute, precum: hiperpotasemia, acidoza severă, encefalopatia uremică sau pericardita uremică. Pentru insuficiența renală acută există patru forme de dializă: hemodializa, dializa peritoneală, dializa arterio-venoasă continuă și dializa veno-venoasă continuă.

Hemodializa este cea mai eficientă și este tratamentul de elecție la pacientul cu hipercatabolism marcat. Hemodializa poate necesita 4-5h de dializă pe zi pentru a contracara efectele hipercatabolismului. La alții, dializa poate fi realizată de 3-4 ori pe săptămână, în funcție de rata hipercatabolismului. Un avantaj principal al hemodializei este acela că îndepărtarea lichidului prin ultrafiltrare este ușor controlată.

Dializa peritoneală este frecvent utilizată la pacientul cu cardiopatie severă, incluzând coronaropatiile și infarctul miocardic. Pentru acești pacienți dializa peritoneală poate fi mai sigură decât hemodializa, datorită modificărilor mai gradate ale volumului, în special după intervenția chirurgicală.

Terapia continuă, precum dializa arterio-venoasă și veno-venoasă, a înlocuit teoretic utilizarea hemodializei la majoritatea pacienților din postoperator cu insuficiență renală acută. Avantajul terapiei continue veno-venoase este acela că nu este necesară o linie arterială. O pompă de sânge este utilizată pentru a menține fluxul sanguin extracorporal. Un avantaj suplimentar al acestui sistem este acela că fluxul nu depinde de presiunea sanguină.

Insuficiența renală poliurică. Uremia care apare fără o perioadă de oligurie și care este însoțită de o diureză zilnică mai mare de 1000-1500 ml/zi este o afecțiune mai frecventă,

dar mai puțin bine recunoscută decât insuficiența renală acută. Experiența clinică și experimentele de laborator sugerează că insuficiența renală poliurică reprezintă răspunsul renal la un episod modificat sau mai puțin sever de leziune renală decât acela necesar pentru a determina insuficiența renală clasică oligurică; astfel ea reprezintă o formă mai ușoară de insuficiență renală. Prin determinări seriate ale ureei sanguine și electroliților serici, tratamentul documentat, chimic și volemic lichidian al insuficienței renale poliurice poate fi realizat cu o larghețe mult mai mare, datorită volumului urinar excretat zilnic. Volumul normal al lichidului extracelular și concentrația serică normală a sodiului sunt ușor de menținut, atunci când sunt obținute și înlocuite în mod corespunzător eliminările zilnice exacte ale fiecăruia. Lichidele care conțin sodiu pot fi administrate cu lactat pentru a controla acidoza metabolică ușoară care apare. Acidoza severă se poate dezvolta dacă pierderile de lichide izotone prin tractul gastrointestinal sau excreția renală a sodiului sunt înlocuite cu clorură de sodiu.

Tabelul 2-12
Indicațiile dializei

Absolute
Supraîncărcare volemică
Tulburări electrolitice
Acidoza
Semne și simptome de uremie
Relative
Uree sanguină > 100 mg/dl la pacientul cu IRA
Necesitatea alimentației enterale sau a hiperalimentației la pacientul cu IRA
Necesitatea transfuziilor multiple
Complicațiile hemoragice ale IRA
Intoxicația medicamentoasă cu substanțe hemodializabile

IRA = insuficiență renală acută
SURSĂ: Modificat după Bolinger RR, Sabiston DC: *Textbook of Surgery*, a 15-a ed., Philadelphia, WB Saunders, 1997.

În insuficiența renală poliurică pericolul principal constă în recunoașterea tardivă datorită debitului urinar normal. În această situație administrarea inadecvată a potasiului intravenos poate determina hiperpotasemie. Debitul urinar bun și afectarea gastrointestinală care necesită aspirație indică de obicei necesitatea repleției zilnice a potasiului. În acest tip de insuficiență renală se poate produce intoxicația cu potasiu. Chiar și numai 20 mEq de clorură de potasiu administrați intravenos pot produce rapid intoxicația miocardului cu potasiu, necesitând tratament cu rășini schimbătoare de ioni sau hemodializă.

Evoluția tipică a insuficienței renale poliurice începe fără o perioadă de oligurie. Diureza zilnică este normală sau mai mare decât nivelul normal, deseori atingând niveluri de 3-5 l/zi, în timp ce ureea sanguină este în creștere. O încercare de a scădea debitul urinar prin restricție de apă determină rapid hipernatremie fără o modificare a volumului urinar. În medie, azotul ureic continuă să crească timp de 8-12 zile înainte să apară o tendință de scădere. Raportul uree sanguină/uree urinară este de aproximativ 1:10 până când se produce o scădere a concentrației ureei sanguine.

Funcțional, afecțiunea este caracterizată printr-o rată a filtrării glomerulare mai mică de 20% din normal și rezistență completă la vasopresină timp de 1-3 săptămâni după ce a scăzut ureea sanguină. În timpul următoarelor 6-8 săptămâni, rata filtrării glomerulare crește progresiv, iar răspunsul la vasopresină devine normal.

Bibliografie

Abouna GM, Veazey PR, et al: Intravenous infusion of hydrochloric acid for treatment for severe metabolic alkalosis. *Surgery* 75:194, 1974.

Anderson OS, Engel K: A new acid-based nomogram: An improved method for the calculation of the relevant blood acid-base data. *Scand J Clin Lab Invest* 12:177, 1960.

Astrup P, Jorgensen K, et al: The acid-base metabolism: A new approach. *Lancet* 1:1035, 1960.

Bartlett WC: Acute hyperparathyroid crisis. *Am J Surg* 114:796, 1967.

Baxter CR, Zedlitz WH, Shires GT: High-output acute renal failure complicating acute traumatic injury. *J Trauma* 4:467, 1964.

Brenner BM, Rector FC (editori): *The Kidney*, a 3-a ed., Philadelphia, WB Saunders, 1987.

Canizaro PC: Oxygen transport in shock, in Shires GT (editor): *Shock and Related Problems*, New York, Churchill Livingstone, 1984, p. 95-110.

Canizaro PC, Prager MD, Shires GT: The infusion of Ringer's lactate solution during shock. *Am J Surg* 122:494, 1971.

Collins JA, Murawski K, Shafer WA (editori): *Massive Transfusion in Surgery and Trauma*, New York, Alan R Liss, 1982.

Diringer MN: Management of sodium abnormalities in patients with CNS disease. *Clin Neuropharmacol* 15(6):427-447, 1992.

Dudrick SJ, et al: General principles and techniques of intravenous hyperalimentation, în Cowan GSM, Scheetz WL (editori): *Intravenous Hyperalimentation*, Philadelphia, Lea & Febiger, 1972.

Elias EG, Evans JT: Hypercalcemic crisis in neoplastic disease: Management with mithramycin. *Surgery* 71:631, 1972.

Guyton AC, Taylor AE, et al: *Circulatory Physiology. II. Dynamics and Control of the Body Fluids*. Philadelphia, WB Saunders, 1975.

Harken AH, Gabel RA, et al: Hydrochloric acid in the correction of metabolic acidosis. *Arch Surg* 110:819, 1975.

Kassirer J, Berkman P, et al: The critical role of chloride in the correction of hypokalemic alkalosis in man. *Am J Med* 38:172, 1965.

Katz MA: Hyperglycemia-induced hyponatremia: Calculation of expected serum sodium depression: *N Engl J Med* 289:843, 1973.

Ko W, Krieger KH, et al: Cardiopulmonary bypass procedures in dialysis patients. *Ann Thorac Surg* 55(3):677, 1993.

Laurens R, Karp BI: Pontine and extrapontine myelinolysis following rapid correction of hyponatremia. *Lancet* 1:1439, 1988.

Maxwell MH, Kleeman CR, Narins RG (editori): *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*, a 5-a ed., New York, McGraw-Hill, 1994.

McClelland RN, Shires GT, et al: Balanced salt solution in the treatment of hemorrhagic shock studies in dogs. *JAMA* 199:830, 1967.

Mellemgaard K, Astrup P: The quantitative determination of surplus amounts of acid or base in the human body: *Scand J Clin Lab Invest* 12:187, 1960.

Mengoli LR: Experts from the history of postoperative fluid therapy. *Am J Surg* 121:311, 1971.

Moncrief JA, Mason AD: Water vapor loss in the burned patient. *Surg Forum* 13:38, 1962.

Moore FD, Olesen KH, et al: *Body Cell Mass and Its Supporting Environment : Body Composition in Health and Disease*. Philadelphia, WB Saunders, 1963.

Pitts RF: Acid-base regulation by the kidneys: *Am J Med* 9: 356, 1950.

Roberts JP, Roberts JD, et al: Extracellular fluid deficit following operation and its correction with Ringer's lactate: A reassessment. *Ann Surg* 202:1, 1985.

Schwartz WB, Relman AS: A critique of the parameters used in the evaluation of acid-base disorders. *N Engl J Med* 268: 1382, 1963.

Shires GT, Cunningham JN, et al: Alterations in cellular membrane function during hemorrhagic shock in primates. *Ann Surg* 176:288, 1972.

Shires GT, Holman V: Dilutional acidosis. *Ann Intern Med* 28:551, 1948.

Shires GT, Jackson DE: Postoperative salt tolerance: *Arch Surg* 84:703, 1962.

Shires GT, Williams J, et al: Acute changes in extracellular fluids associated with major surgical procedures. *Ann Surg* 154:803, 1961.

Shires GT III, Peitzman AB, et al: Response of extravascular lung water to intraoperative fluids. *Ann Surg* 197:515, 1983.

Singer RB, Hastings AB: An improved clinical method for the estimation of disturbances of the acid-base balance of human blood. *Medicine* 27:223, 1948.

Sutin KM, Ruskin KJ, et al: Intravenous fluid therapy in neurologic injury. *Fluid Resusc Crit III* 8(2):375, 1992.

Sutin KM, Ruskin KJ, et al: Intravenous fluid therapy in neurologic injury. *Fluid Resusc Crit III* 8(2):397, 1992.

Thompson SE, Vollman RW, et al: Prevention of hypotensive and renal complications of aortic surgery using balanced salt solution: Thirteen year experience with 670 cases. *Ann Surg* 167:767, 1968.

Tuller MA, Mehdi F: Compensatory hypoventilation and hypercapnia in primary metabolic alkalosis. *Ann J Med* 50:281, 1971.

Urzua J, Troncoso S, et al: Renal function and cardiopulmonary bypass: Effect of perfusion pressure: *J Cardiothorac Vasc Anesth* 6:299, 1992.

Vanatta JD, Fogelman MJ: *Moyer's Fluid Balance*, a 3-a ed., Chicago, Year Book Medical Publishers, 1982.

Virgilio RW, Rice CL, et al: Crystalloid vs. colloid resuscitation: Is one better? *Surgery* 85:129, 1979.

Williams DB, Lyons JH: Treatment of severe metabolic alkalosis with intravenous infusion of hydrochloric acid. *Surg Gynecol Obstet* 150:315, 1980.

Wright HK, Gann DS: Correction of defect in free water excretion in postoperative patients by extracellular fluid volume expansion. *Ann Surg* 158:70, 1963.

CAPITOLUL 3

Hemostaza, hemoragia chirurgicală şi transfuzia

Seymour I. Schwartz

Biologia hemostazei
Constricția vasculară
Funcția plachetelor
Coagularea
Fibrinoliza
Defectele congenitale ale hemostazei
Ereditatea
Deficiențe plachetare
Defecte congenitale ale factorilor de coagulare
Deficiența factorului VIII (Hemofilia clasică)
Deficiența factorului IX (Boala Christmas)
Boala von Willebrand
Deficiențe rare ale factorilor de coagulare
Anomaliile ereditare ale fibrinogenului
Deficiența congenitală a factorului XIII
Defectele dobândite ale hemostazei
Anomaliile plachetelor
Hipofibrinogenemia dobândită
Sindromul de defibrinare
Fibrinoliza
Bolile mieloproliferative
Alte boli
Anticoagularea și hemoragia
Bypass-ul cardiopulmonar
Testele hemostazei și ale coagulării sângelui
Evaluarea pacientului chirurgical din punct de vedere al riscului hemostatic
Evaluarea preoperatorie a hemostazei
Evaluarea hemoragiei excesive intraoperatorii sau postoperatorii
Hemostaza locală
Procedee mecanice
Agenți termici
Agenți chimici
Transfuzia
Date fundamentale
Caracteristicile sângelui și ale tratamentului de repleție
Sângele
Tratamentul de repleție
Indicații ale transfuziei de sânge și derivați de sânge
Indicații specifice
Metode de administrare a sângelui
Complicații

BIOLOGIA HEMOSTAZEI

Hemostaza este un proces complex care previne sau oprește hemoragia dintr-un spațiu intravascular lezat, furnizează o rețea de fibrină pentru repararea tisulară și, în final, îndepărtează fibrina atunci când ea nu mai este necesară. (Fig.3-1). Din punct de vedere funcțional, celulele endoteliale acționează pentru a împiedica coagularea. Ele interferă cu recrutarea plachetelor prin inactivarea adenozin difosfatului (ADP). Ele asigură un mediu în care trombina este, de asemenea, inactivată prin formarea de complexe cu antitrombina III. Celulele endoteliale eliberează trombomodulina care modulează în sens inhibitor procesul de coagulare. În procesul hemostazei se petrec patru evenimente fiziologice principale, toate fiind interdependente și desfășurându-se în cascadă. Constricția vasculară, formarea dopului plachetar, formarea fibrinei și fibrinoliza se produc în această ordine generală, dar produșii fiecăruia din aceste patru procese sunt legați între ei în asemenea mod încât există o amplificare continuă și multiplă. (Fig.3-2).

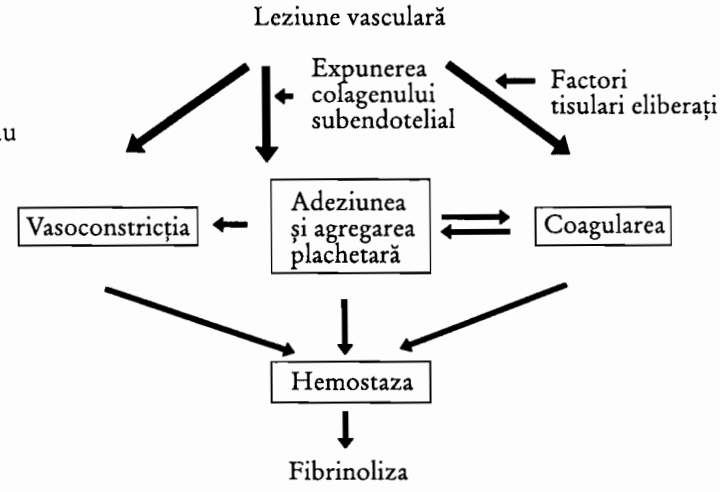


Fig. 3-1. Expunerea simplificată a proceselor implicate în hemostază

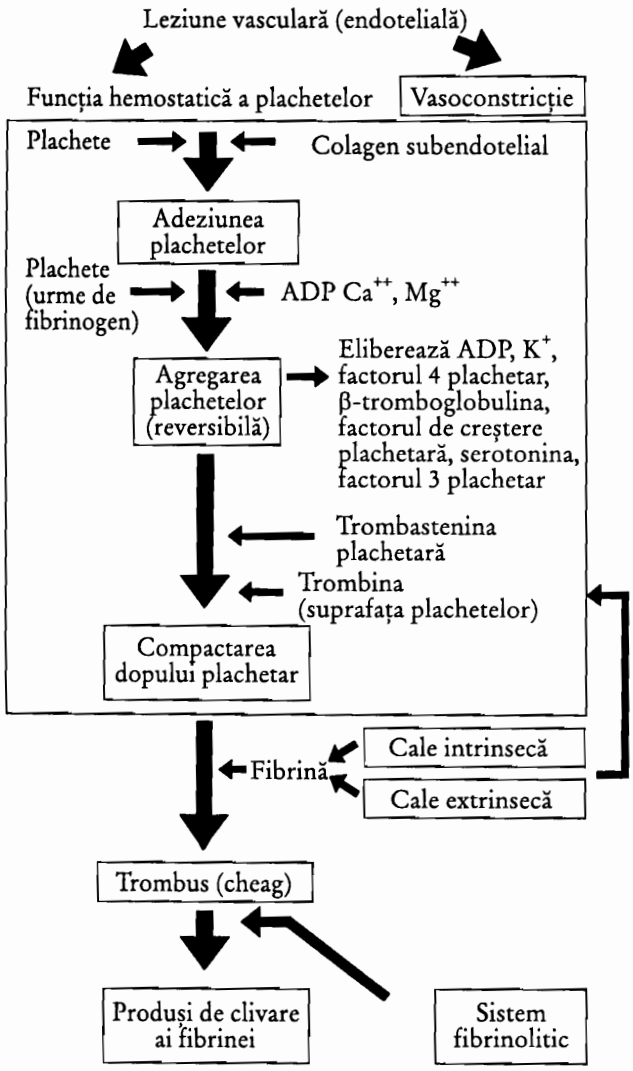


Fig. 3-2. Reprezentarea schematică a hemostazei

Constricția vasculară

Vasoconstricția reprezintă răspunsul vascular inițial la leziune, chiar la nivel capilar. Ea depinde de contracția locală a mușchiului neted, care reprezintă un răspuns reflex la diferiți stimuli. Constricția vasculară inițială se produce înaintea oricărei aderări a plachetelor la locul agresiunii. Aderența celulelor endoteliale la celulele endoteliale adiacente poate fi suficientă pentru a opri hemoragia dintr-un spațiu intravascular. Vasoconstricția este cuplată ulterior cu formarea dopului plachetar și a fibrinei. Tromboxanul A_2 (TXA_2), care rezultă din eliberarea acidului arahidonic din membranele plachetelor în timpul agregării, este un vasoconstrictor puternic. Dimpotrivă, prostaciclina, care este, de asemenea, secretată în timpul reacției de eliberare de la nivelul plachetelor, este un vasodilatator puternic. Serotonina, 5-hidroxitriptamina (5-HT), eliberată în timpul agregării plachetare, este un alt vasoconstrictor, însă s-a dovedit că atunci când plachetele sunt sărăcite în serotonină in vivo, constricția nu este inhibată. Bradikinina și fibrinopeptidele din schema coagulării sunt, de asemenea, capabile să contracte mușchiul neted. Unii pacienți cu afecțiuni hemoragice ușoare și timp de sângerare prelungit prezintă, ca unică anomalie, anse capilare care nu se contractă ca răspuns la leziune.

O incizie laterală într-o arteră mică poate rămâne deschisă datorită forțelor fizice, în timp ce secționarea transversală completă a unui vas de dimensiuni similare se contractă într-atât încât hemoragia se poate opri spontan. Factorul de răspuns vascular ar trebui, de asemenea, să includă contribuția presiunii exercitate de țesuturile înconjurătoare. Hemoragia dintr-o venulă mică ruptă prin traumatism, la nivelul coapsei unui atlet, poate fi neglijabilă, datorită efectului compresiv al mușchiului înconjurător. La același individ, hemoragia dintr-un vas similar de la nivelul mucoasei nazale poate fi semnificativă. Atunci când presiunea perivasculară este scăzută, așa cum se observă la pacienții cu atrofie musculară care însoțește îmbătrânirea, la pacienții aflați sub tratament steroid prelungit și la pacienții cu sindrom Ehlers-Danlos, hemoragia tinde să se prelungească. Anomaliile vasculare, precum telangectazia hemoragică ereditară, pot predispune pacientul la hemoragie la nivelul regiunii afectate.

Funcția plachetelor

Plachetele reprezintă fragmente de megakariocite cu diametrul de 2 μm. Ele sunt în număr de 200.000-400.000/mm^3 în sângele circulant, având o durată de viață de 7-9 zile. Ele joacă un rol integrativ în hemostază de-a lungul a două căi. Plachetele, care în mod normal nu aderă una la alta sau la peretele vascular normal, formează un dop care apreste hemoragia, atunci când se produce ruptura unui vas. Leziunile intimei expun colagenul subendotelial la care plachetele aderă în 15 sec. de la evenimentul traumatic. Aceasta necesită factor von Willebrand (vWF), o proteină care lipsește la pacienții cu boala von Willebrand. Apoi plachetele se expansionează și dezvoltă procese pseudopodale și, de asemenea, inițiază o reacție de eliberare care recrutează alte plachete din sângele circulant. Ca o consecință, se formează un agregat liber de plachete care obstruează vasul sanguin rupt. Până în acest punct agregarea este reversibilă și nu este asociată cu secreția. Acest proces este cunoscut drept *hemostază primară*. Administrarea heparinei nu interferă cu această reacție, de aceea hemostaza se poate produce la pacientul heparinizat. ADP și serotonina sunt principalii mediatori în acest proces de adeziune și agregare. Diferitele prostaglandine prezintă activități opuse. Acidul arahidonic, eliberat din membranele plachetelor, este transformat de ciclooxigenază în prostaglandină G_2 (PGG_2) și PGH_2 care, la rândul lor, sunt transformate în TXA_2, un agregant plachetar și vasoconstrictor puternic. Dimpotrivă, PGI_2 (prostaciclina) și PGE_2 inhibă agregarea și acționează ca vasodilatatoare.

ADP, eliberat din țesuturile lezate și din plachete, plus factorul 4 plachetar și urmele de trombină de pe suprafața plachetară, în prezența Ca^{2+} și Mg^{2+}, stimulează o reacție de eliberare plachetară prin care este descărcat conținutul plachetelor și al granulelor lor.

Fibrinogenul este necesar în acest proces. Trombina joacă un rol central în acest proces prin stimularea degranulării plachetare și activarea generării de tromboxan A_2. În timpul acestui proces, factorul 4 plachetar, β-tromboglobulina, factorul de creștere derivat din plachete, ADP, serotonina și calciul sunt introduse în plasmă. Reacția de eliberare determină compactarea plachetelor și formarea unui dop „amorf", care nu mai este reversibil. Acest proces este inhibat de adenozin monofosfatul ciclic (AMP_c). Ca o consecință la reacția de eliberare, factorul 3 plachetar devine disponibil, fiind fosfolipidul ce contribuie la câteva stadii ale cascadei coagulării.

Suprafața lipoproteică furnizată de plachete catalizează reacțiile care sunt implicate în transformarea protrombinei (factorul II) în trombină (Fig.3-3). Factorul 3 plachetar este implicat în reacția prin care factorul IX activat (IXa), factorul VIII și calciul activează factorul X. De asemenea, el este implicat în reacția prin care factorul Xa, factorul V și Ca^{2+} activează factorul II. De asemenea, plachetele pot juca un rol în activarea inițială a factorilor XI și XII. În timpul reacției de eliberare devin, de asemenea, disponibili factorul 4 plachetar și β-tromboglobulina, care pot inhiba activitatea heparinei și pot modifica formarea fibrinei. De asemenea, plachetele joacă un rol în procesul fibrinolitic prin eliberarea unui inhibitor al activării plasminogenului.

Coagularea

Coagularea este procesul prin care protrombina este transformată în enzima proteolitică trombină, care clivează molecula de fibrinogen pentru a forma fibrina insolubilă cu scopul de a stabiliza și a se adăuga la dopul plachetar. Coagularea constă dintr-o serie de stadii de activare zimogenă în care proenzimele circulante sunt transformate în cascadă în proteaze activate (Fig. 3-4). Conceptul tradițional al sistemului de coagulare este derivat din analizele în eprubete test și urmează două căi: *calea intrinsecă* care implică componente prezente în mod normal în sânge și *calea extrinsecă* care este inițiată de lipoproteina tisulară (Fig.3-5). În calea intrinsecă, factorul XII este activat prin legarea de colagenul subendotelial. Prekalikreina și kininogenul cu greutate moleculară mare amplifică această fază de contact. Factorul XII activat (XII_a) clivează proteolitic factorul XI și, de asemenea, prekalikreina pentru a forma factorul XI_a și kalikreina. În prezența Ca^{2+} factorul XI_a activează factorul IX (IX_a). La rândul său, acesta formează complexe cu factorul VIII, care pot fi activate la o formă mai potentă de către trombină, și în prezența Ca^{2+} și a factorului 3 plachetar fosfolipidic activează factorul X. În calea extrinsecă fosfolipidul tisular, tromboplastina, reacționează cu factorul VII și Ca^{2+} pentru a activa factorul X.

Factorul X activat (X_a), produs pe cele două căi, proteolizează protrombina (factorul II) pentru a forma trombina. Efectele trombinei sunt limitate la aria de leziune endotelială prin câteva procese. Trombina activează factorul de stabilizare al fibrinei (XIII) și clivează fibrinopeptidele A și B din fibrinogen (factorul I) pentru a forma fibrina, un monomer care formează legături încrucișate cu factorul $XIII_a$, pentru a forma un cheag stabil (Fig.3-6). Scăparea trombinei în circulație este prevenită prin formarea de complexe cu antitrombina la nivel local, prin legarea trombinei de trombomodulina de pe endoteliu, creând un complex care nu poate cliva fibrinogenul și, de asemenea, activând proteina C care, la rândul ei, inactivează factorii V și VIII. Adițional, trombina circulantă este inactivată de inhibitorii plasmatici ai proteazelor. Acest proces este accelerat de factorul V, lipoproteinele tisulare, fosfolipidele plachetare de suprafață și Ca^{2+}.

Toți factorii de coagulare, cu excepția tromboplastinei, Ca^{2+} și majorității factorului VIII, sunt sintetizați în ficat. Factorii II, VII, IX și X necesită vitamina K pentru producția lor (Tabelul 3-1).

Fibrinoliza

Fibrinoliza este un proces natural orientat către menținerea libertății vaselor sanguine prin liza depozitelor de fibrină. Antitrombina III circulantă (AT III) este, de asemenea, implicată în menținerea libertății vasculare, ea neutralizând acțiunea trombinei și a altor proteaze din cascada coagulării.

Fibrinoliza este inițiată în același moment cu mecanismul coagulării sub influența kinazelor circulante, activatorilor tisulari și kalikreinei care sunt prezente în multe organe, inclusiv în endoteliul venos. Fibrinoliza este dependentă de enzima plasmină care este derivată dintr-o proteină plasmatică precursoare (plasminogen) (Fig.3-7). Se știe că nivelele de plasminogen cresc după efort fizic, obstrucție venoase și anoxie. De asemenea, activarea plasminogenului este inițiată prin activarea factorului XII. Plasminogenul este în mod preferențial absorbit pe depozitele de fibrină. Enzima plasmină lizează fibrina și acționează și asupra altor proteine coagulante, incluzând fibrinogenul, factorul V și factorul VIII. Fragmentele mai mici ale produșilor polipeptidici ai fibrinei care sunt produși interferă cu agregarea plachetară normală; fragmentele mai mari sunt incorporate în cheag în stratul monomerilor normali de fibrină și determină un cheag instabil. De asemenea, sângele uman conține o antiplasmină care inhibă activarea plasminogenului și se consideră că plachetele posedă activitate antifibrinolitică.

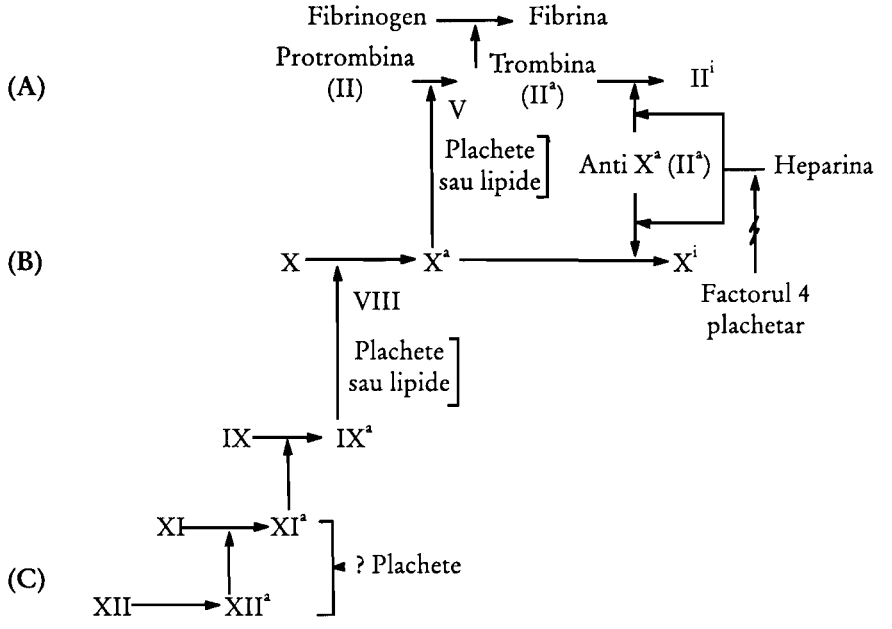


Fig. 3-3. Rolul plachetelor în coagulare. Plachetele sau fosfolipidele accelerează reacțiile A și B. În plus, rolul plachetelor poate fi mai complex în reacția B, ele putând ajuta la protejarea factorului X_a de inactivarea de către inhibitorii plasmatici. De asemenea, plachetele pot lua parte la activarea sistemului C de contact. Factorul 4 plachetar este substanța care neutralizează heparina. (i = factorul de coagulare inactivat). (După: Weiss HJ: *Platelet physiology and abnormalities of platelet function. N Engl J Med 293:531, 581, 1975, cu permisiune).*

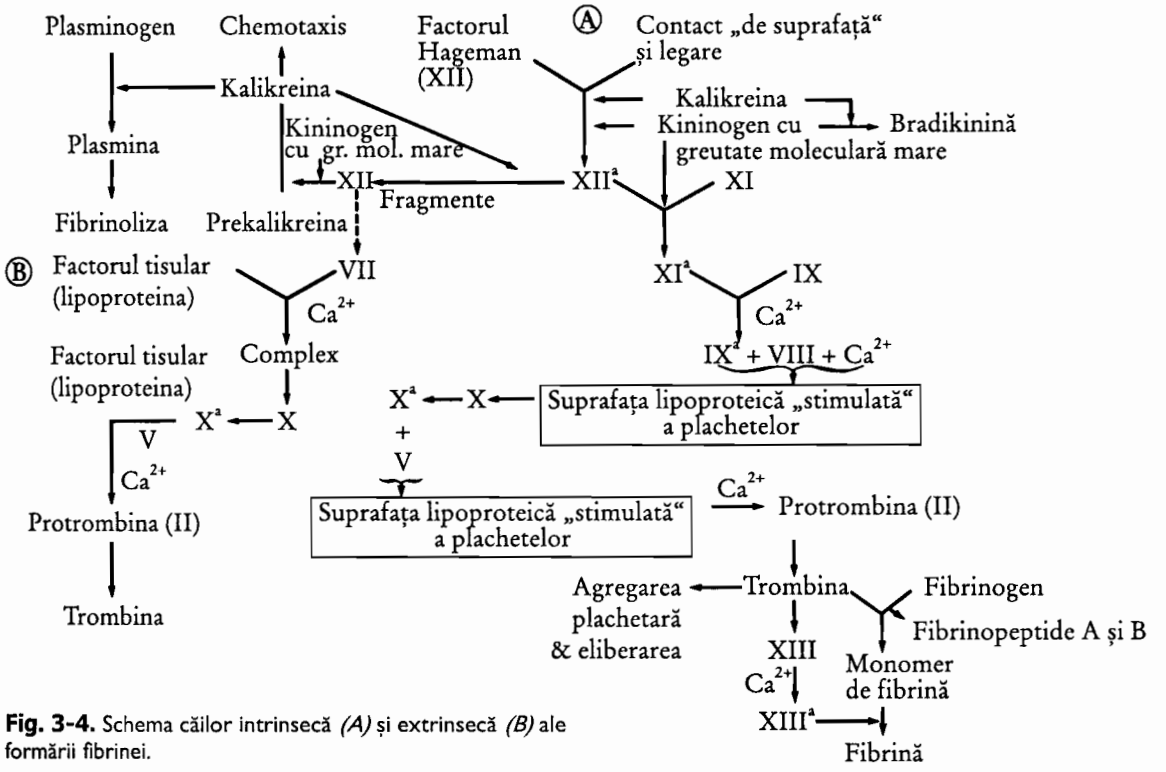


Fig. 3-4. Schema căilor intrinsecă *(A)* și extrinsecă *(B)* ale formării fibrinei.

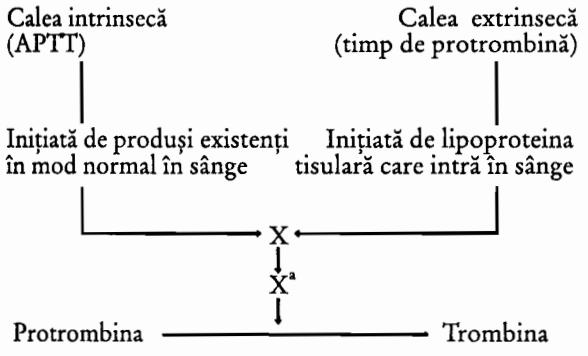


Fig. 3-5. Căile coagulării sângelui

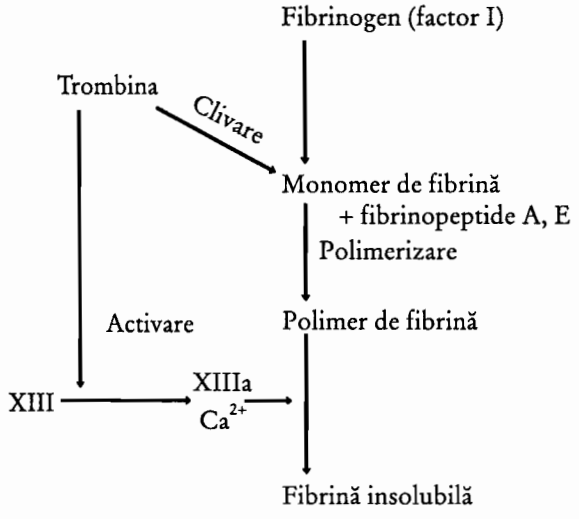


Fig. 3-6. Formarea fibrinei.

Tabelul 3-1

Nomenclatura factorilor de coagulare

Factorul I	Fibrinogen
Factorul II	Protrombina
Factorul III	Tromboplastina (factori tisulari sau plachetari)
Factorul IV	Calciu
Factorul V	Proaccelerina
Factorul VI	(La fel ca factorul V)
Factorul VII	Proconvertina
Factorul VIII	Factorul antihemofilic
Factorul IX	Componenta plasmatică a tromboplastinei (factorul Christmas)
Factorul X	Factorul Stuart-Prower
Factorul XI	Precursorul plasmatic al tromboplastinei (PTA)
Factorul XII	Factorul Hageman
Factorul XIII	Factorul de stabilizare a fibrinei (Laki-Lorand)

DEFECTELE CONGENITALE ALE HEMOSTAZEI

Ereditatea

Modalitățile de moștenire ale tulburărilor hemostazei, cu rare excepții numai, sunt de trei tipuri: (1) autozomal dominant, (2) autozomal recesiv și (3) recesiv sex-linkate. Cea mai obișnuită afecțiune a hemostazei transmisă în mod autozomal dominant este boala von Willebrand. De asemenea, telangectazia hemoragică ereditară și deficiența factorului XI par a fi transmise în acest mod.

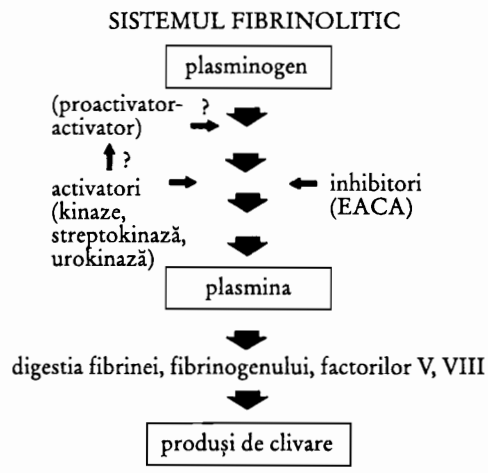


Fig. 3-7. Sistemul fibrinolitic.

Ocazional, într-un arbore genealogic cu o genă autozomal dominantă, o persoană *aparent* normală poate transmite boala copilului său. În mod clar, părintele poartă gena, care clinic nu exprimă nici un defect.

În afecțiunile moștenite ale hemostazei, diferența dintre expresia clinică a genelor dominante și cea a genelor recesive este mai curând un fenomen gradat decât unul „tot sau nimic". Indivizii heterozigoți cu o trăsătură autozomal recesivă pot prezenta o deficiență măsurabilă a factorului guvernat de acea genă, dar nu prezintă boală clinică. Pentru a prezenta expresia clinică a bolii, individul trebuie să fie homozigot. Acesta pare a fi cazul, de exemplu, al deficienței de factor X. Alte afecțiuni ale hemostazei moștenite probabil în acest mod sunt deficiențele de factor V, factor VII și factor I.

Ereditatea recesivă sex-linkată guvernează hemofilia adevărată (deficiența factorului VIII) și deficiența factorului IX (boala Christmas). Genele acestor boli sunt recesive ca expresie și sunt purtate de cromozomul de sex feminin (X). Atunci când formează pereche cu un cromozom X normal (statusul de femeie purtătoare), boala clinică nu este prezentă. Atunci când cromozomul X afectat formează pereche cu un cromozom normal de sex masculin (Y), boala clinică este prezentă.

Deficiențele plachetelor

Afecțiunile cantitative ereditare includ afecțiuni ale producției de plachete (trombocitopenia ereditară) și ale distrucției de plachete (sindromul Wiskott-Aldrich). Cea mai obișnuită deficiență congenitală a plachetelor este anomalia observată în *boala von Willebrand*, în care lipsește factorul von Willebrand (vWF); s-a dovedit că vWF este necesar pentru adeziunea plachetelor la colagenul subendotelial (vezi secțiunea de mai jos). De asemenea, plachetele pacienților cu boală von Willebrand, spre deosebire de cele ale pacienților normali, nu realizează agregarea in vitro după adiția ristocetinei. Altă afecțiune moștenită ce afectează plachetele este *sindromul* rar *Bernard-Soulier*. Pacienții cu sindromul Bernard-Soulier prezintă nivele normale de vWF, iar adiția de vWF nu afectează agregarea plachetară în prezența ristocetinei. În sindromul Bernard-Soulier lipsește receptorul membranar plachetar pentru vWF, o porțiune a complexului glicoproteinei I.

Trombastenia Glanzmann este o afecțiune congenitală rară în care plachetele nu realizează agregarea în prezența ADP, iar medierea factorilor implicați în retenția cheagului este alterată. Pacienții cu *afibrinogenemie congenitală* prezintă, de asemenea, alterarea agregării plachetare, deoarece fibrinogenul este necesar pentru ca acest proces să aibă loc. Pacienții cu afibrinogenemie congenitală prezintă funcție plachetară alterată, manifestată prin timp de sângerare prelungit corectabil prin administrare de fibrinogen.

Afecțiunile congenitale ale secreției plachetare includ *boala rezervorului de stocare*, în care plachetele nu au capacitatea de stocare a ADP-ului necesar agregării. Sindromul Hermansky-Pudlak (albinism oculocutanat, depozite asemănătoare ceroidului în macrofage și diateză hemoragică) este clasificat în această categorie. Au fost, de asemenea, descrise *defecte congenitale primare de eliberare* și ele sunt responsabile pentru timpul de sângerare prelungit.

Defecte congenitale ale factorilor de coagulare

Deficiența factorului VIII (Hemofilia clasică)

Hemofilia clasică (hemofilia A) este o boală a sexului masculin. Insuficiența sintezei factorul VIII în proporții normale este moștenită ca o trăsătură recesivă sex-linkată. Mutațiile spontane explică aproximativ 20% din cazuri. Incidența bolii este de aproximativ 1:10.000 la 1:15.000 în populație, iar manifestările clinice pot fi extrem de variabile.

Manifestări clinice. În mod caracteristic, severitatea manifestărilor clinice este legată de gradul deficienței de factor VIII. Hemoragia spontană și complicațiile severe sunt regulă atunci când teoretic factorul VIII nu poate fi deloc detectat în plasmă. Atunci când concentrațiile plasmatice ale factorului VIII sunt 5% din normal, pacientul poate să nu prezinte hemoragie spontană, deși poate sângera sever în cazul unui traumatism sau tratament chirurgical. Pacienții cu nivele mai mari de 5% din normal (mai mari de 0,05 unități/ml) sunt considerați hemofilici cu boală ușoară. Pacienții ale căror nivele de factor VIII scad între 1 și 5% din normal sunt considerați hemofilici cu boală moderat-severă. Tipic, membrii aceluiași arbore genealogic cu hemofilie adevărată prezintă aproximativ același grad de manifestări clinice.

Deși pacientul sever afectat poate sângera în timpul perioadei inițiale de sugar, în mod tipic hemoragia semnificativă este observată prima oară atunci când copilul începe să meargă. În acel moment, pe lângă hemoragia clasică intraarticulară pot fi observate epistaxisul și hematuria. Hemoragia posibil fatală poate urma leziunii limbii sau frenului lingual. Compresia traheală și hemoragia retrofaringiană pot urma infecției amigdaliene. Hemoragia intracraniană, asociată cu traumatism în jumătate din cazuri, explică 25% din decese. Compromiterea vasculară și nervoasă poate apare în relație cu presiunea secundară hemoragiei într-un spațiu închis al țesuturilor moi. Deformarea cu contractură tip picior equine poate fi observată la pacienții cu hemofilie severă, secundar hemoragiei la nivelul gambei. Contractura Volkmann a antebrațului și contracturile în flexie ale genunchilor și coatelor sunt, de asemenea, sechele invalidante ale hemoragiei în țesuturile moi profunde.

Hemartroza este cea mai caracteristică problemă ortopedică. Hemoragia intra-articulară poate determina puține simptome până când se produce distensia capsulei articulare. În general, o hemartroză mare se manifestă printr-o articulație sensibilă, tumefiată, caldă și dureroasă. Spasmul muscular și durerea periarticulară se datorează implicării structurilor periarticulare. Aceste semne pot mima infecția. Aceleași probleme ortopedice sunt observate în asociere cu deficiența severă de factor IX (boala Christmas).

Hemoragia retroperitoneală poate urma ridicării unui obiect greu sau efortului fizic intens. Semnele de iritație a peritoneului posterior și spasmul iliopsoasului sugerează diagnosticul. Poate apare șocul hipovolemic deoarece cantitatea de sânge care se poate pierde în această situație este enormă. Manifestările clinice ale hematomului intestinal intramural sunt greața și vărsăturile, durerea abdominală sub formă de crampe și semnele de iritație peritoneală care le mimează pe cele din apendicită. Pot fi observate febra și leucocitoza. Radiografiile abdominale pot să nu dezvăluie vreo anomalie sau pot indica un grad modest de ileus. Examenul tractului gastrointestinal superior poate demonstra o îngroșare uniformă a pliurilor mucoasei, care a fost descrisă ca având aspectul de „palisadă" sau „fișic de monezi" (Fig.3-8). Hematoamele intramurale ale intestinului apar în alte afecțiuni ale hemostazei și de aceea vor fi luate în considerare atunci când un pacient cu o problemă de hemostază se prezintă cu semne ce sugerează un proces intraabdominal acut.

Tratament. ***Tratamentul de substituție.*** Concentrația plasmatică a factorului VIII necesară menținerii integrității hemostazei este în mod normal destul de mică. De obicei, pacienții cu o activitate de 2-3% a factorului VIII nu sângerează spontan. Totuși, după ce începe hemoragia severă, un nivel mult mai mare de activitate a factorului VIII, probabil apropiindu-se de 30%, este necesar pentru a obține hemostaza.

Fig. 3-8. Radiografia unui pacient cu hemofilie. Observați îngroșarea pliurilor mucoasei care indică un hematom intramural.

Timpul de înjumătățire al factorului VIII este de 8-12 h. După administrarea unei doze date de factor VIII, aproximativ jumătate din activitatea inițială posttransfuzională dispare din plasmă în 4h. Se consideră că această dispariție precoce se datorează în mare parte difuziunii din spațiul intravascular. Perioada de echilibrare se poate extinde timp de 8h, moment în care numai aproximativ un sfert din nivelul inițial rămâne în sângele circulant. Din acel moment, panta dispariției este mai puțin abruptă. La 24h după o doză dată nu mai mult de 7-8% din activitatea factorului VIII administrat rămâne în circulație.

O unitate de activitate a factorului VIII este considerată acea cantitate prezentă într-un 1 ml de plasmă normală. În realitate, plasma proaspătă congelată conține 0,60 unități/ml. Teoretic, la un pacient cu activitate 0%, pentru a atinge un nivel inițial posttransfuzional de 60% din normal, utilizând plasmă proaspătă, va trebui administrat un volum de plasmă egal cu 60% din volumul plasmatic estimat al pacientului. Tabelul 3-2 prezintă nivelele aproximative de factor VIII necesare hemostazei în diferite afecțiuni. În cazul hemoragiilor ușoare nivelul minim hemostatic al factorului VIII este de 30%; în cazul hemoragiilor intra-articulare și intramusculare și hemoragiilor mari el este de 50%. În cazul intervențiilor chirurgicale majore și hemoragiilor care amenință viața nivelele de 80-100% vor fi atinse preoperator și vor fi menținute peste 30% timp de 2 săptămâni. Având în vedere pierderile din circulație, o jumătate din doza inițială va trebui să fie suplinită la fiecare 12h. Utilizarea plasmei proaspete în asemenea condiții va necesita un volum care este excesiv. Sunt disponibile concentrate de factor VIII care evită această problemă. Concentratele crioprecipitate de factor VIII pot fi considerate drept conținând 9,6 unități/ml. Cantitatea de material care trebuie administrată poate fi calculată după formula:

$$\text{Greutatea pacientului (kg)} \times \text{creșterea dorită a } \frac{\text{factorului VIII (\% din media normală)}}{\text{totalul unităților de factor VIII dintr-o doză}} = R$$

unde R este un factor extrem de constant pentru orice tip dat de material și reprezintă creșterea factorului VIII obținută în plasma pacientului pentru fiecare unitate de factor VIII transfuzată pe kilogram de greutate corporală a pacientului. Jumătate din acea cantitate este ulterior administrată la fiecare 4-6h pentru a menține un nivel sigur.

O varietate de concentrate de factor VIII sunt disponibile. Indiferent de preparatul utilizat evaluarea continuă de laborator a nivelului circulant al factorului VIII este un element important în controlul acestor pacienți. Crioprecipitatul congelat-umed este preferat pentru substituție la pacienții cu hemofilie ușoară, deoarece riscul hepatitei este mai mic decât cel din cazul concentratelor de factor VIII. Ultimele sunt preferate pentru problemele majore de substituție. În hemofilia A ușoară și în boala von Willebrand ușoară, DDAVP (1-dezamino-8-D-arginin vasopresina), un derivat sintetic al vasopresinei, a fost utilizat pentru a obține o creștere dependentă de doză a tuturor activităților factorului VIII și pentru a obține eliberarea activatorului plasminogenului. DDAVP reduce hemoragia asociată intervențiilor chirurgicale majore cu 40%. Pacienții supuși intervențiilor ortopedice sau neurochirurgicale vor primi, de asemenea, un inhibitor fibrinolitic.

După tratamentul chirurgical major al hemofilicilor, transfuzia de substituție a factorului VIII va fi continuată timp de cel puțin 10 zile. Plăgile trebuie să fie bine vindecate

Tabelul 3-2

Principiile tratamentului de substituție în intervențiile chirurgicale la pacienții cu afecțiuni hemoragice severe

	Ziua operației				*Ziua 2-7 postoperator*			*Ziua 8 postoperator*		
	Doza				*Doza*			*Doza*		
Tipul operației și boala	*Nivelu dorit (%)*	*Inițial unități/kg*	*Menținere unități/kg BW*[a]	*Interval (h)*	*Nivelul dorit (%)*	*Menținere unități/kg BW*	*Interval (h)*	*Nivelul dorit (%)*	*Menținere unități/kg BW*	*Interval (h)*
Hemofilia A	VII:C	VIII:C			VIII:C			VIII:C		
Intervenție chirurgicală majoră	50-150	50-60	25-30	4-6	40-60	20-40	4-8	15-25	10-25	12-24
Intervenție chirurgicală minoră	40-50	25-40	20-30	4-8	30-50	15-20	6-12			
Hemofilia B	IX:C	IX:C			IX:C			IX:C		
Intervenție chirurgicală majoră	50-150	60-70	30-40	8-12	40-60	30-40	12-24	15-25	10-20	24-48
Intervenție chirurgicală minoră	40-50	25-40	20-30	8-12	30-50	15-20	24			
Boala von Willebrand	VIII:C	VIII:C			VIII:C			VIII:C		
Intervenție chirurgicală majoră	50-70 BT[b]<5 min	30-40	30-40	4-5	> 40 BT<10 min	10-20	12	20-40	5-10	24-48
Intervenție chirurgicală minoră	VIII:C 20-50 BT<5 min	10-20	10-20	4-5	VIII:C > 40 BT<10 min	5-10	12			

[a] Greutatea corporală

[b] Timp de sângerare potrivit metodei Duke

SURSA: Nilsson IM, Larsson SA, Bergentz SE: *The use of blood components in the treatment of congenital coagulation disorders*, *World J Surg* 11:14, 1987, cu permisiune.

și toate drenurile îndepărtate înainte de terminarea tratamentului. Dacă rămân suturi, transfuzia va fi reinstituită înainte ca ele să fie îndepărtate. Multe rapoarte recente demonstrează siguranța intervențiilor chirurgicale majore la pacienții hemofilici care primesc tratament de substituție, dar pe o serie largă incidența hemoragiei postoperatorii nu s-a îmbunătățit în decursul unei perioade de 16 ani, în pofida unei creșteri de trei ori a dozelor de factor VIII, ceea ce sugerează că nivelele circulante ale factorului VIII nu sunt singurul determinant al hemoragiei la acești pacienți.

Virusurile hepatitei serice omoloage și HIV au fost transmiși prin diferite concentrate plasmatice. Alte complicații ale tratamentului de substituție includ apariția de inhibitori ai factorului VIII care pot să apară la hemofilicii care au primit transfuzii. Acești inhibitori au fost caracterizați drept anticorpi de tip γG. Ei tind să scadă în câteva săptămâni, dacă nu se realizează transfuzii ulterioare. Cercetări de laborator pentru acești factori vor fi realizate la fiecare pacient hemofilic care este considerat un candidat pentru tratamentul chirurgical planificat, deoarece prezența lor complică tratamentul transfuzional. Hemoragia paradoxală poate apare la pacienții transfuzați până la un nivel adecvat al factorului VIII, ca rezultat al dezvoltării funcției plachetare anormale.

Tratamentul adjuvant. Tratamentul hemoragiei în țesuturile moi este orientat către prevenirea obstrucției căilor aeriene și a leziunilor vasculare și nervoase. Acest lucru se realizează cel mai bine prin administrarea suficientă de factor VIII. Repausul la pat și împachetările reci pot fi de oarecare ajutor. În general, rezultatele fasciotomiei pentru diminuarea presiunii au variat de la dezamăgitoare la dezastruoase. Dezvoltarea ocazională a chisturilor mari a determinat suficientă deformare și debilitate pentru a necesita amputația.

Tratamentul principal al hemartrozei hemofilicilor este orientat către menținerea intervalului complet de motilitate și distrucția minimă a cartilajului. Aspirația sângelui din articulația hemofilicului nu este unanim acceptată și, atunci când este considerată ca necesară, ea va fi privită drept un eveniment chirurgical major. Este necesară creșterea nivelului factorului VIII prin transfuzii. Intervenția chirurgicală va fi realizată în sala de operație în condiții strict sterile. În majoritatea cazurilor, aspirația nu este necesară, iar combinația dintre substituția factorului VIII și împachetări reci locale se dovedește a fi suficientă. Fizioterapia joacă un rol critic și va consta în eforturi fizice *active*, din moment ce pacientul nu-și va putea probabil mișca membrul până în punctul în care va reapare hemoragia. Eforturile fizice pasive determină deseori recurența hemoragiei. Pentru detalii referitoare la tratamentul ortopedic cititorul este îndrumat către recenzia lui Curtiss.

Tratamentul hematomului intestinal intramural și al hemoragiei retroperitoneale se bazează pe tratamentul trans-

fuzional adecvat și evitarea tratamentului chirurgical. Atunci când se realizează chiar și o intervenție chirurgicală relativ minoră, precum traheostomia, nivelul plasmatic al factorului VIII va fi crescut peste 25-30%. Deoarece igiena dentară este de obicei deficitară la pacienții hemofilici, tratamentul stomatologic și cel chirurgical oral sunt frecvent necesare.

Deficiența factorului IX (Boala Christmas)

Deficiența factorului IX nu poate fi clinic diferențiată de deficiența factorului VIII și, de asemenea, are un mod de transmitere ereditară recesiv X-linkat. Aceste două entități au fost considerate o singură boală până în 1952, când au fost documentate deficiențele lor unice. Deficiența factorului IX explică 20% dintre cazurile de hemofilie. Ca și hemofilia clasică (hemofilia A), boala Christmas (hemofilia B) poate apare sub forme severe, moderate sau ușoare în funcție de nivelul de activitate a factorului IX în plasmă. Jumătate din pacienții afectați prezintă forma severă care constă într-un nivel al factorului IX mai mic de 1%. Pacienții prezintă un timp parțial de tromboplastină prelungit (PTT).

Tratament. Majoritatea pacienților cu deficiență severă a factorului IX necesită tratament de substituție în mod regulat. Toți pacienții necesită tratament de substituție indiferent dacă se practică o intervenție chirurgicală minoră sau majoră. În general, tratamentul se bazează pe administrarea de plasmă proaspătă congelată sau, rareori, concentrate de factor IX. Inițial, rata de dispariție a factorului IX din circulație este mai rapidă decât cea a factorului VIII; ulterior, factorul IX, cu un timp de injumătățire de 18-40h, are o rată de dispariție mai lentă. În timpul hemoragiei severe, tratamentul va fi orientat către obținerea unor nivele plasmatice ale factorului IX de 20-50% din normal în timpul primelor 3-5 zile și apoi menținerea nivelului plasmatic la 10-20% din normal timp de aproximativ 10 zile. Doza zilnică uzuală este de 30-50 unități/kg de greutate corporală, urmată de 20 unități/kg de greutate corporală/24h. Atunci când este necesară intervenția chirurgicală va fi obținut un nivel plasmatic de aproximativ 50-70% din normal. În timpul intervenției chirurgicale și în prima zi postoperator se recomandă 60 unități/kg de greutate corporală/24h, urmat de 30-40 unități/kg la fiecare 24h pe parcursul următoarelor 2-3 zile și 20 unități/kg la fiecare 24h timp de 3-4 zile. În toate cazurile, nivelele vor fi monitorizate prin determinări de laborator. Dezvoltarea anticorpilor împotriva factorului IX reprezintă o complicație severă care este dificil de tratat. Aceasta apare la aproximativ 10% din pacienții cu boală Christmas. Acești pacienți sunt tratați prin abținerea de la orice terapie infuzională cu sânge sau plasmă. Doze mari de concentrate de factor IX combinate cu ciclofosfamidă au fost eficiente.

Boala von Willebrand

Boala von Willebrand apare la fel de frecvent ca și hemofilia adevărată. Recunoașterea din ce în ce mai des a acestei boli este legată de testele mai sigure ale factorului VIII. Această afecțiune ereditară a hemostazei este de obicei transmisă ca o trăsătură autozomal dominantă, dar poate apare ereditatea recesivă. Boala este caracterizată printr-o diminuare a nivelului activității factorului VIII:C (procoagulant) care corectează anomaliile coagulării în plasma pacienților cu hemofilie A. De obicei, reducerea activității factorului VIII:C nu este atât de mare ca cea observată în hemofilia clasică. De asemenea, spre deosebire de hemofilia clasică, în care activitatea factorului VIII:C rămâne constantă, la pacientul cu boală von Willebrand poate fi observată variația nivelului activității factorului VIII:C circulant. În mod caracteristic acești pacienți prezintă, de asemenea, un timp de sângerare prelungit, dar acest fapt este mai puțin constant decât reducerea factorului VIII:C. Un pacient dat poate prezenta un timp de sângerare anormal cu o ocazie și un timp de sângerare normal cu altă ocazie. Nivelul antigenului legat de factorul VIII (factor VIII:Ag) este în mod disproporționat mai mic decât cel al factorului VIII:C, iar ristocetina nu determină agregare plachetară la aproximativ 70% din pacienții bolnavi. Marea majoritate a pacienților prezintă un timp parțial activat al tromboplastinei prelungit (aPTT).

Manifestările clinice. Manifestările hemoragiei sunt de obicei ușoare și deseori sunt omise până când traumatismul sau stress-ul tratamentului chirurgical le face evidente. De aceea, o anamneză clinică atentă este de mare importanță la acești pacienți. Manifestările spontane se limitează deseori la hemoragie la nivelul tegumentului sau hemoragie ușoară la nivelul mucoaselor. Epistaxisul și menoragia au fost relativ obișnuite în experiența autorului. De asemenea, nu sunt rare hemoragiile severe după extracții dentare și amigdalectomie. A fost descrisă hemoragia fatală de la nivelul tractul gastrointestinal.

Tratament. Tratamentul este orientat către corectarea timpului de sângerare și a factorului VIII R:vWF (factorul von Willebrand). Numai crioprecipitatul este sigur eficient. Concentratele liofilizate de factor VIII:C nu conțin factorul VIIIR:vWF necesar. Concentratele mai noi de factor VIII conțin un set complet de vWF. Timpul de sângerare este corectat cu crioprecipitat 10-40 unități/kg de greutate corporală/12h. Tratamentul de substituție ar trebui început cu o zi înaintea unei intervenții chirurgicale. Aspirina *trebuie* evitată timp de 10 zile înaintea unei intervenții chirurgicale planificate. Durata tratamentului va fi aceeași cu cea descrisă pentru pacientul cu hemofilie clasică. Doze mari de γ-globulină intravenos au fost utilizate cu succes pentru a trata un tip dobândit de boală von Willebrand asociat cu afecțiuni mieloproliferative, leucemii și limfoame.

Un analog al hormonului antidiuretic vasopresina, DDAVP (desmopresina acetat), administrat intravenos temporar (timp de 1-2 h) crește vWF:Ag, cofactorul ristocetină și VIII:C și reduce timpul de sângerare. Desmopresina poate induce trombocitopenie și eliberarea activatorului tisular al plasminogenului.

Deficiențe rare ale factorilor de coagulare

Deficiența factorului XI (precursorul plasmatic al tromboplastinei [PTA]) (sindromul Rosenthal) este o afecțiune ușoară care apare în principal la pacienții de origine evreiască. Pacienții pot suporta intervenții chirurgicale majore fără hemoragie semnificativă. Plasma proaspătă congelată este terapeutică. *Deficiența factorului V (proaccelerina) (parahemofilia)* este rară; hemoragia semnificativă apare de obicei la homozigoți. Hemoragia excesivă este caracteristic asociată nivelelor factorului mai mici de 1% din normal. Administrarea de plasmă proaspătă congelată pentru a crește nivelul la 25% din normal este suficientă. *Deficiența factorului VII (proconvertina)* este, de asemenea, asociată cu hemoragie perioperatorie excesivă la pacienții homozigoți. Administrarea de plasmă conservată pentru a crește nivelul factorului la peste 10% din normal asigură hemostaza adecvată. *Deficiența factorului X (Stuart-Prower)* este asociată cu amiloidoza și cu tumori familiale ale corpului carotidian. Plasma congelată sau normală este terapeutică. *Deficiența factorului II (protrombina)* este rară și poate fi corectată prin administrare de plasmă pentru a obține nivele mai mari de 30% din normal.

Deși timpul de protrombină (PT) va dezvălui deficiența factorului VII, el nu poate fi utilizat ca un ghid pentru tratament, deoarece rămâne anormal atunci când sunt obținute nivele adecvate ale factorului VII. Pacienții cu deficiența factorului VII prezintă PTT și timp de trombină (TT) normale. Testele specifice pot defini oricare din aceste deficiențe. Tratamentul cu vitamina K este ineficient în creșterea nivelelor factorilor II, V, VII, X și XI.

Atunci când sunt aplicate programele transfuzionale descrise anterior pentru deficiențele grupului de factori ai protrombinei (factorii II, V, VII și X), timpul de protrombină într-un stadiu nu revine la normal. Mai curând este obținut un PT într-un stadiu puțin mai mic decât de două ori valoarea control. Acesta este suficient pentru a determina o hemostază normală. Din cei patru factori „protrombină" numai factorul V trebuie furnizat sub formă de plasmă proaspătă sau proaspătă congelată. Plasma stocată este la fel de eficientă ca tratament pentru factorii II, VII și X.

Anomaliile ereditare ale fibrinogenului

În această categorie sunt incluși pacienții cu afibrinogenemie, hipofibrinogenemie și disfibrinogenemie congenitală. Au fost raportate mai puțin de 200 de cazuri de afibrinogenemie. Această afecțiune este atribuită unui mod de transmitere autozomal recesiv. Indivizii afectați sunt probabil homozigoți pentru această trăsătură. Timpul de sângerare poate fi mult prelungit la unii pacienți, deoarece fibrinogenul este necesar pentru agregarea plachetară. Metodele convenționale de determinare a fibrinogenului în plasmă dau o valoare egală cu zero, dar tehnicile imunologice pot detecta cantități foarte mici dintr-o proteină asemănătoare fibrinogenului. Pacienții prezintă un timp de coagulare a sângelui total indefinit prelungit care poate fi corectat prin adăugarea de fibrinogen. De obicei, deficiența reprezintă totuși mai puțin o problemă clinică comparativ cu hemofilia clasică. De obicei, hemoragia debutează precoce în cursul vieții, iar hemoragia din cordonul ombilical este un simptom caracteristic. Hemoragia poate urma unor intervenții chirurgicale, extracții dentare și traumatisme, dar cea mai de temut complicație este hemoragia intracraniană după leziuni minore ale capului.

Au fost observate deficiențe moștenite ale fibrinogenului mai puțin profunde și au fost clasificate drept hipofibrinogenemie congenitală. Au fost diferențiate două grupe de pacienți cu hipofibrinogenemie: cei cu valori ale fibrinogenului sub 50 mg/dl și cei cu nivele mai mari. Manifestările clinice depind de concentrația fibrinogenului. Altă afecțiune congenitală este disfibrinogenemia, în care există defecte structurale ale moleculei de fibrinogen. Atât hipofibrinogenemia cât și disfibrinogenemia au un mod dominant de transmitere ereditară. Pacienții cu disfibrinogenemie sunt frecvent asimptomatici, dar pot prezenta hemoragie moderată sau severă asociată unei intervenții chirurgicale. Ei prezintă o tendință spre afecțiuni tromboembolice și o incidență mai mare a dehiscenței plăgii după o intervenție chirurgicală. Timpul de trombină este diagnostic pentru această categorie generală de anomalii, dar definirea exactă a anomaliei necesită o serie de studii complexe de laborator.

Tratament. Deși nu se cunoaște nivelul optim al fibrinogenului din punct de vedere al hemostazei, un nivel mai mare de 100 mg/dl este în general necesar în timpul unei intervenții chirurgicale. Nivelul fibrinogenului pacientului va fi crescut peste această valoare înaintea intervenției chirurgicale. Tratamentul de substituție poate fi realizat prin administrarea de plasmă proaspătă congelată sau crioprecipitat. Pentru a obține un nivel al fibrinogenului de aproximativ 100 mg/dl timp de 24h, va fi administrată o doză inițială de 20-25 mg fibrinogen/kg de greutate corporală, urmată de o treime din cantitatea inițială administrată zilnic pe parcursul perioadei postoperatorii. Totuși, corecțiile adecvate trebuie să se bazeze pe determinările efective ale fibrinogenului. Concentrația normală a fibrinogenului trebuie să fie menținută până când vindecarea plăgii se dovedește a fi adecvată.

Deficienţa congenitală a factorului XIII

Această afecțiune rară autozomal recesivă se manifestă prin hemoragie ombilicală la nou-născut și vindecare lentă a plăgii după o intervenție chirurgicală. În general, majoritatea manifestărilor hemoragice sunt ușoare, dar hemoragia intracraniană poate apărea ca o consecință a traumatismelor minore. Testele imunologice au demonstrat deficiența proteinei. Tratamentul este realizat cu plasmă proaspătă congelată, crioprecipitat sau concentrate de factor XIII. În cazul hemoragiei majore sau intervențiilor chirurgicale asociate, concentrația dorită în plasma primitorului este de 0,3-0,5 μmol/ml. În cazul hemoragiei minore sau ca profilaxie, un nivel mai mare de 0,05 μmol/ml este tot ceea ce este necesar.

DEFECTELE DOBÂNDITE ALE HEMOSTAZEI

Anomaliile plachetare

Trombocitopenia este cea mai obișnuită anomalie a hemostazei, care determină hemoragie la pacientul chirurgical. Pacientul poate prezenta un număr scăzut de trombocite ca urmare a unei varietăți de procese patologice, precum purpura trombocitopenică idiopatică, purpura trombocitopenică trombotică și lupusul eritematos sistemic sau secundar hipersplenismului și splenomegaliei din boala sarcoidomatoasă, boala Gaucher, limfom și hipertensiune portală. În aceste condiții, măduva osoasă prezintă de obicei un număr normal sau crescut de megakariocite. Dimpotrivă, atunci când trombocitopenia apare la pacienții cu leucemie sau uremie și la pacienții aflați sub terapie citotoxică, există în general un număr scăzut de megakariocite în măduva osoasă.

Trombocitopenia poate apare acut ca rezultat al hemoragiei masive urmată de repleția cu sânge conservat. Schimbarea volumului sanguin al unei persoane (11 unități la un bărbat de 75kg) scade numărul trombocitelor de la aproximativ 250.000/mm^3 la aproximativ 80.000/mm^3. Trombocitopenia poate fi indusă în mod acut prin administrarea heparinei și poate fi asociată unor complicații trombotice și hemoragice. Această situație, care este considerată a avea o bază imunologică, a fost raportată la 0,6% din pacienții care primesc heparină. Cel mai mic număr de trombocite apare după 4-15 zile de tratament la pacienții care primesc heparină pentru prima dată și după 2-9 zile la cei care au mai primit anterior heparină.

Trombocitopenia este deseori însoțită de funcția alterată a plachetelor. Alterarea agregării după adăugarea de ADP a fost demonstrată la pacienții care primesc o transfuzie sanguină de mai mult de 10 unități. Uremia poate fi asociată unui timp de sângerare crescut și alterării agregării, care poate fi corectată prin hemodializă sau dializă peritoneală. Agregarea și secreția plachetară defectuoase pot apărea la pacienții cu trombocitopenie, policitemia vera sau mielofibroză. O

varietate de medicamente interferă cu funcția plachetelor, inclusiv aspirina, indometacinul, ibuprofenul, dipiridamolul, fenotiazinele, penicilinele, agenții chelatori, lidocaina, dextranul, blocantele beta-adrenergice, nitroglicerina, furosemidul și antihistaminicele.

Prezența și amploarea trombocitopeniei pot fi definite rapid printr-o numărătoare a trombocitelor. În general, 60.000 trombocite/mm^3 este un număr adecvat pentru hemostaza normală, dar dacă există o disfuncție plachetară asociată poate exista o corelația slabă între numărul de trombocite și amploarea hemoragiei. Timpul de sângerare șablon este cel mai sigur test in vivo al funcției plachetare.

Atunci când trombocitopenia este prezentă la un pacient pentru care este avută în vedere o intervenție chirurgicală planificată, ea este tratată în funcție de cât de mult este scăzut numărul de trombocite și de cauza scăderii. Un număr mai mare de 50.000/mm^3 nu necesită tratament specific. Dacă trombocitopenia este determinată de etilismul acut, efectul medicamentelor sau o infecție virală, nivelul plachetelor va reveni la aproape valoarea normală în 1-3 săptămâni. Ocazional, trombocitopenia severă poate fi secundară deficienței de vitamina B_{12} sau de acid folic, în care caz ea este asociată cu o măduvă osoasă megaloblastică. Această condiție apare în general la 2-3 ani după gastrectomia totală sau în asociere cu malabsorbția intestinală severă. În fiecare caz, administrarea substanței nutritive adecvate va corecta trombocitopenia în 2-3 zile.

Dacă pacientul prezintă trombocitopenie idiopatică sau lupus eritematos și un număr de trombocite mai mic de 50.000/mm^3, o încercare de a crește numărul trombocitelor cu tratament steroidian sau plasmafereză poate avea succes (vezi Cap.31). Administrarea transfuziilor de trombocite la acești pacienți la care splina este păstrată este în general ineficientă. Administrarea γ-globulinei poate crește temporar numărul trombocitelor. Splenectomia izolată nu va fi realizată pentru a corecta trombocitopenia asociată cu splenomegalia secundară hipertensiunii portale.

Administrarea profilactică a trombocitelor ca o metodă de rutină asociată transfuziilor masive de sânge nu este necesară sau indicată pentru a preveni un defect al hemostazei. Masa trombocitară este administrată preoperator pentru a crește rapid numărul trombocitelor la pacienții chirurgicali cu trombocitopenie datorată depresiei măduvei osoase sau în asociere cu hemoragia masivă și repleția cu sânge conservat. Seturi speciale de transfuzie a trombocitelor sunt utilizate pentru a reduce pierderea trombocitelor datorită aderării. O unitate de concentrat trombocitar conține aproximativ 5,5 x10^{10} trombocite și anticipăm că ea va crește numărul trombocitelor circulante cu aproximativ 10x10^9/l la o persoană obișnuită de 70kg. În consecință, transfuzia a 4-8 concentrate trombocitare va crește numărul cu 40-80x10^9/l și va asigura o hemostază adecvată, așa cum s-a demonstrat prin timpul de sângerare și controlul manifestărilor hemoragice. Febra, infecția, hepatosplenomegalia și prezența alloanticorpilor antitrombocitari scad eficiența transfuziilor de trombocite. La pacienții refractari la transfuziile standard de trombocite, s-a dovedit eficientă utilizarea plachetelor compatibile cu antigenul limfocitar uman (HLA), cuplate cu procesoare speciale. Agregometria plachetară a fost aplicată pentru screening-ul potențialilor donatori.

Hipofibrinogenemia dobândită

Sindromul de defibrinare

Cea mai mare proporție din pacienții cu probleme de interes chirurgical legate de fibrinogen aparțin acestui grup. Deficiența fibrinogenului este rareori un defect izolat, deoarece trombocitopenia și deficiențele factorilor II, V, VII, VIII și X de severitate variabilă însoțesc de obicei această stare.

Majoritatea pacienților cu hipofibrinogenemie dobândită suferă de coagulare intravasculară, mai corect denumită *sindrom de defibrinare* sau *coagulopatie de consum*, iar acestui grup de pacienți i-a fost aplicat termenul de coagulare intravasculară diseminată (CID). Totuși, hemoragia sistemică domină manifestările clinice; trombii sunt rareori descoperiți la autopsie. Sindromul, acum recunoscut cu o frecvență din ce în ce mai mare, este determinat de introducerea unor materiale tromboplastice în circulație. Deoarece acest material este găsit în majoritatea țesuturilor, multe procese patologice pot activa sistemul coagulării. Semnele procesului trombotic includ necroză parcelară a tegumentului, hematurie și oligurie, confuzie datorată ischemiei cerebrale, hemoragie gastrointestinală și hemoragie în cortexul suprarenalian ce determină un debut acut al hipotensiunii. Dezastrele hemoragice ale perioadei perinatale, de exemplu: făt mort reținut, separarea prematură a placentei și embolia cu lichid amniotic, sunt datorate în principal acestui mecanism fiziopatologic. Statusul hemoragic care urmează reacției hemolitice posttransfuzionale este, de asemenea, legat de acest proces. Defibrinarea a fost observată ca o complicație a circulației extracorporeale, traumatismelor craniene, carcinomului diseminat și producător de mucină, limfoamelor, trombocitopeniei trombotice, infecțiilor rickettsiene, mușcăturilor de șarpe, arsurilor, chirurgiei aortice și șocului de orice cauză. Eliberarea materialului tromboplastic a fost multă vreme o complicație recunoscută a sepsisului cu gram-negativi și a fost atribuită efectelor endotoxinei circulante asupra plachetelor. Septicemia determinată de microorganisme gram-pozitive poate fi de asemenea asociată cu CID.

Diferențierea CID cu fibrinoliză protectoare secundară de stările de fibrinoliză primară poate fi extrem de dificilă, deoarece TT este prelungit în ambele cazuri, la fel ca și PT și PTT. Nu există nici un test de laborator care să confirme sau să excludă diagnosticul. Combinația dintre un număr mic de trombocite, un test pozitiv al plasmei cu protamină ce indică prezența complexelor monomeri de fibrină-fibrinogen în plasmă și fibrinogenul scăzut, însoțit de o creștere a produșilor de degradare a fibrinei, considerate în contextul bolii de bază a pacientului, este foarte sugestivă pentru diagnostic. Nivelul fibrinogenului este în general sub 100 mg/dl atunci când există o hemoragie difuză semnificativă.

Tratament. Cele mai importante aspecte ale tratamentului constau în atenuarea problemei medicale sau chirurgicale primare etiologice a pacientului și menținerea fluxului capilar adecvat. Este indicată utilizarea lichidelor intravenoase pentru a menține volumul și, uneori, a vasodilatatoarelor pentru a deschide arteriolele. Dacă deficiența fluxului sanguin este legată de incapacitatea unui cord lezat de a pompa, poate fi indicată utilizarea unor medicamente precum digitala sau isoproterenolul. Vâscozitatea poate fi afectată printr-o concentrație crescută a hematocritului și de aceea poate fi benefic un plasma expander.

Dacă există hemoragie activă, factorii hemostatici vor fi substituiți cu plasmă proaspătă congelată care, de obicei, este

suficientă pentru a corecta hipofibrinogenemia, crioprecipitat care, de asemenea, furnizează fibrinogen (250 mg/10 ml) și concentrate trombocitare. Există puține dovezi că această terapie de substituție va „întreține focul" și va accelera procesul fiziopatologic. Majoritatea studiilor arată că heparina nu este de ajutor în formele acute ale CID, dar medicamentul este indicat pentru purpura fulminans sau trombembolismul venos. Inhibitorii fibrinolizei precum acidul e-aminocaproic (EACA) pot fi utilizați pentru a bloca acumularea produșilor de degradare, dar sunt periculoși dacă procesul trombotic este încă activ. Ei nu vor fi utilizați fără un tratament antitrombotic anterior eficient cu heparină.

Fibrinoliza

La pacientul chirurgical statusul de hipofibrinogenemie dobândită poate fi, de asemenea, datorat fibrinolizei patologice. Aceasta poate să apară la pacienții cu carcinom prostatic metastatic, șoc, sepsis, hipoxie, neoplazie, ciroză și hipertensiune portală și la acei pacienți aflați pe bypass extracorporeal.

Patogeneza acestei afecțiuni hemoragice este complexă. Secundar șocului sau hipoxiei, se produce o eliberare excesivă de activator al plasminogenului în circulație. Se consideră că acesta constă în kinaze endogene care pot fi eliberate din endoteliul vascular și din alte țesuturi. De asemenea, activarea farmacologică a plasminogenului este realizată de către pirogeni, adrenalină, acid nicotinic și acetilcolină. Șocul electric și pneumoencefalografia au fost, de asemenea, raportate ca determinând activarea. Pacienții cu ciroză și hipertensiune portală prezintă o capacitate diminuată de a îndepărta cantități normale de activator al plasminogenului din sânge. În timpul operațiilor pe prostată poate fi eliberată suficientă urokinază pentru a determina fibrinoliza. Administrarea fibrinolizinelor exogene poate, de asemenea, determina hemoragie difuză.

Pe lângă scăderea nivelelor fibrinogenului plasmatic, se produce și diminuarea factorilor V și VIII, deoarece ei servesc, de asemenea, ca substrate pentru enzima plasmină. Trombocitopenia nu însoțește stările de fibrinoliză pură. Polimerizarea monomerilor de fibrină, un pas în formarea normală a fibrinei, este împiedicată de reziduurile proteolitice ale fibrinogenului și fibrinei. Produșii de degradare ai fibrinei și fibrinogenului dispar de obicei din circulație în câteva ore. *Timpul de liză al cheagului de sânge total definește activitatea* fibrinolitică crescută dacă o probă de sânge ne-anticoagulat lizează într-o eprubetă test în mai puțin de 8h. Un timp de liză a euglobulinei de 20 min sau mai puțin furnizează o evaluare mai rapidă.

Tratament. Tratarea cu succes a bolii de bază este de obicei urmată de recuperare spontană rapidă, deoarece severitatea hemoragiei fibrinolitice depinde de concentrația produșilor de degradare în circulație. EACA, care este un aminoacid sintetic, interferează cu fibrinoliza prin inhibarea activării plasminogenului. Medicamentul poate fi administrat intravenos sau oral. O doză inițială de 5 g pentru un adult de dimensiuni medii este urmată de 1 g la ficcare 1-2h până când starea hemoragică se atenuează. Rareori tratamentul este necesar pentru mai mult de 2 sau 3 zile. Așa cum administrarea EACA la un pacient cu coagulopatie de consum este potențial periculoasă, administrarea heparinei la un pacient care prezintă o fibrinoliză patologică primară este plină de pericole. Astfel, pentru a evita complicațiile terapeutice sunt necesare o analiză clinică fină și date de laborator sigure. Se recomandă reticență în tratamentul definitiv al fibrinolizei și al coagulopatiei de consum și sunt evidențiate măsuri destinate contracarării șocului și stabilizării pacientului.

Bolile mieloproliferative

Pacientul cu policitemie, în special cu trombocitoză marcată, prezintă un risc chirurgical major. Intervențiile chirurgicale vor fi luate în considerare numai în cazul urgențelor chirurgicale cele mai grave. Dacă este posibil, operația va fi amânată până când tratamentul medical va conduce la normalizarea volumului sanguin, nivelului hematocritului și numărului de trombocite. Tromboza spontană este o complicație a policitemiei vera și poate fi explicată în parte prin creșterea vâscozității sângelui, creșterea numărului de trombocite și tendința crescută la stază. Paradoxal, la acești pacienți este observată, de asemenea, o tendință semnificativă spre hemoragie spontană.

Metaplazia mieloidă reprezintă frecvent parte din evoluția naturală a policitemiei vera. Aproximativ 50% din pacienții cu metaplazie mieloidă au prezentat anterior policitemie. La acești pacienți există dovezi care sugerează prezența anomaliilor plachetare calitative. Au fost demonstrate anomalii ale eliberării factorului 3 plachetar și ale agregării plachetare cu ADP.

Tratament. Trombocitoza poate fi redusă prin administrarea atentă a agenților alchilanți, precum busulfan sau clorambucil. Intervențiile chirurgicale planificate vor fi amânate săptămâni sau luni după începerea tratamentului. Ideal, nivelul hematocritului va fi menținut sub 48%, iar numărul trombocitelor sub 400.000/mm^3. Înainte de operație, va fi condusă o examinare de laborator amănunțită a funcției hemostatice. Atunci când este necesară o intervenție chirurgicală de urgență, stările de eritrocitoză și trombocitoză vor fi diminuate prin flebotomie și înlocuirea sângelui extras cu soluție Ringer lactat. În toate cazurile intervenția chirurgicală trebuie realizată cu mare atenție.

Alte afecţiuni

Afecțiunile care determină alterarea severă a funcției hepatice pot limita sinteza factorilor plasmatici esențiali pentru coagularea normală. Pacienții cu ciroză avansată pot prezenta o lipsă a factorilor complexului protrombinei (II, V, VII, X), precum și a factorului XIII. În plus, poate exista fibrinoliză crescută ca rezultat al insuficienței ficatului de a îndepărta activatorii plasminogenului.

Alte afecțiuni, precum macroglobulinemia, pot fi asociate *producției anormale de proteine care acoperă plachetele și* interferă cu funcția lor. Mielomul multiplu și afecțiunile asociate producției excesive de crioglobuline pot, de asemenea, lega anumiți factori de coagulare a sângelui.

Anticoagularea şi hemoragia

Hemoragia spontană poate fi o complicație a tratamentului anticoagulant fie cu heparină, fie cu derivați de cumarină și indanedione. Incidența complicațiilor hemoragice legate de heparină este redusă în cazul unei tehnici de infuzie continuă, reglând PTT între 60 și 100 sec (control: 30-35s). Un răspuns exagerat la anticoagulantele orale poate apărea dacă aportul alimentar de vitamina K este inadecvat. Efectul anticoagulant al cumarinicelor este mult redus la pacienții care primesc barbiturice: necesarul crescut de cumarinice a fost, de asemenea, documentat la pacienții care iau contraceptive, alți compuși ce conțin estrogen, corticosteroizi și hormon adrenocorticotrop (ACTH). De aceea, vor fi instituite doze scăzute de anticoagulant după întreruperea oricăruia din aceste medicamente. Medicamentele despre care se știe că induc creșterea efectului anticoagulantelor orale includ fenilbutazona, agentul de scădere al colesterolului clofibrate,

steroizii anabolici (noretandrolone), d-tiroxina, glucagonul, chinidina și o varietate de antibiotice.

În cazul personalului medical și paramedical, hemoragia neexplicată se datorează ocazional anticoagulării auto-induse. La pacienții care primesc anticoagulante se va investiga debutul hematuriei sau melenei, deoarece s-a dovedit că anticoagulantele pot demasca tumori preexistente. Pacienții cu hemoragie secundară anticoagulării pot prezenta numai epistaxis, hemoragie gastrointestinală sau hematurie. Totuși, examenul fizic dezvăluie aproape întotdeauna alte semne de hemoragie precum echimoze, peteșii sau hematoame. Hemoragia secundară tratamentului anticoagulant nu este o cauză neobișnuită de hematom al tecii rectale ce simulează apendicita și de hematom intestinal intramural sau retroperitoneal.

Intervenția chirurgicală se poate dovedi necesară la pacienții care primesc tratament anticoagulant. Experiența acumulată sugerează că tratamentul chirurgical poate fi realizat fără întreruperea programului de anticoagulare. Riscul raportat al complicațiilor trombotice este crescut atunci când tratamentul anticoagulant este întrerupt brusc. Dacă este așa, acesta poate să nu fie legat de așa-numitul „fenomen de rebound", dar poate reprezenta un eveniment la un pacient care prezintă o tendință accentuată la tromboză. Atunci când timpul de coagulare este mai mic de 25 min la un pacient heparinizat sau atunci când PT este mai mare de 20% din normal la un pacient aflat sub tratament cu un medicament cumarinic, neutralizarea tratamentului anticoagulant poate să nu fie necesară. Este obligatorie o tehnică chirurgicală meticuloasă, iar pacientul trebuie observat îndeaproape.

Anumite intervenții chirurgicale nu vor fi realizate în prezența anticoagulării. În cazul situsurilor unde chiar hemoragia minoră poate induce o morbiditate mare, de exemplu, sistemul nervos central și ochiul, anticoagulantele vor fi întrerupte și, dacă este cazul, neutralizate. Datorită problemei suplimentare cauzate de fibrinoliza locală, tratamentul chirurgical al prostatei nu va fi realizat la un pacient aflat în tratament cu anticoagulante. Vor fi evitate procedurile care necesită puncționarea oarbă. Au fost raportate decese după blocul simpatic pentru bolile vasculare periferice la pacienții care au primit anticoagulante.

Ocazional este necesară intervenția chirurgicală de urgență la pacienții care au fost heparinizați ca tratament pentru tromboza venoasă profundă. Primul pas în tratarea acestor pacienți este întreruperea heparinei; aceasta poate fi suficientă dacă operația poate fi amânată timp de câteva ore. Pentru o neutralizare mai rapidă este imediat eficientă administrarea a 1 mg de sulfat de protamină pentru fiecare 100 unități de heparină din ultima doză administrată. Pentru fiecare oră care a trecut de la ultima doză de heparină, cantitatea de protamină va fi înjumătățită. Formarea protrombinazei atât extrinseci, cât și intrinseci poate fi întârziată, prelungind testul PT într-un stadiu și testul PTT. Unii pacienți prezintă fenomenul de „rebound la heparină" după neutralizarea aparent adecvată a heparinei cu protamină; prelungirea timpului de coagulare reapare după autagonizarea postoperatorie adecvată a heparinei, ceea ce poate contribui la hemoragia postoperatorie. Din experiența autorului aceasta este cauza principală a hemoragiilor postoperatorii „neexplicate" după intervențiile chirurgicale cardiace și vasculare. Activarea fibrinolizei și trombocitopenia pot, de asemenea, contribui la această problemă.

Rareori hemoragia este legată de hipoprotrombinemie dacă concentrația protrombinei este mai mare de 15%. La pacientul cu intervenție chirurgicală planificată și care primește tratament cu derivați de cumarină suficient pentru a realiza anticoagularea, medicamentul poate fi întrerupt câteva zile înaintea operației și apoi este verificată concentrația protrombinei. Un nivel mai mare de 50% este considerat sigur. Dacă este necesar tratament chirurgical de urgență, poate fi utilizată injectarea parenterală de vitamina K. Deoarece efectul de neutralizare poate dura 6h, poate fi necesară transfuzia de sânge total sau, de preferat, plasmă proaspătă congelată. De asemenea, administrarea parenterală a vitaminei K este indicată în tratamentul chirurgical planificat al pacienților cu obstrucție biliară, malabsorbție și hipoprotrombinemie. Medicamentul va determina un PT normal. Dimpotrivă, dacă hipoprotrombinemia este legată de disfuncția hepatocelulară, tratamentul cu vitamina K este ineficient și nu va fi prelungit mai mult de 1 săptămână dacă nu este observat nici un răspuns. Vitamina K este un oxidant, iar medicul trebuie să fie conștient că pacienții cu deficiențe ale enzimelor eritrocitare pot prezenta hemoliză după administrarea ei.

Bypass-ul cardiopulmonar

Heparinizarea în exces, rebound-ul la heparină, neutralizarea inadecvată cu protamină, excesul de protamină și trombocitopenia, toate au fost indicate drept cauze de hemoragie excesivă la pacienții supuși bypass-ului cardiopulmonar. CID este dificil de diagnosticat la majoritatea pacienților. Factorii predispozanți care par a fi asociați cu hemoragia excesivă sunt timpii de perfuzie prelungiți, utilizarea anterioară a anticoagulantelor orale, bolile cardiace cianogene, hipotermia și utilizarea anterioară a medicamentelor antiplachetare. În mod curent se crede că cei doi factori mai importanți în declanșarea hemoragiei excesive asociată bypass-ului cardiopulmonar sunt fibrinoliza excesivă și defectele funcției plachetare, acestea din urmă fiind elementul mai important.

Evaluarea de laborator a pacienților cu hemoragie va include PT, PTT, hemoleucograma completă (CBC) și numărul de trombocite, examenul frotiului de sânge periferic și determinarea produșilor de degradare ai fibrinei. Testele heparinei pot indica nivelul heparinei; de asemenea, sunt disponibile teste pentru plasminogen și plasmină.

Tratamentul hemoragiei legate de bypass-ul cardiopulmonar va include administrarea empirică a 6-8 unități de concentrat trombocitar cât mai rapid posibil. Dacă hiperheparinemia este considerată a fi factorul major, va fi administrată 25% din doza calculată de protamină și va fi repetată la fiecare 30-60 min până când hemoragia se oprește. Dacă există dovezi de laborator ale fibrinolizei excesive, EACA va fi administrat într-o doză inițială de 5-10g urmată de 1-2g/h până când hemoragia se oprește. EACA poate fi asociat aritmiei ventriculară, hipotensiunii și hipopotasemiei. Aprotinina, un inhibitor de proteaze care acționează ca un agent antifibrinolitic, s-a dovedit a reduce necesarul de transfuzii asociat chirurgiei cardiace și transplantului hepatic ortotopic. Desmopresina acetat este, de asemenea, eficientă în reducerea hemoragiei în timpul chirurgiei cardiace.

TESTELE HEMOSTAZEI ȘI ALE COAGULĂRII SÂNGELUI (TABELUL 3-3)

Cea mai importantă evaluare a hemostazei este o anamneză atentă și un examen fizic atent. Numai anamneza poate indica dacă pacientul prezintă o diateză hemoragică. Decât să întrebăm pacientul dacă el sau ea este un „sângerând", mai

Tabelul 3-3

Testele screening la adulți, sugari sănătoși la termen și sugari prematuri

	Adulți	*Sugari la termen*	*Sugari prematuri (32-35 săptămâni de gestație)*
Numărul trombocitelor (pe mm³)[a]	300.000 ± 50.000	259.000 ± 35.000	239.000 ± 50.000
Timpul de sângerare (min)[a]	4 ± 1,5	4 ± 1,5	4 ± 1,5
Timpul de protrombină (PT) (s)[a]	12 – 14	13 – 17	18
Timpul parțial de tromboplastină (PTT) (s)[a]	45	71	100
Timpul de trombină (TT) (s)	10	14	14
Fibrinogen (mg/dl)[b]	200 – 350	117 – 225	–

[a] Valori publicate de Hathaway și Bonnar

[b] Valori obținute în acest laborator

Valorile pentru sugarii cu 35-39 săptămâni de gestație se află între cele ale sugarilor la termen și sugarii cu 32-35 săptămâni de gestație. Valorile pentru copii mai mari (>3 luni)sunt aceleași ca cele pentru adulți.

SURSA: Karpatkin M: Screening tests in hemostasis, *Pediatr Clin North Am* 27-831, 1980, cu permisiune.

bine vom pune întrebări țintite. Acestea vor include întrebări ce urmăresc să determine dacă a existat o hemoragie refractară în timpul unei intervenții chirurgicale majore, sau dacă a existat *vreo* hemoragie după o intervenție minoră precum amigdalectomie, circumcizie sau extracție dentară sau dacă a prezentat vreodată hemoragie spontană. Dacă există vreo sugestie a unei diateze hemoragice, vârsta debutului și istoricul familial sunt utile pentru a determina dacă ar trebui investigat un defect ereditar sau dobândit. Întrebările ar trebui să dezvăluie un istoric de expunere la agenți toxici, anticoagulante orale și medicamente care ar putea interfera cu hemostaza. Aspirina și ibuprofenul sunt două din cele mai obișnuite medicamente din această categorie. Un istoric al unui regim recent de antibiotice cu spectru larg va alerta medicul asupra posibilității unei deficiențe a factorilor de coagulare dependenți de vitamina K. Pacienții cu boală malignă pot prezenta o varietate de anomalii, precum coagularea intravasculară compensată și creșterea complexelor circulante ale fibrinei. Tulburări complexe ale hemostazei pot însoți insuficiența hepatică și renală.

Numărul trombocitelor. Deoarece trombocitopenia este cea mai obișnuită anomalie a hemostazei la pacientul chirurgical, determinarea nivelului trombocitelor circulante este un test screening critic. Numărarea directă a trombocitelor sanguine poate fi realizată destul de precis. Numai rareori hemoragia *spontană* poate fi legată de trombocitopenia cu un număr de trombocite mai mare de 40.000/mm³. 60.000-70.000 de trombocite/mm³ sunt de obicei suficiente pentru a asigura hemostaza adecvată după traumatisme sau intervenții chirurgicale dacă ceilalți factori ai hemostazei sunt normali. Un număr anormal va fi confirmat prin inspectarea frotiului de sânge.

Atunci când este examinată o suprafață în care eritrocitele prezintă paloarea lor centrală obișnuită și în care puține eritrocite se suprapun una peste alta, vor fi observate 15-20 de trombocite pe câmp de imersie în ulei. Dacă sângele nu este anticoagulat înainte de prepararea frotiului, jumătate dintre acestea pot fi în grămezi de trei sau patru trombocite. Un frotiu de sânge bine colorat și care nu evidențiază mai mult de trei sau patru trombocite în cel puțin fiecare alt câmp de imersie în ulei poate fi considerat semnificativ pentru trombocitopenie. În această situație, în general, numărul de trombocite al pacientului este mai mic de 75.000/mm³. Frotiurile de sânge care trebuie investigate, deoarece trombocitele apar numai la fiecare patru sau cinci câmpuri de imersie în ulei, reprezintă de obicei un număr de trombocite mai mic de 40.000/mm³. Dacă au fost preparate frotiuri lamă-lamelă, lamelele vor fi întotdeauna montate ca pereche potrivită lamelor. Ocazional trombocitele se lipesc de una din lamele și examinarea amândorara va evita o impresie falsă de trombocitopenie. Frotiurile de sânge colorate prea puțin pot să apară trombocitopenice dacă trombocitele nu sunt destul de reliefate pentru a atrage atenția examinatorului.

Inspecția frotiului de sânge prezintă avantajul suplimentar de a permite examinatorului să identifice alte aspecte patologice care pot avea sens în îngrijirea pacientului. Prezența eritrocitelor nucleate sau a leucocitelor anormale poate furniza informații importante pentru diagnostic. Prezența trombocitelor gigante sau a fragmentelor mari de citoplasmă megakariocitară va alerta examinatorul asupra posibilei funcții patologice a trombocitelor.

Timpul de sângerare. Timpul de sângerare asigură o evaluare atât a interacțiunii dintre trombocite și un vas sanguin lezat cât și formarea dopului plachetar. Timpul de sângerare poate fi anormal la pacienții cu trombocitopenie, afecțiuni calitative ale plachetelor, boală von Willebrand și, de asemenea, la unii pacienți cu deficiență a factorului V sau hipofibrinogenemie. Aspirina ingerată în ultima săptămână va afecta rezultatele. Testele pot fi realizate printr-o varietate de tehnici care nu prezintă aceiași timpi normali sau același grad de acuratețe. Metoda Duke de determinare a timpului de sângerare, realizată prin incizarea celei mai inferioare porțiuni a lobului urechii și măsurarea timpului scurs până la oprirea hemoragiei nu va depăși în mod normal 3½ min. Metoda Ivy modificată are o limită superioară a normalului de 7 min.

Alte teste ale funcției plachetare. Agregarea plachetară poate fi evaluată cu o varietate de agenți inductori pentru a demasca anomaliile specifice. Rezultatele pot fi influențate de venopuncție, pH-ul sanguin, temperatură, durata stocării și de echipamentul însuși. Gradul anomaliei detectate de test nu se corelează cu amploarea hemoragiei refractare. Aspirina este cea mai obișnuită cauză de anomalie a agregării plachetare. Absența agregării plachetare la adăugarea acidului arahidonic indică un efect al aspirinei. Absența agregării plachetare cu ADP, adrenalină și colagen este caracteristică trombasteniei Glanzmann. Agregarea plachetară anormală cu ristocetină apare în boala von Willebrand și în sindromul Bernard-Soulier.

De asemenea, poate fi măsurată capacitatea plachetelor de a elibera factorul 3 plachetar (fosfolipid), esențial în cantități foarte mici pentru câteva etape ale procesului de coagulare a

sângelui (vezi Fig.3-3). Alterarea eliberării factorului 3 plachetar a fost raportată în situații descrise ca *trombocitopatie*. Acest defect poate reprezenta o entitate patologică primară, dar alterarea similară a fost descrisă ca un fenomen secundar în uremie și hepatopatii. Incapacitatea plachetelor de a disponibiliza factorul 3 plachetar în procesul de coagulare poate fi parte a unei anomalii mai importante a membranei de suprafață. Poate fi determinată capacitatea ADP-ului, adrenalinei, colagenului și acidului arahidonic de a elibera serotonina, β-tromboglobulina sau factorul 4 plachetar.

Timpul de protrombină. Acest test măsoară viteza evenimentelor descrise anterior ca fiind calea extrinsecă a coagulării sângelui. O sursă tisulară de procoagulant (tromboplastina), o lipoproteină, este adiționată împreună cu calciu la o probă de plasmă pe citrat și este determinat timpul de coagulare. Laboratorul va stabili zilnic o curbă normală de diluție și valorile normale. PT va fi prelungit chiar și în prezența unor cantități foarte mici de heparină. Prezența heparinei, prin acțiunea ei antitrombină, va prelungi în mod artificial timpul de coagulare al amestecului, astfel încât s-ar părea că este scăzut complexul protrombină. În consecință, o determinare precisă a protrombinei nu poate fi realizată la un pacient care a primit tratament anticoagulant cu heparină, decât când heparina a dispărut din plasmă. Aceasta se produce la cel puțin 5h de la ultima doză intravenoasă. Cantitatea de heparină utilizată pentru a menține funcționalitatea unei linii intravenoase este de obicei insuficientă pentru a altera PT.

Utilizarea procoagulanților tisulari în test elimină rolurile factorilor VIII, IX, XI, XII și ale plachetelor. Bine efectuat, testul va detecta deficiențele factorilor II, V, VII, X și fibrinogenului. PT într-un stadiu este metoda preferată de control a anticoagulării în cazul medicamentelor cumarinice și indanedione.

Timpul parțial de tromboplastină. PTT este un test screening pentru calea intrinsecă a coagulării. În prezent, sistemul coagulării in vitro este sensibil la factorii VIII, IX, XI și XII, precum și la factorii detectați în mod normal de PT într-un stadiu. Intervalul valorilor normale ale acestui test variază în funcție de produsul utilizat. Plasma pacientului trebuie să fie comparată cu o probă control normală.

PTT, atunci când este utilizat în combinație cu PT într-un stadiu, poate ajuta la plasarea defectului coagulării în prima sau a doua etapă a procesului coagulării. Dacă PTT este prelungit și PT într-un stadiu este normal, factorii VIII, IX, XI sau XII pot fi deficitari. Dacă PTT este normal și PT într-un stadiu este prelungit, poate fi prezentă o deficiență unică sau multiplă a factorilor II, V, VII sau X sau a fibrinogenului. De asemenea, PTT este anormal în prezența anticoagulantelor circulante sau în timpul administrării heparinei. El poate fi prelungit atunci când heparina este utilizată pentru a menține funcționalitatea unei linii intravenoase. Sensibilitatea testului este atât de mare încât numai cazurile extrem de ușoare de deficiență a factorului VIII sau IX pot fi omise.

Timpul de trombină. Acest test are valoare în detectarea anomaliilor calitative ale fibrinogenului și în detectarea anticoagulantelor circulante și inhibitorilor polimerizării fibrinei. Timpul de coagulare al plasmei pacientului este determinat după adiționarea unei cantități standard de trombină la un volum fix de plasmă. Probe control de plasmă normală trebuie lucrate în paralel. Absența formării cheagului, în absența inhibitorilor circulanți precum heparina sau produșii de degradare fibrinolitică ai fibrinei și fibrinogenului, este compatibilă cu diminuarea severă a fibrinogenului, de obicei mult sub 100mg/dl. De asemenea, el este prelungit atunci când are loc fibrinoliza.

Alte teste ale coagulării. Nivelul fibrinogenului poate fi măsurat prin determinările timpului de coagulare sau gravimetric. Testele specifice ale factorilor de coagulare sunt realizate prin determinarea timpului de coagulare al plasmei obținute de la pacienții cu absența congenitală a unuia din acești factori și observarea efectului adiției fiecărui factor. Teste relativ simple permit identificarea anticoagulantelor circulante. Cele mai simple dintre acestea se bazează pe întârzierea coagulării plasmei normale recalcificate prin diferite amestecuri ale plasmei test. Sensibilitatea acestor teste poate fi de obicei crescută prin incubarea plasmei test cu plasma normală timp de 30 min la temperatura corpului înaintea recalcificării. Detectarea deficienței factorului XIII necesită un test special.

Testele fibrinolizei. Produșii de degradare ai fibrinei (FDP) pot fi determinați prin metode imunologice. În mod normal, disoluția unui cheag sanguin recent format nu se va produce timp de 48h sau mai mult. Atunci când fibrinoliza este un factor semnificativ în insuficiența hemostazei, disoluția cheagului sângelui total se observă în 2h sau mai puțin. Testul prezintă dezavantajul de a necesita timp pentru execuția lui într-o situație în care timpul poate fi esențial. În plus, o falsă impresie de activitate fibrinolitică crescută poate fi obținută în cazul cheagurilor formate la pacienții cu valori mari ale hematocritului sau în cazul trombocitopeniei, în care eritrocitele pot părăsi cheagul. Timpul de liză a cheagului cu euglobină și timpul de diluție a sângelui total sau timpul de liză plasmă-cheag sunt indici mai sensibili și permit evaluarea mai rapidă a fibrinolizei.

Tromboelastograma este o reprezentare grafică a coagulării. Înregistrarea obținută furnizează informații despre timpul de coagulare, viteza polimerizării fibrinei și stabilitatea cheagului și tendința acestuia spre disoluție.

EVALUAREA PACIENTULUI CHIRURGICAL DIN PUNCT DE VEDERE AL RISCULUI HEMOSTATIC

Evaluarea preoperatorie a hemostazei

Anamneza pacientului furnizează dovezi semnificative despre prezența unei tendințe spre hemoragie. Este rezonabil să utilizăm un chestionar în care pacientul indică: (1) hemoragie sau tumefacție prelungită după mușcarea buzei sau limbii, (2) echimoze fără leziuni evidente, (3) hemoragie prelungită după extracție dentară, (4) hemoragie menstruală excesivă, (5) probleme hemoragice asociate cu intervenții chirurgicale majore și minore, (6) probleme medicale care au necesitat consult medical în ultimii 5 ani, (7) medicamente inclusiv aspirina sau remedii pentru cefalee administrate în ultimele 10 zile și (8) o rudă cu o afecțiune hemoragică.

Au fost propuse patru nivele de importanță pe baza anamnezei și a intervenției chirurgicale avute în vedere. În cazul Nivelului I, anamneza este negativă și intervenția chirurgicală preconizată este relativ minoră, de exemplu: biopsie mamară sau cura herniei: nu sunt recomandate teste screening. În cazul Nivelului II, anamneza este negativă, se poate să fi fost realizate teste screening în trecut și este planificată o intervenție chirurgicală majoră, dar de obicei operația nu este însoțită de hemoragie semnificativă; sunt recomandate numărul de trom-

bocite, un frotiu de sânge și PTT pentru a detecta orice trombocitopenie, anticoagulant circulant sau coagulare intravasculară. Nivelul III se referă la pacienții a căror anamneză este sugestivă pentru hemostază deficitară și, de asemenea, la pacientul care va fi supus unei intervenții chirurgicale în care hemostaza poate fi afectată, de exemplu: operații în care se utilizează pompe oxigenatoare sau dispozitive de salvare a celulelor sau intervenții în care este anticipată implicarea unei suprafețe decapate mari. De asemenea, nivelul III se referă la situații în care hemoragia postoperatorie minimă ar putea fi primejdioasă, cum ar fi intervențiile intracraniene. În cazul acestui nivel se vor testa numărul de trombocite și timpul de sângerare pentru a evalua funcția plachetară; PT și PTT vor fi utilizate pentru a evalua coagularea, iar cheagul de fibrină va fi incubat pentru a cerceta fibrinoliza anormală. Nivelul IV se referă la pacienții care se prezintă cu o anamneză foarte sugestivă pentru un defect al hemostazei. Va fi consultat un hematolog și, pe lângă testele prescrise pentru pacienții de la nivelul III, testul timpului de sângerare va fi repetat la 4h după ingestia a 600mg de aspirină, asigurându-ne că operația este programată să aibă loc la 10 zile sau mai mult după acest studiu. În cazul intervențiilor chirurgicale de urgență, vor fi realizate testele agregării plachetare utilizând ADP, colagen, adrenalină și ristocetină și este indicat un TT pentru a detecta orice disfibrinogenemie sau un anticoagulant circulant, slab, asemănător heparinei. La pacienții cu hepatopatie, insuficiență renală, icter obstructiv și posibilitatea unei boli maligne diseminate se vor testa preoperator numărul de trombocite, PT și PTT. La pacienții uremici cel mai obișnuit deficit constă dintr-o anomalie calitativă a plachetelor. Aceasta este cel mai bine depistată prin testul timpului de sângerare.

Evaluarea hemoragiei excesive intraoperatorii sau postoperatorii

Hemoragia excesivă în timpul sau la scurt timp după o intervenție chirurgicală se poate datora unuia sau mai multora din următorii factori: (1) hemostază locală ineficientă, (2) complicații ale transfuziei sanguine, (3) un defect al hemostazei anterior nedepistat, (4) coagulopatie de consum și/sau (5) fibrinoliză. Hemoragia excesivă de la nivelul câmpului chirurgical neasociată cu hemoragie la nivelul altor situsuri, de exemplu: linia de presiune venoasă centrală, linia intravenoasă sau traheostoma, sugerează de obicei hemostază mecanică inadecvată mai curând decât un defect al procesului biologic. O excepție de la această regulă se aplică intervențiilor chirurgicale pe prostată, pancreas și ficat, deoarece traumatismul chirurgical poate stimula activarea locală a plasminogenului și poate conduce la fibrinoliză crescută la nivelul suprafeței decapate. În aceste circumstanțe se poate dovedi eficientă întreruperea activării plasminogenului timp de 24-48h prin administrarea de EACA.

Deși medicul poate fi destul de sigur pe baze clinice că hemoragia chirurgicală este legată de probleme locale, investigațiile de laborator trebuie să confirme acest lucru. Va fi realizată o examinare promptă a frotiului de sânge pentru a determina numărul de trombocite și, dacă frotiul este ambiguu, va fi realizată o numărare efectivă a trombocitelor. În câteva minute pot fi determinate PTT, PT într-un stadiu și TT. Interpretarea corectă a rezultatelor va confirma impresia clinică sau va identifica problema.

Așa cum a fost punctat anterior, transfuzia masivă de sânge este o cauză importantă a trombocitopeniei. Deși majoritatea pacienților care primesc 10 unități sau mai multe de sânge conservat într-o perioadă de 24h vor prezenta o trombocitopenie determinabilă, aceasta *nu* este de obicei asociată cu hemostaza insuficientă. De aceea, administrarea profilactică a trombocitelor nu este indicată, dar dacă există dovada unei hemoragii difuze vor fi administrate empiric 8-10 unități de plasmă proaspătă congelată, deoarece nu a fost determinată nici o asociere clară între numărul de trombocite, timpul de sângerare și apariția hemoragiei abundente.

Altă cauză de hemostază insuficientă legată de administrarea sângelui este o reacție hemolitică transfuzională. Primul element sugestiv pentru o reacție transfuzională la un pacient anesteziat poate fi hemoragia difuză la nivelul câmpului operator care anterior fusese uscat. Se consideră că patogeneza acestei hemoragii este legată de eliberarea de ADP din eritrocitele hemolizate, determinând agregare plachetară difuză, după care grămezile de trombocite sunt îndepărtate din circulație. Eliberarea procoagulanților poate determina progresiunea mecanismului coagulării și defibrinare intravasculară. În plus, poate fi declanșat mecanismul fibrinolitic.

Purpura transfuzională este o cauză neobișnuită a trombocitopeniei și hemoragiei asociate, după transfuzie. Atunci când se produce aceasta, plachetele donatorului aparțin grupului neobișnuit Pl^{A1}. Aceste plachete sensibilizează primitorul care sintetizează anticorpi față de antigenul plachetar străin. Antigenul plachetar străin nu dispare complet din circulația primitorului, dar se pare că se atașează de propriile plachete ale primitorului. Anticorpii, care ating un titru suficient în 6 sau 7 zile după transfuzia sensibilizantă, distrug apoi plachetele primitorului. Trombocitopenia și hemoragia rezultante pot continua timp de câteva săptămâni. Această cauză neobișnuită de trombocitopenie va fi luată în considerare dacă hemoragia urmează la 5 sau 6 zile după transfuzie. Transfuziile de trombocite sunt de puțin ajutor în tratamentul acestui sindrom, deoarece trombocitele noi ale donatorului sunt subiectul legării de antigen și lezării de către anticorpi. Corticosteroizii pot fi de oarecare ajutor în diminuarea tendinței la hemoragie. Purpura posttransfuzională este autolimitată, iar trecerea câtorva săptămâni duce inevitabil la atenuarea problemei.

CID și fibrinoliza diseminată apar intraoperator sau postoperator atunci când mecanismele de control nu reușesc să limiteze procesul hemostazei la aria leziunii tisulare. Fiecare proces poate determina hemoragie difuză și poate fi determinat de traumatism, transfuzii de sânge incompatibil, sepsis, țesut necrotic, emboli grăsoși, retenția produsului de concepție, toxemia gravidei, anevrisme mari și hepatopatii. Este important să diferențiem cele două procese sau să stabilim elementul dominant care determină hemoragie intraoperatorie sau postoperatorie. Nici un test singur nu poate confirma sau exclude diagnosticul sau nu poate distinge între cele două afecțiuni. Combinația dintre trombocitopenie, definită prin frotiu sau numărul de trombocite, testul pozitiv al plasmei cu protamină pentru monomerii fibrinei, un nivel scăzut al fibrinogenului și un nivel crescut al FDP furnizează indicații ferme pentru CID. Timpul de liză a euglobulinei asigură o metodă de depistare a fibrinolizei difuze.

Hemoragia difuză intraoperatorie și postoperatorie este o complicație a chirurgiei tractului biliar la pacienții cirotici. Aceasta a fost legată de hipertensiunea portală și coagulopatia asociată cu boala hepatică cronică. Sunt practicate testele utilizate pentru a diferenția CID de fibrinoliză. Abordarea terapeutică include administrarea intravenoasă a vasopresinei pentru a realiza o diminuare temporară a hipertensiunii portale și administrarea de EACA pentru a corecta fibrinoliza crescută.

O intervenție chirurgicală practicată la un pacient cu sepsis este uneori însoțită de hemoragie continuă. Tulburările hemoragice severe datorate trombocitopeniei apar ca rezultat al sepsisului cu gram-negativi. Patogeneza trombocitopeniei induse de endotoxină a fost studiată în detaliu și s-a sugerat că un factor labil, posibil factorul V, este necesar pentru această interacțiune. Defibrinarea și hemostaza insuficientă pot să apară, de asemenea, în cazul meningococemiei, sepsisului cu *Clostridium perfringens* și sepsisului cu stafilococ. În sepsis, hemoliza pare a fi unul din mecanismele care determină defibrinare. Evaluarea acestor pacienți include numărul de trombocite, PT, PTT și TT.

HEMOSTAZA LOCALĂ

Hemoragia chirurgicală, chiar atunci când este alarmant de excesivă, este de obicei determinată de hemostaza locală ineficientă. Obiectivul hemostazei locale constă în a preveni fluxul de sânge dinspre vasele sanguine incizate sau secționate. Aceasta poate fi realizată prin întreruperea fluxului de sânge spre aria implicată sau prin închiderea directă a defectului peretelui vasului sanguin. Tehnicile pot fi clasificate drept mecanice, termice sau chimice.

Procedee mecanice

Cea mai veche metodă mecanică de închidere eficientă a unui punct hemoragic sau de prevenire a intrării sângelui în aria lezată este presiunea digitală. Atunci când se aplică presiune pe o arteră aflată proximal de aria de hemoragie, hemoragia abundentă este diminuată, permițând o acțiune mai definitivă. Un exemplu clasic este manevra Pringle de ocluzie a arterei hepatice în ligamentul hepatoduodenal ca metodă de control a hemoragiei dintr-o arteră cistică secționată sau de la nivelul suprafeței ficatului. Presiunea digitală directă aplicată asupra unui situs hemoragic, precum o fisură laterală în vena cavă inferioară, este, de asemenea, eficientă. Degetul prezintă avantajul de a fi cel mai puțin traumatic hemostat vascular. Toate pensele, inclusiv așa-numitele pense vasculare atraumatice, determină lezarea intimei peretelui vasului sanguin. Cel mai evident dezavantaj al presiunii digitale este acela că el nu poate fi utilizat permanent.

De asemenea, hemostatul reprezintă un dispozitiv mecanic temporar de oprire a hemoragiei. În vasele mai mici și nevitale, traumatismul și necroza țesutului adiacent asociate aplicării unui hemostat prezintă puține consecințe. Aceste dezavantaje minore sunt depășite de avantajul mecanic pe care instrumentul îl oferă pentru ligaturarea ulterioară. Atunci când hemoragia se produce dintr-un vas care ar trebui conservat, vor fi aplicate hemostate relativ atraumatice pentru a limita leziunile intimei și tromboza consecutivă.

În general, ligatura înlocuiește hemostatul ca metodă permanentă de realizare a hemostazei la nivelul unui singur vas. Atunci când un vas este secționat transversal, o ligatură simplă este de obicei suficientă. Pentru arterele mari care pulsează și prezintă mișcări longitudinale, este indicată sutura transfixiantă pentru a preveni deraparea. Atunci când sângerarea are loc printr-un defect lateral al peretelui vasului sanguin sunt necesare suturi ligaturi. Tunicile adventice și medie constituie forțele principale de susținere din pereții vaselor mari și de aceea sunt de preferat suturi fine multiple suturilor mai puține și mai largi.

Din punct de vedere istoric, Aulus Cornelius Celsus a inventat utilizarea ligaturilor în secolul I d. Ch.. Datorită influenței puternice a lui Galen, care susținea cauterizarea, această metodă nu a câștigat popularitate. În 1552, Paré a redescoperit principiul ligaturii. În 1800, Physick a utilizat suturi absorbabile din piele de căprioară și pergament. În 1858, Simpson a introdus sutura cu fir metalic și în 1881, Lister a întrebuințat catgut-ul cromat. La începutul anilor 1900, Halsted a evidențiat importanța încorporării a cât mai puțin țesut posibil în sutură și a indicat avantajele firului de mătase. În 1911 Cushing a raportat utilizarea clip-urilor din argint pentru a realiza hemostaza la nivelul vaselor delicate din regiunile critice. Au fost utilizate o mare varietate de capse confecționate din diferite metale, relativ inerte în țesut.

Toate suturile reprezintă material străin, iar alegerea lor se bazează pe caracteristicile materialului și starea plăgii. Suturile nonabsorbabile, precum firul de mătase, polietilenă și cel metalic, provoacă mai puțină reacție tisulară decât materialele absorbabile, precum catgut-ul, acidul poliglicolic (Dexon) și poliglactin (Vicryl). Totuși, ultimele sunt de preferat în prezența infecției evidente. Prezența materialului nonabsorbabil într-o plagă infectată poate duce la expulzie sau formarea unui traiect fistulos. Firul metalic este cel mai puțin reactiv dintre suturile nonabsorbabile, dar cel mai dificil de manevrat. Firul monofilament și suturile acoperite prezintă un avantaj față de suturile multifilament în prezența infecției. Ultimele tind să se fragmenteze și permit formarea de fistule.

Hemoragia difuză din multiple vase secționate poate fi controlată prin tehnici mecanice care implică presiune exercitată direct asupra ariei sângerânde, presiune la distanță sau presiune generalizată. Aceste tehnici se bazează pe premisa că, pe măsură ce presiunea și fluxul sunt scăzute în aria de secțiune vasculară, se va dezvolta un cheag. În secolul XVII ca procedeu standard al chirurgilor militari a fost realizată presiunea la distanță prin aplicarea de garouri și alte dispozitive de presiune la nivelul punctelor de presiune situate proximal de situsurile hemoragice. În prezent, se crede în general, că presiunea directă este de preferat și nu este însoțită de pericolul necrozei tisulare asociate utilizării prelungite a garourilor. Costumele gravitaționale au fost utilizate pentru a crea presiune generalizată și a scădea temporar hemoragia din vasele intraabdominale mari rupte.

Presiunea directă aplicată prin metoda tamponării oferă cea mai bună metodă de control a hemoragiei difuze din arii extinse. Rareori este necesar să lăsăm o compresă la nivelul situsului hemoragic și să o îndepărtăm la a doua ședință. Dacă acest lucru se face, vor trece câteva zile înainte ca ea să fie îndepărtată și va fi anticipată posibilitatea hemoragiei recurente. S-a pus problema dacă să fie aplicate comprese umede fierbinți sau comprese umede reci. Dacă căldura nu este atât de mare încât să denatureze proteinele, ea poate de fapt să crească hemoragia, în timp ce compresele reci favorizează hemostaza prin inducerea spasmului vascular și creșterea adezivității endoteliului. Hemoragia din osul secționat poate fi controlată prin împachetarea cu ceară de albine a suprafeței. Acest material exercită o presiune și este relativ neiritant pentru organism.

Agenți termici

Susținerea cauterizării de către Galen a influențat medicina timp de 1500 ani, până când învățăturile lui Paré au fost apreciate. Utilizarea cauterului a fost revitalizată în 1928, când Cushing și Bovie au aplicat această tehnică pentru realizarea hemostazei vaselor delicate din ariile înfundate, precum creierul. Căldura realizează hemostaza prin denaturarea proteinelor, ceea ce determină coagularea unor suprafețe mari

de țesut. În cazul cauterelor actuale, căldura este transmisă prin conductibilitate de la instrument direct către țesut; în cazul electrocauterului, căldura se produce prin inducție de la o sursă de curent alternativ.

Atunci când este utilizat electrocauterul, amplitudinea setată va fi destul de mare pentru a produce coagularea promptă, dar nu atât de mare încât să realizeze un arc între țesut și vârful cauterului. Aceasta evită arsurile în afara câmpului operator și previne ieșirea curentului prin electrozii electrocardiografului sau alte dispozitive de monitorizare. O plăcuță negativă va fi plasată sub pacient oricând este utilizat cauterul, pentru a evita arsurile severe ale tegumentului. Avantajul cauterului este acela că el economisește timp; dezavantajul său este acela că mai mult țesut este necrozat decât în cazul ligaturii precise. Anumiți agenți anestezici nu pot fi utilizați o dată cu electrocauterul datorită pericolului de explozie.

Un curent continuu poate, de asemenea, determina hemostaza electrică. Deoarece grupările proteice și elementele celulare ale sângelui prezintă o sarcină de suprafață negativă, ele sunt atrase spre polul pozitiv, unde se formează un tromb. Curentul continuu în intervalul de 20-100 mA a fost aplicat pentru a controla hemoragia difuză de la nivelul suprafețelor seroase mari. Gazul argon a fost aplicat cu succes pentru a controla hemoragia de la nivelul eroziunilor superficiale.

La celălalt capăt al spectrului termic, răcirea a fost aplicată pentru a controla hemoragia, în special la nivelul mucoasei esofagului și stomacului. Hipotermia generalizată este puțin benefică, deoarece pentru a scădea fluxul sanguin către viscere, temperatura sistemică trebuie să fie coborâtă până la nivelul de 35°C. În acest punct pot apărea frisonul și fibrilația ventriculară. Trombocitopenia poate fi, de asemenea, o consecință a răcirii generalizate. Răcirea directă cu soluție salină înghețată este eficientă și acționează prin creșterea concentrației intravasculare locale a hematocritului și scăderea fluxului sanguin prin vasoconstricție.

Răcirea extremă, adică chirurgia criogenică, a fost aplicată în special în ginecologie și neurochirurgie. Sunt utilizate temperaturi variind între -20 și -180°C, iar congelarea se produce în jurul vârfului canulei în 5s. La temperaturi de -20°C sau mai mici, țesutul, capilarele, arteriolele mici și venulele suferă necroză criogenică. Aceasta este determinată de deshidratarea și denaturarea moleculelor lipidice. Pereții musculari ai arterelor mari sunt o excepție. Deși arterele mari și sângele pot deveni solide prin înghețare, sângele conținut în aceste vase nu coagulează. Atunci când se produce dezghețul, este reluată circulația normală.

Agenți chimici

Agenții chimici variază în ceea ce privește acțiunea lor hemostatică. Unii sunt vasoconstrictori, în timp ce alții prezintă proprietăți coagulante. Totuși alții sunt relativ inerți, dar posedă proprietăți higroscopice, datorită cărora își cresc volumul și ajută la astuparea vaselor sanguine lezate.

Adrenalina, aplicată topic, induce vasoconstricție, dar aplicarea extinsă poate determina absorbție considerabilă și efecte sistemice. În general, medicamentul este utilizat la nivelul situsurilor ce mustesc de sânge din suprafețele mucoase, de exemplu, în timpul amigdalectomiei.

Din punct de vedere istoric, mușchiul scheletic a fost unul din primele materiale cu proprietăți hemostatice locale care a fost întrebuințat, utilizarea lui fiind introdusă de către Cushing în 1911. La scurt timp după aceea a fost fabricată fibrina hemostatică. Proprietățile necesare materialelor hemostatice locale includ manipularea ușoară, absorbția rapidă, acțiunea hemostatică independentă de mecanismul general de coagulare și faptul că ar trebui să fie neiritante. Cele mai utilizate dintre materialele disponibile în comerț sunt gelatina spumă (Gelfoam), celuloza oxidată (Oxycel), celuloza oxidată regenerată (Surgicel) și colagenul micronizat (Avitene). Toate aceste materiale acționează, în parte, prin transmiterea presiunii pe suprafața plăgii, iar interstițiile furnizează un schelet pe care se poate organiza cheagul (Tabelul 3-4).

Gelfoam este confecționat din gelatină animală tegumentară care a fost denaturată. Prin el însuși Gelfoam-ul nu are acțiune hemostatică intrinsecă, dar poate fi utilizat în combinație cu trombina topică, pentru care servește drept transportor absorbabil. Activitatea lui hemostatică principală este legată de contactul dintre sânge și suprafața mare a buretelui și de presiunea exercitată de greutatea buretelui și a sângelui absorbit. Înainte de aplicarea Gelfoam-ului, buretele va fi îmbibat în soluție salină sau soluție de trombină și tot aerul din interstiții va fi îndepărtat.

Oxycel și Surgicel sunt materiale celulozice alterate capabile să reacționeze chimic cu sângele și să producă o masă adezivă care să funcționeze ca un cheag artificial. Aceste substanțe sunt relativ inerte și sunt îndepărtate prin lichefiere în 1-4 săptămâni. Ele vor fi uscate atunci când sunt aplicate. Ca și Gelfoam-ul, aceste materiale sunt nontoxice și relativ neiritante, dar au întrucâtva efecte negative asupra vindecării plăgii și necesită fagocitoză pentru a fi îndepărtate. S-a dovedit că Surgicel prezintă un efect antibacterian. Colagenul microcristalin s-a dovedit a fi la fel de eficient ca și alte materiale drept agent hemostatic topic pentru suprafețele mari care mustesc.

Cleiul de fibrină este disponibil în comerț în Europa și Canada, dar nu și în Statele Unite, datorită potențialului de transmitere a bolilor atunci când fibrinogenul este obținut din plasma conservată. Fibrinogenul de la un singur donor poate fi amestecat cu trombina bovină pentru a forma un strat izolator. Cleiul este eficient în special în controlul hemoragiei de la nivelul suprafeței ficatului și splinei.

TRANSFUZIA

Date fundamentale

În 1967 a fost sărbătorită comemorarea a 300 de ani de transfuzie sanguină la ființele umane. În iunie 1667, Jean-Baptiste Denis și un chirurg, Emmerez, au transfuzat sânge de la o oaie unui băiat de 15 ani, la care s-au practicat flebotomii repetate ca tratament pentru febră. Aparent, starea pacientului s-a ameliorat și o experiență reușită a fost raportată simultan la un alt pacient. Din cauza a două decese consecutive asociate transfuziei de la animale la oameni, împotriva lui Denis au fost aduse acuzații de crimă. În aprilie 1668, continuarea transfuziilor la oameni a fost interzisă cu excepția celor aprobate de Facultatea de Medicină din Paris. Până în secolul XIX sângele uman nu a fost recunoscut ca fiind singura repleție adecvată. În 1900, Landsteiner și asociații săi au introdus conceptul de grupe sanguine și au identificat grupele principale A, B și 0. În 1939, a fost recunoscut grupul Rh. Introducerea diferitelor soluții conservante, precum acid-citrat-dextroză (ACD), citrat-fosfat-dextroză (CPD) și citrat-fosfat-dublu-adenin dextroză (CP2D-A) și a noilor soluții aditive a prelungit durata de viață a sângelui până la 6 săptămâni.

Tabelul 3-4
Agenţii hemostatici topici absorbabili

	Celuloza oxidată	*Colagenul*	*Trombina*	*Burete de gelatină*
Materialul	Tifon oxidat (OG) Tricot din celuloză oxidată regenerată (ORC)	Burete de colagen bovin purificat Microfibrilar Pudră Pânză Pânză nețesută	Proteină de origine bovină; pudră	Gelatină purificată
Timpul până la hemostază	În medie 2-8 min	În medie 1-5 min	Dependent de concentrație De obicei mai puțin de 1 min	Nespecificat pe etichetă
Timpul de absorbție	OG=3-4 săptămâni ORC=1-2 săptămâni	Aproximativ 8-12 săptămâni	Aborbit imediat	4-6 săptămâni
Caracteristici de manipulare	Se mulează bine Ușor de împachetat Ușor de înfășurat Bază bună pentru sutură	Bureți: Ușor de aplicat și îndepărtat Se mulează umed sau uscat Sutură fermă Microfibrilar: Se înfășoară bine Dificil de aplicat și îndepărtat Se lipește de mănuși și instrumente	Poate fi utilizat ca: Pudră Lichid Cu burete de gelatină Necesită preparare și/sau stocare specială	Burete friabil, Poate fi utilizat umed sau uscat Se mulează numai dacă este umezit anterior Bază slabă pentru sutură
Trăsături speciale	ORC-bactericid	Bureți: Integritate bună umedă	Acțiune rapidă	

Conservarea sângelui și a constituenților săi a fost obținută prin congelare și s-a pus accent pe utilizarea tratamentului cu plasma expanderi și componente ale sângelui.

Caracteristicile sângelui şi ale tratamentului de repleţie

Sângele

Sângele a fost descris ca un organ vehicul care perfuzează toate celelalte organe. El asigură transportul oxigenului pentru a satisface nevoile metabolice ale organismului și îndepărtează produsul secundar dioxid de carbon. De asemenea, sângele transportă substanțele chimice nutritive pentru, și produșii de excreție rezultați din, activitatea metabolică. Factorii care guvernează hemostaza, inclusiv hormonii, factorii de coagulare și anticorpii, sunt transportați în porțiunea fluidă a sângelui către și dinspre situsurile adecvate. Eritrocitele, cu capacitatea lor de transport a oxigenului; leucocitele, care funcționează în mecanismele de apărare ale organismului; și trombocitele, care contribuie la procesul hemostazei, alcătuiesc elementele figurate.

Tratamentul de repleţie

Sângele total conservat. În prezent sângele total conservat este rareori indicat și rareori disponibil. Având în vedere noile conservante, durata de viață a fost extinsă la 40 ± 5 zile. Cel puțin 70% din eritrocitele transfuzate rămân în circulație timp de 24h după transfuzie și sunt viabile. Modificările eritrocitelor care apar în timpul stocării includ scăderea adenozin trifosfatului intracelular (ATP) și a 2,3-difosfogliceratului (2,3-DPG) care alterează curba de disociere a oxigenului de pe hemoglobină, scăzând funcția de transport a oxigenului. Sângele conservat este o sursă săracă de trombocite, deoarece trombocitele își pierd capacitatea de a supraviețui transfuziei după 24h de stocare. Dintre factorii de coagulare, II, VII, IX și XI sunt stabili în sângele conservat. Pe parcursul a 21 zile de stocare, pH-ul scade de la 7,00 la 6,68 și nivelul acidului lactic crește de la 20 la 150 mg/dl. Concentrația potasiului crește constant până la 32 mEq/dl, iar concentrația amoniacului crește de la 50 la 680 mg/dl la finele a 21 de zile în cazul sângelui total CPD. Hemoliza care se produce în timpul stocării este nesemnificativă.

Determinarea grupului și a compatibilității. În alegerea sângelui pentru transfuzie este stabilită de rutină compatibilitatea serologică între grupele A, B, 0 și Rh ale donatorului și ale primitorului. Se realizează compatibilitatea dintre eritrocitele donatorului și serul primitorului (compatibilitatea „majoră"). Ca regulă, primitorul Rh-negativ va fi transfuzat numai cu sânge Rh-negativ. Deoarece acest grup reprezintă 15% din populația donatorilor, proviziile pot fi limitate. Dacă primitorul este un bărbat în vârstă care nu a mai fost perfuzat anterior și dacă nu este disponibil sânge Rh-negativ, este acceptabilă o transfuzie cu sânge Rh-pozitiv. Anticorpii anti-Rh se formează în câteva săptămâni de la transfuzie. Dacă după câteva zile sunt necesare transfuzii ulterioare, poate fi utilizat în continuare sânge Rh-pozitiv. Sângele Rh-pozitiv nu va fi transfuzat femeilor Rh-negative care sunt la vârsta

procreării. Administrarea de globulină hiperimună anti-Rh femeilor Rh-negative la scurt timp înainte sau după naștere elimină în mare parte boala Rh a următorilor descendenți.

La pacientul care primește transfuzii repetate, o probă de ser recoltată nu cu mai mult de 72h înainte de efectuarea compatibilității va fi utilizată pentru compatibilitatea cu celulele donatorului. Transfuzia sanguină de urgență poate fi realizată cu sânge grup 0. Eritrocitele 0-negativ și izogrup, izoRh sunt la fel de sigure pentru transfuzia de urgență. Problemele sunt asociate administrării a 4 sau mai multe unități de sânge 0-negativ, deoarece există o creștere semnificativă a riscului unei reacții hemolitice.

La pacienții cu limfom malign și leucemie pot fi prezente crioglobuline, iar sângele va fi administrat printr-un dispozitiv de încălzire a sângelui. Dacă acești anticorpi sunt prezenți în titru mare, hipotermia poate fi contraindicată.

La pacienții cu talasemie care au fost politransfuzați și mai ales la cei cu anemie hemolitică dobândită, determinarea grupului și a compatibilității poate fi dificilă și va trebui alocat suficient timp în perioada preoperatorie pentru a acumula sângele, care poate fi necesar în timpul operației. Compatibilitatea va fi întotdeauna realizată înaintea administrării dextranului, deoarece dextranul interferă cu procedeul de stabilire a grupului sanguin.

Deoarece sângele conservat poate fi stocat timp de 40 ± 5 zile, utilizarea autotransfuziilor este în creștere. La pacienții fără anemie, altminteri sănătoși, până la 5 sau 6 unități de sânge pot fi colectate pentru utilizarea în timpul intervențiilor chirurgicale planificate. Pacienții pot dona sânge dacă nivelul hemoglobinei depășește 11g/dl sau dacă concentrația hematocritului este mai mare de 34%. Prima recoltare este realizată cu 40 de zile înainte de operația planificată, iar ultima cu 3 zile înainte de intervenția chirurgicală. Donările pot fi programate la intervale de 4-5 zile. Eritropoietina umană recombinată (r-HuEPO) accelerează producția de eritrocite și permite recoltări mai frecvente pentru intervențiile chirurgicale planificate.

Sângele total proaspăt. Acest termen se referă la sângele care este administrat în 24h de la donarea sa. El este rareori indicat. Datorită timpului necesar testării pentru bolile infecțioase, sângele proaspăt este disponibil numai netestat. O unitate de concentrat trombocitar prezintă mai multe trombocite viabile decât o unitate de sânge total proaspăt, care este, de asemenea, o sursă inadecvată de factor VIII.

Concentratul eritrocitar și eritrocitele congelate. Concentratul eritrocitar este produsul de elecție pentru majoritatea situațiilor clinice. Suspensiile concentrate de celule pot fi preparate prin îndepărtarea celei mai mare părți a plasmei supernatante după centrifugare. Prepararea diminuează, dar nu elimină reacția determinată de componentele plasmatice. De asemenea, ea diminuează cantitatea de sodiu, potasiu, acid lactic și citrat administrată. În mod esențial, ea asigură capacitatea de transport a oxigenului.

Eritrocitele congelate nu sunt disponibile pentru utilizarea în caz de urgență. Deseori ele sunt utilizate în cazul unor pacienți care au fost anterior sensibilizați, deoarece ei au fost selectați pentru absența anumitor antigene. Viabilitatea eritrocitelor este îmbunătățită, iar concentrațiile de ATP și 2,3-DPG sunt menținute.

Celule spălate sărace în leucocite. Acest produs este preparat prin aspirarea stratului superficial citrin și a plasmei supernatante și trecerea lor printr-un filtru specific pentru leucocite. Apoi eritrocitele sunt spălate cu soluție izotonă sterilă. Aceasta va fi realizată numai pentru pacienții cu hipersensibilitate demonstrată la leucocite sau plachete (reacțiile stratului superficial citrin). De obicei acest sindrom se manifestă prin febră, senzație de frig și urticarie datorate proteinelor plasmatice în absența hemolizei.

Concentratele trombocitare. Indicațiile transfuziei de trombocite sunt următoarele: trombocitopenia datorată hemoragiei masive și repleției cu produși săraci în trombocite, trombocitopenia datorată producției inadecvate și tulburările calitative ale trombocitelor. Preparatele vor fi utilizate în 120h de la donarea sângelui. O unitate de concentrat trombocitar are un volum de aproximativ 50 ml. Preparatele trombocitare pot transmite boli infecțioase și pot justifica reacții alergice similare celor determinate de sângele total. Atunci când se tratează hemoragia trombocitopenică sau se pregătesc unii pacienți cu trombocitopenie pentru intervenție chirurgicală, este recomandat să creștem nivelul trombocitelor la valorile de 50.000-100.000/mm^3 pentru a asigura o protecție continuă. Dezvoltarea izoimunității rămâne unul din cei mai importanți factori care limitează utilizarea transfuziilor de trombocite. Izoanticorpii pot fi demonstrați la aproximativ 5% dintre pacienți după 1-10 transfuzii, la 20% după 10-20 transfuzii și la 80% după mai mult de 100 transfuzii. Utilizarea trombocitelor HLA-compatibile rezolvă această problemă.

Plasma congelată și soluțiile de expansiune volemică. Plasma congelată preparată din sânge proaspăt donat sau plasmă proaspătă este necesară pentru a furniza factorii V și VIII. Alți factori plasmatici ai coagulării sunt prezenți în preparatele conservate. Riscul bolilor infecțioase este același indiferent dacă e administrată plasmă proaspătă congelată sau sânge total/eritrocite. Soluția Ringer lactat sau soluția salină tamponată administrată în cantități de 2 sau 3 ori mai mari decât volumul estimat de sânge pierdut este eficientă și presupune mai puține complicații. Dextranul sau o combinație de soluție Ringer lactat și albumină serică umană normală sunt preferate pentru expansiunea plasmatică rapidă. Preparatele de dextran disponibile în comerț nu vor fi probabil administrate în cantități ce depășesc 1 l/zi deoarece pot apărea prelungirea timpului de sângerare și hemoragia. Dextranul cu greutate moleculară mică, adică greutate moleculară de 30.000-40.000, a devenit popular, deoarece el posedă o presiune coloidală mai mare decât plasma și realizează o oarecare antagonizare a aglutinării eritrocitelor.

Concentratele. *Concentratele antihemofilice* sunt preparate din plasmă și sunt disponibile pentru tratamentul deficienței factorului VIII. Unele din aceste concentrate sunt de 20-30 ori mai potente decât un volum egal de plasmă proaspătă congelată. Cel mai simplu concentrat de factor VIII este crioprecipitatul. De asemenea, a fost concentrată *albumina*, astfel încât pot fi administrate 25 g, acestea asigurând echivalentul osmotic a 500 ml de plasmă. Avantajul albuminei este acela că ea este un produs prin care nu se poate transmite hepatita.

Indicații pentru repleția sângelui sau a elementelor sale

Îmbunătățirea capacității de transport a oxigenului. Capacitatea de transport a oxigenului este în principal o funcție a eritrocitelor. Atunci când anemia poate fi tratată cu tratament specific, precum eritropoietina, ne vom abține de la transfuzii. Anemiile acute, precum anemia hemolitică,

sunt mai debilitante fiziologic decât anemia cronică deoarece majoritatea pacienților cu anemie cronică au suferit o adaptare la această situație. În timpul gravidității există o scădere moderată a nivelului hematocritului, iar înaintea tratamentului chirurgical nu sunt indicate transfuziile pentru a corecta anemia fiziologică a gravidității. Corectarea anemiei cronice înaintea tratamentului chirurgical, deși deseori realizată, este dificil de justificat. În 1988, National Institutes of Health Consensus Report a contestat dictonul potrivit căruia o valoare a hemoglobinei mai mică de 10 g/dl sau un nivel al hematocritului mai mic de 30% indică necesitatea unei transfuzii preoperatorii de eritrocite. S-a sugerat că debitul cardiac nu crește semnificativ la indivizii sănătoși decât când valoarea hemoglobinei scade la aproximativ 7 g/dl. Pacienții cu anemie cronică și o valoare a hemoglobinei mai mică de 7 g/dl, la care nu se anticipează o hemoragie intraoperatorie semnificativă, nu necesită transfuzie preoperatorie. Nu există nici o corelație între anemie și dehiscență sau severitatea infecției postoperatorii.

Volumul sanguin poate fi repleționat cu soluție dextran sau soluție Ringer lactat cu o scădere a valorii hemoglobinei până la nivele sub 10g și modificare puțin demonstrabilă a efectelor de scădere a capacității de transport a oxigenului sau a capacității de a îndepărta produșii finali metabolici gazoși. O soluție de hemoglobină fără stromă s-a dovedit a prezenta capacitatea de a transporta și a schimba oxigenul. De asemenea, un substituent al sângelui total, Fluosol-DA, a fost propus ca o soluție cu capacități de manevrare a oxigenului.

Repleția volemică. Cea mai obișnuită indicație pentru transfuzia sanguină la pacienții chirurgicali este repleția volumului sanguin circulant. Este dificil de evaluat cu acuratețe deficitul volemic.

Valorile „volumului sanguin normal" sunt variabile, iar tehnicile de determinare sunt relativ imprecise atunci când există o modificare rapidă a situației, cum ar fi hemoragia. Pacienții bolnavi cronic și vârstnicii pot prezenta o diminuare a volumului sanguin. La pacienții cu decompensare cardiacă, volumul sanguin poate fi mai mare decât normal. Mulți pacienți cu volumul sanguin cronic diminuat se acomodează bine cu acel volum.

Determinarea nivelelor hemoglobinei sau hematocritului este, de asemenea, utilizată pentru a interpreta hemoragia. Aceste determinări sunt greșit interpretate în cazul hemoragiei acute deoarece nivelul hematocritului poate fi normal în pofida unui volum sanguin sever contractat. S-a dovedit că, după ce un adult sănătos de sex masculin a pierdut rapid aproximativ 1000 ml de sânge, hematocritul venos a scăzut numai cu 3% în timpul primelor ore, 5% după 24h, 6% după 48h și 8% după 72h, astfel indicând intervalul de timp necesar organismului pentru a-și reface volumul sanguin.

Atât cantitatea cât și ritmul hemoragiei sunt factori ce determină dezvoltarea semnelor și simptomelor hemoragiei. O persoană sănătoasă poate pierde 500 ml în 15 min numai cu efecte minore asupra circulației și puține modificări ale presiunii sanguine sau pulsului. Pierderea a 15-30% din volumul sanguin (hemoragie clasa II) este asociată cu tahicardie și presiune a pulsului scăzută. Pierderea a 30-40% (hemoragie clasa III) determină în general tahicardie, tahipnee, hipotensiune, oliguree și modificări ale statusului mental.

Hemoragia poate fi evaluată în sala de operație prin estimarea cantității de sânge din plagă și de pe câmpuri și prin cântărirea compreselor. Pierderea determinată prin cântărirea compreselor este de numai aproximativ 70% din pierderea reală. La pacienții care au prezentat preoperator valori sanguine normale, hemoragia de până la 20% din volumul sanguin total (TBV) este înlocuită cu soluții cristaloide. Hemoragia până la 50% din TBV este înlocuită cu cristaloide și concentrat eritrocitar. Hemoragia peste 50% din TBV este înlocuită cu cristaloide, eritrocite și albumină sau plasmă. Hemoragia continuă peste 50% din TBV va primi aceleași componente și plasmă proaspătă congelată. Dacă soluțiile de electroliți sunt utilizate pentru a înlocui volumul sanguin, este necesară o cantitate de 3-4 ori mai mare decât volumul pierdut datorită difuziunii imediate în spațiul interstițial.

Repleția factorilor de coagulare. Transfuzia de trombocite și/sau proteine care contribuie la coagulare poate fi indicată anumitor pacienți fie înainte, fie în timpul intervenției chirurgicale (Tabelul 3-5). În tratamentul anumitor stări hemoragice, trebuie să nu uităm faptul că defectele coagulării pot fi multiple. Eficacitatea plasmei proaspete congelate în tratamentul coagulopatiei la pacienții cu boală hepatică și la pacienții care primesc cantități mari de repleție volemică pentru hemoragia acută nu este bine definită. Există insuficiente informații pentru a specifica criteriile pentru transfuzia de plasmă proaspătă congelată. Volumul inițial de plasmă proaspătă congelată necesar obținerii unui efect asupra coagulării variază de la 600 ml la 2000 ml administrați în 1-2 h. Utilizarea rapidă a PT și PTT pentru a anticipa efectul plasmei proaspete congelate nu este justificată.

Indicații specifice

Transfuzia masivă. Termenul de *transfuzie masivă* implică o singură transfuzie mai mare de 2500 ml sau 5000 ml transfuzați într-o perioadă de 24h. Procentele aproximative de volum sanguin *original* care rămân după diferite grade de hemoragie și transfuzie sunt prezentate în Tabelul 3-6. O varietate de probleme pot însoți utilizarea transfuziei masive. Pot apărea supraîncărcarea circulatorie sau CID, trombocitopenia diluțională, funcția trombocitară alterată, și deficiențele factorilor V, VIII și XI. Alcalinizarea de rutină nu este recomandată, deoarece aceasta ar putea avea un efect advers asupra curbei de disociere a oxihemoglobinei și prezintă o încărcare adițională cu sodiu pentru un pacient compromis. Conținutul crescut în potasiu al unităților multiple de sânge stocat nu produce efecte clinice decât dacă pacientul este sever oliguric.

Toxicitatea citratului poate fi asociată transfuziei masive, în special la copiii mici și pacienții cu hipotensiune severă sau boală hepatică. Această toxicitate implică o legare excesivă a calciului ionizat și este, de obicei, corectată prin mobilizarea spontană a calciului din os. Consecințele fiziologice ale toxicității citratului au rareori un efect semnificativ. Funcția hemoglobinei este alterată prin stocare, deoarece concentrația de 2,3-DPG scade până la un nivel neglijabil până în săptămâna a 3-a. Aceasta determină o afinitate crescută a eritrocitelor pentru oxigen și un sistem mai puțin eficient de furnizare a oxigenului. Prin sine însăși scăderea 2,3-DPG poate să nu aibă un efect semnificativ, însă atunci când se combină cu anemia acută, ea poate fi un factor important.

Atunci când sunt administrate transfuzii mari, un dispozitiv de transfer al căldurii poate fi utilizat pentru a încălzi sângele, deoarece hipotermia poate determina o scădere a frecvenței cardiace și a debitului cardiac și o scădere a pH-ului sanguin. Încălzirea sângelui scade semnificativ frecvența stopului cardiac intraoperator.

Tabelul 3-5
Repleția factorilor de coagulare

Factori	*Nivel normal*	*Durata de viață in vitro (timp de înjumătățire)*	*Soarta în timpul coagulării*	*Nivelul necesar pentru hemostaza sigură*	*Stabilitatea în sângele conservat ACD (4°)*	*Agentul ideal pentru repleția deficitului*
I (fibrinogen)	200-400mg/100ml	72h	consumat	60-100mg/100ml	foarte stabil	Sânge conservat, fibrinogen concentrat
II (protrombină)	20mg/100ml (100%)	72h	consumat	15-20%	stabil	Sânge conservat; preparat concentrat
V (proaccelerina, factorul globulină labil accelerator)	100%	36h	consumat	5-20%	labil (40% după o săptămână)	Plasmă proaspătă congelată; sânge sub 7 zile
VII[proconvertina, factorul seric stabil accelerator al conversiei protrombinei (SPCA)]	100%	5h	supraviețuiește	5-30%	stabil	Sânge conservat; preparat concentrat
VIII[factorul antihemofilic (AHF), globulina antihemofilică (AHG)]	100% (50-150)	6-12h	consumat	30%	labil (20-40% la o săptămână)	Plasmă proaspătă congelată; AHF concentrat; crioprecipitat
IX [factorul Christmas, component plasmatic al tromboplastinei (PTC)]	100%	24h	supraviețuiește	20-30%	stabil	Plasmă proaspătă congelată; preparat concentrat de sânge conservat
X (factorul Stuart-Prower)	100%	40h	supraviețuiește	15-20%	stabil	Sânge conservat; preparat concentrat
XI[precursor plasmatic al tromboplastinei (PTA)]	100%	probabil 40-80h	supraviețuiește	10%	probabil stabil	Sânge conservat
XII (factorul Hageman)	100%	necunoscut	supraviețuiește	deficitul nu produce tendință la sângerare	stabil	Repleția nu e necesară
XIII [fibrinază, factor stabilizator al fibrinei (FSF)]	100%	4-7 zile	supraviețuiește	probabil mai puțin de 1%	stabil	Sânge conservat
Trombocite	150.000-400.000/mm^3	8-11 zile	consumat	60.000-100.000/mm^3	foarte labil (40% după 20h; 0 după 48h)	Sânge sau plasmă proaspătă; concentrat de trombocite proaspete (nu plasmă congelată)

SURSA: Salzman EW: Hemorrhagic disorders, în Kinney JM, Egdahl RH, Zuidema GD (editori): *Manual of Preoperative and Postoperative Care*, ediția a II-a, Philadelphia, WB Saunders, 1971, p. 157, cu permisiune.

Utilizarea sângelui de la mai mulți donatori crește posibilitatea reacției hemolitice transfuzionale datorită incompatibilității. Aceasta poate fi redusă prin screening-ul fiecărui posibil donator și eliminarea acelora care prezintă o posibilă incompatibilitate. În mod paradoxal, pacienții care supraviețuiesc unei transfuzii masive nu prezintă o probabilitate mare de a dezvolta ulterior izoanticorpi, iar riscul nu este mai mare decât cel indus de o singură transfuzie. Riscul bolilor infecțioase crește progresiv cu fiecare unitate administrată. Atunci când se administrează transfuzii masive, vor fi determinate în mod regulat pH-ul, gazele sanguine și potasiul. Acidoza și anomaliile vor fi corectate. Dacă apare hemoragie difuză, vor fi realizate teste screening ale coagulării și numărul de trombocite, iar deficitele vor fi corectate cu plasmă congelată și concentrate trombocitare.

Tabelul 3-6

Procentul volumului de sânge original care rămâne la un pacient cu un volum sanguin de 5l transfuzat cu unități de 500 ml

	Amploarea hemoragiei și transfuziei		
Situația[a]	*1 volum sanguin (10 unități)*	*2 volume sanguine (20 unități)*	*3 volume sanguine (30 unități)*
Cea mai bună	37	14	5
Obișnuită	25-30	10	2-4
Cea mai proastă	18	3	0,4

[a] Situația „cea mai bună" necesită repleție simultană și egală în timpul hemoragiei, situația „cea mai proastă" semnifică pierderea inițială a unei jumătăți din volumul sanguin nerepleționat până când hemoragia a fost stopată.

SURSA: După Collins JA: Massive blood transfusions, în *Clinics in Hematology*, Philadelphia, WB Saunders, 1976.

Metode de administrare a sângelui

Administrarea de rutină. Ritmul transfuziei depinde de starea pacientului. De obicei 5 ml/min sunt administrați timp de 1 min, după care 10-20 ml/min pot fi administrați pentru a completa transfuzia de rutină. Atunci când este tratată hipovolemia marcată, primii 500 ml pot fi administrați în 10 min și următorii 500 ml pot fi administrați la fel de rapid în majoritatea cazurilor. Sângele rece poate fi utilizat în această cantitate, dar atunci când sunt administrate cantități mai mari sângele cald este de dorit. 1500 ml/min pot fi administrați prin două catetere de 7,5 F.

Atunci când sunt administrate transfuzii masive este important să nu supraîncărcăm circulația, iar utilizarea monitorizării presiunii venoase centrale este în mod special justificată. Nu există nici un avantaj practic al utilizării transfuziei intraarteriale față de calea intravenoasă în tratamentul hipovolemiei. S-a demonstrat că fluxul coronarian și presiunea arterială sistemică răspund la fel de rapid și în aceeași măsură indiferent dacă sângele este administrat intravenos sau intraarterial.

Alte metode. Sângele poate fi instilat intraperitoneal sau în cavitatea medulară a sternului și oaselor lungi. Transfuzia intrasternală și intramedulară poate fi dureroasă și ritmul administrării este limitat. Aproximativ 90% din eritrocitele injectate intraperitoneal intră în circulație, dar preluarea nu este completă timp de cel puțin o săptămână și de aceea metoda nu este potrivită atunci când este necesară transfuzia imediată.

Autotransfuzia intraoperatorie a devenit din ce în ce mai populară; ea este un potențial adjuvant salvator al vieții în tratamentul traumatismului și este utilă în intervențiile chirurgicale planificate în care probabil vor fi necesare transfuzii multiple. Aproximativ 250 ml de sânge pot fi recuperați, spălați sau filtrați și reinfuzați pacientului în decursul unei perioade de 5-6 min. O comparație între spălarea celulelor și filtrarea simplă a evidențiat faptul că filtrarea a permis ca un procent mai mare de sânge să fie reinfuzat și a fost asociată cu mai puțină trombocitopenie. Hemodiluția este o altă abordare a hemoragiilor masive intraoperatorii anticipate. La începutul intervenției chirurgicale, eritrocitele sunt îndepărtate în timp ce volumul intravascular este menținut cu cristaloide sau coloide. Scăderea vâscozității sângelui îmbunătățește perfuzia la nivelul microcirculației. Sângele extras poate fi apoi administrat din nou în timpul intervenției chirurgicale pentru a înlocui sângele pierdut sau poate fi reinfuzat aproape de terminarea intervenției chirurgicale.

Complicații

Reacții hemolitice. Incidența reacțiilor hemolitice transfuzionale nonfatale este de aproximativ 1 la 6000 unități de sânge administrat. Reacțiile hemolitice transfuzionale fatale apar o dată la fiecare 100.000 unități administrate. Reacțiile hemolitice datorate incompatibilității grupelor A, B, 0 și Rh sau multor altor sisteme independente pot fi determinate de erori de laborator de natură tehnică sau birocratică sau de administrarea unui alt sânge în momentul transfuziei. Reacțiile hemolitice sunt caracterizate de distrucția intravasculară a eritrocitelor și hemoglobinemia și hemoglobinuria care îi urmează. Haptoglobina circulantă este capabilă să lege 100 mg hemoglobină/dl de plasmă, iar complexul este îndepărtat de către sistemul reticuloendotelial. Atunci când capacitatea de legare este depășită, hemoglobina liberă circulă iar hemul este eliberat și se combină cu albumina pentru a forma methemalbumina. Hemul din plasmă este detectat printr-un test Schumm pozitiv. Atunci când hemoglobina liberă depășește 25 mg/dl de plasmă, o parte este excretată în urină, dar la majoritatea subiecților apare hemoglobinuria atunci când nivelul plasmatic total depășește 150 mg/dl. Leziunile renale care pot să apară constau în necroză tubulară și precipitare a hemoglobinei în tubuli. Este eliberat lipidul stromal eritrocitar și acesta poate iniția o coagulare intravasculară diseminată. Dar, mai probabil, CID este inițiată de complexele antigen-anticorp ce activează factorul XII și complementul, ducând la activarea cascadei coagulării. Sistemul kalikreină-bradikinină poate fi activat și afectează sistemul circulator. Pot apare incompatibilități minore ce conduc la hemoliză în sistemul reticuloendotelial manifestată prin febră, o scădere ușoară a hemoglobinei și o creștere a bilirubinei. Dacă primitorul prezintă un titru scăzut de anticorpi în momentul transfuziei, reacția poate fi întârziată timp de câteva zile.

Manifestările clinice. Există un pericol crescut la pacienții care au prezentat o reacție transfuzională anterioară. Dacă pacientul este treaz, cele mai obișnuite simptome sunt senzația de căldură și durere de-a lungul venei în care este transfuzat sângele, eritem facial, durere în regiunea lombară și durere toracică cu caracter constrictiv. Pacientul poate prezenta frisoane, febră, depresie respiratorie, hipotensiune și tahicardie chiar după cantități mici de 50 ml. La pacienții care sunt anesteziați și supuși intervenției chirurgicale două semne care pot atrage atenția sunt hemoragia anormală și hipotensiunea continuă în pofida repleției adecvate. Mortalitatea și morbiditatea determinate de reacțiile hemolitice sunt mari dacă pacientul primește o unitate întreagă de sânge incompatibil. Diateza hemoragică acută apare la 8-30% dintre pacienți. Se constată o scădere bruscă a numărului de trombocite, o creștere a activității fibrinolitice și consumul factorilor coagulării, în special V și VIII, datorită coagulării intravasculare diseminate.

Rudowski a raportat următoarele incidențe ale manifestărilor clinice pe o serie largă cu reacții hemolitice posttransfuzionale: oligurie 58%; hemoglobinurie 56%; hipotensiune arterială 50%; icter 40%; greață și vărsături 30%; durere în flanc 25%; cianoză și hipotermie 22%; dispnee 20%; frisoane 18%; hemoragie difuză 16%; semne neurologice 10% și

reacție alergică 6%. Criteriile de laborator constau în hemoglobinurie cu o concentrație a hemoglobinei libere peste 5 mg/dl, un nivel al haptoglobinei serice sub 50 mg/dl și criteriile serologice pentru a evidenția incompatibilitatea antigenului donatorului cu sângele primitorului. Cel mai simplu test diagnostic clinic este introducerea unei sonde vezicale și evaluarea culorii și volumului urinei excretate, deoarece hemoglobinuria și oliguria sunt semnele cele mai caracteristice. Dovada este, de asemenea, furnizată de un test Coombs pozitiv ce indică celulele transfuzate învelite în anticorpii pacientului.

Tratament. Dacă este suspectată o reacție transfuzională, transfuzia va fi oprită imediat și o probă din sângele primitorului va fi obținută și trimisă împreună cu unitatea suspectă către banca de sânge pentru compararea cu probele pretransfuzionale. Pentru primitor va fi determinat nivelul bilirubinei serice. Fiecare gram de hemoglobină este transformat în aproximativ 40 mg de bilirubină. Reacția hemolitică este caracterizată printr-o creștere a fracției bilirubinei indirecte.

O sondă Foley va fi introdusă și se va înregistra debitul urinar orar. Deoarece toxicitatea renală este afectată de ritmul excreției urinare și de pH și deoarece alcalinizarea urinei previne precipitarea hemoglobinei în tubuli, se fac încercări de a iniția diureza și de a alcaliniza urina. Acest lucru se poate realiza cu manitol sau furosemid plus 45 mEq de bicarbonat. Dacă apar oliguria marcată sau anuria, aportul lichidian și aportul de potasiu sunt restricționate, iar pacientul este tratat ca un caz de blocaj renal. În unele situații este necesară dializa. După recuperarea din oligurie sau anurie, diureza este deseori abundentă și poate fi asociată cu pierderi semnificative de potasiu și sodiu care necesită repletie

Reacții febrile și alergice. Acestea sunt relativ frecvente, apărând la aproximativ 1% din transfuzii. De obicei, reacțiile sunt ușoare și se manifestă prin urticarie și febră ce apar în 60-90 min de la începutul transfuziei. În situații rare, reacția este destul de severă pentru a determina șoc anafilactic. Reacțiile alergice sunt determinate de transfuzia de anticorpi de la donatori hipersensibilizați sau de transfuzia de antigene față de care primitorul este hipersensibilizat. Reacțiile pot apare după administrarea de sânge total, concentrat eritrocitar, plasmă și factor antihemofilic. Tratamentul constă în administrarea de antihistaminice, adrenalină și steroizi, în funcție de severitatea reacției. Reacțiile repetate pot fi prevenite prin utilizarea de eritrocite spălate sau sărăcite în leucocite.

Sepsisul bacterian. Contaminarea bacteriană a sângelui infuzat este rară și poate fi dobândită fie din conținutul containerului, fie de pe tegumentul donatorului. Microorganismele gram-negative, în special specii coliforme și de *Pseudomonas*, care sunt capabile să crească la 4°C, sunt cele mai obișnuite cauze. Manifestările clinice includ febra, frisoanele, crampele abdominale, vărsăturile și diareea. Pot exista manifestări hemoragice și hemoragie abundentă dacă pacientul este supus tratamentului chirurgical. În unele situații, toxinele bacteriene pot produce șoc profund. Dacă diagnosticul este suspectat, transfuzia va fi întreruptă și se vor face hemoculturi. Tratamentul de urgență include administrarea de blocante adrenergice, oxigen, antibiotice și, în unele cazuri, transfuzie cu prudență.

Embolia. Deși embolia aeriană a fost raportată ca o complicație a transfuziei intravenoase, animalele sănătoase tolerează cantități mari de aer injectat intravenos într-un ritm rapid. S-a sugerat că adultul normal, în general, poate tolera o embolie de 200 ml aer. Totuși, cantități mai mici pot determina semne alarmante și pot fi fatale. Manifestările emboliei aeriene venoase includ o creștere a presiunii venoase, cianoză, un suflu „roată de moară" auscultat la nivelul zonei precordiale, hipotensiune, tahicardie și sincopă. De obicei, decesul este legat de insuficiența respiratorie primară. Tratamentul constă în plasarea pacientului pe partea stângă într-o poziție cu capul în jos și picioarele în sus. Embolia aeriană arterială se manifestă prin amețeală și leșin, pierderea cunoștinței și convulsii. Aerul poate fi vizibil în arterele retiniene, iar bulele de aer pot circula prin vasele secționate transversal.

Tuburile de plastic utilizate pentru transfuzie pot, de asemenea, emboliza după ce ele au fost rupte în interiorul venei. Tuburile de plastic trec în atriul drept și artera pulmonară, determinând decesul. Cateterele embolizate au fost îndepărtate cu succes.

Tromboflebite. Infuziile prelungite în venele periferice prin utilizarea de ace, branule sau tuburi de plastic sunt asociate trombozei venoase superficiale. Infuziile intravenoase care durează mai mult de 8 h pot fi urmate de tromboflebite. Există o incidență crescută la nivelul membrelor inferioare comparativ cu perfuziile la nivelul membrelor superioare. Tratamentul constă în întreruperea perfuziei și compresie locală. Embolia prin tromboflebitele superficiale de această natură este rară.

Transfuzia în exces și edemul pulmonar. Supraîncărcarea circulației este o complicație evitabilă. Ea poate apărea în cazul infuziei rapide de sânge, expanderi plasmatici și alte lichide, în special la pacienții cardiaci. Pentru a preveni această complicație, presiunea venoasă centrală va fi monitorizată la acești pacienți și întotdeauna când sunt administrate cantități mari de lichid.

Supraîncărcarea circulatorie se manifestă printr-o creștere a presiunii venoase, dispnee și tuse. În general, ralurile pot fi auscultate la nivelul bazelor pulmonare. Tratamentul constă în oprirea perfuziei, plasarea pacientului în poziție șezând și, uneori, flebotomie pentru extragerea de sânge.

Deși edemul pulmonar acut apare mai frecvent după transfuzii mari, el a fost raportat la pacienții care primesc transfuzii mici. Un sindrom care poate fi confundat cu edemul pulmonar constă în hipoxie postoperatorie observată la pacienții care au fost supuși tratamentului chirurgical cardiac și procedeelor de bypass extracorporeal. Un factor nociv este evident purtat de sângele transfuzat, iar celulele plasmatice imature sunt descoperite în țesutul interalveolar. Afecțiunea reprezintă un răspuns imun față de sânge. Incidența este redusă prin utilizarea tehnicii de hemodiluție pentru încărcarea pompei.

Transmiterea bolilor. Malaria, boala Chagas, bruceloza și sifilisul se numără printre bolile care pot fi transmise prin transfuzia de sânge. Sifilisul a fost raportat după transfuzia de trombocite. Temperatura de stocare utilizată pentru toate celelalte componente sanguine (4°C sau mai mică) distruge spirochetele. Perioada de incubație variază de la 4 săptămâni la 4 luni. Prima manifestare este erupția tegumentară a sifilisului secundar. Vindecarea se face ușor printr-un tratament scurt cu penicilină. Malaria poate fi transmisă prin toate componentele sângelui, inclusiv trombocite, plasmă proaspătă congelată și eritrocite congelate sau deglicerolizate. Specia cea mai frecvent implicată este *Plasmodium malariae*.

Perioada de incubație variază de la 8 la 100 zile; manifestarea clinică inițială constă în frison puternic și croșete febrile. Infecția cu citomegalovirus (CMV), care determină un sindrom ce se aseamănă cu mononucleoza infecțioasă, a fost frecvent observată după operații pe cord deschis, atunci când cantități mari de sânge heparinizat au fost utilizate pentru a încărca pompa. Cea mai semnificativă morbiditate și mortalitate apare după transfuzarea de sânge infectat cu CMV la sugarii cu greutate mică la naștere născuți de mame care nu aveau anticorpi anti-CMV.

Hepatita virală posttransfuzională rămâne cea mai obișnuită complicație fatală a transfuziei sanguine. S-a estimat că, pentru fiecare caz de hepatită virală posttransfuzională icterică, există patru cazuri anicterice, multe dintre ele fiind asimptomatice. Hepatita este determinată fie de virusul hepatitei B, fie de virusuri non-A, non-B, inclusiv C. Perioada de incubație a primei este de până la 6 luni, a ultimei poate fi scurtă, de numai 2 săptămâni. Sunt disponibili markeri serologici pentru hepatita B, antigenul de suprafață ($AgHB_s$) și hepatita C, iar agenților de colectare li se cere să testeze toate unitățile de sânge pentru aceste antigene. Riscul transmisiei hepatitei pe unitatea de sânge este de 0,035%.

Manifestările clinice ale hepatitei includ letargia și anorexia ca parte a bolii anicterice, icter și boală hepatică cronică. $AgHB_s$ persistă la aproximativ 35% din pacienții care dezvoltă hepatită serică de tip B. Nu există risc pentru albumina serică umană și alte fracțiuni ale proteinelor plasmatice.

Imunoglobulina este eficientă în prevenirea hepatitei tip A, dar acțiunea ei este inconstantă în prevenirea hepatitei tip B. Autoinocularea accidentală cu material care este în mod cert cunoscut a conține $AgHB_s$ sau transfuzia de sânge care este $AgHB_s$ pozitiv constituie o indicație pentru utilizarea imediată a imunoglobulinei (umane) anti-$AgHB_s$. Doza recomandată este de 0,02-0,06 ml/kg de greutate corporală de IgG administrată ca injecție intramusculară. A fost dezvoltat un vaccin împotriva $AgHB_s$ și se recomandă ca toți chirurgii să fie supuși vaccinării.

Incidența SIDA după transfuzia sanguină a fost estimată la un caz la 225.000 de pacienți transfuzați, iar agențiile de colectare a sângelui au luat măsuri pentru a exclude donatorii din grupul cu risc crescut și pentru a aplica tehnici de screening.

Bibliografie

Generală

Colman RW, Hirsh J, et al (editori): *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*, ediția a III-a. Philadelphia, Lippincott, 1994.

Ratnoff OD, Forbes CD (editori): *Disorders of Hemostasis*. Philadelphia, WB Saunders, 1991.

Biologia hemostazei

Shattil AJ, Bennett JS: Platelets and their membranes in hemostasis: Physiology and pathophysiology. *Ann Intern Med* 94:108, 1980.

Weiss HJ: Platelet physiology and abnormalities of platelet function (Partea I). *N Engl J Med* 293:531, 1975.

Weiss HJ: Platelet physiology and abnormalities of platelet function (Partea a II-a). *N Engl J Med* 293:580, 1975.

Defectele congenitale ale hemostazei

Brown B, Steed DL, et al: General surgery in adult hemophiliacs. *Surgery* 99:154, 1986.

Curtiss PH Jr: Orthopedic management of patients with hereditary disorders of blood coagulation: *Mod Treat* 5:84, 1968.

Kasper CK, Bowlen AL, et al: The use of blood components in the treatment of congenital coagulation disorders. *World J Surg* 11:14, 1987.

Rudowski WJ: Major surgery in haemophilia. *Annu Rev Coll Surg Engl* 63:111, 1981.

Defectele dobândite ale hemostazei

Bechstein WO, Riess H, et al: Aprotinin in orthotopic liver transplantation. *Semin Thromb Hemost* 19:262, 1993.

Bell WR: Disseminated intravascular coagulation. *Johns Hopkins Med J* 146:289, 1980.

Bick RL: Disseminated intravascular coagulation and related syndromes: A clinical review. *Semin Thromb Hemostat* 14:299, 1988.

Feinstein DI: Treatment of disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 14:351, 1988.

Hoak JC, Koepke JA: Platelet transfusions. *Clin Haematol* 5:69, 1976.

Kappa JR, Fisher CA, et al: Heparin-induced platelet activation in sixteen surgical patients: Diagnosis and management. *J Vasc Surg* 5:101, 1987.

Livio M, Mannucci PM, et al: Conjugated estrogens for the management of bleeding associated with renal failure. *N Engl J Med* 315:731, 1986.

Murkin JM, Lux J, et al: Aprotinin significantly decreases bleeding and transfusion requirements in patients receiving aspirin and undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107:554, 1994.

Salzman EW, Weinstein MJ, et al: Adventures in hemostasis. *Arch Surg* 128:212, 1993.

Schwartz SI: Myeloproliferative disorders. *Ann Surg* 182:464, 1975.

Schwartz SI, Hoepp LM, et al: Splenectomy for thrombocytopenia. *Surgery* 88:497, 1980.

Silver D, Kapsch DN, et al: Heparin-induced thrombocytopenia, thrombosis, and hemorrhage. *Ann Surg* 198:301, 1983.

Slichter SJ: Identification and management of defects in platelet hemostasis in massively transfused patients. *Prog Clin Biol Res* 108:225, 1982.

Testele hemostazei și ale coagulării sângelui

Bowie EJ, Owen CA Jr: The significance of abnormal preoperative hemostatic tests. *Prog Hemost Thromb* 5:179, 1980.

Hathaway WE, Bonnar J: *Perinatal Coagulation*. New York, Grune and Stratton, 1978.

Karpatkin M: Screening tests in hemostasis. *Pediatr Clin North Am* 27:831, 1980.

Rapaport SI: Preoperative hemostatic evaluation: Which tests, if any? *Blood* 61:229, 1983.

Hemostaza locală

Abbott W, Austen WG: The effectiveness and mechanism of collagen-induced topical hemostasis. *Surgery* 78:723, 1975.

Cushing H: The control of bleeding in operations for brain tumor. *Ann Surg* 54:1, 1911.

Evans BE: Local hemostatic agents (and techniques). *Scand J Haematol* 33 (suppl 40):417, 1984.

Matthew TL, Spotnitz WD, et al: Four years' experience with fibrin sealant in thoracic and cardiovascular surgery. *Ann Thorac Surg* 50:40, 1990.

Transfuzia

Allen JB, Allen FB: The minimum acceptable level of hemoglobin. *Int Anesthesiol Clin* 20:1, 1982.

Amberson WR: Blood substitutes , *Biol Rev* 12:48, 1987.

Busch MP, Eble BE, et al: Evaluation of screened blood donations for human immunodeficiency virus type I infection by culture and DNA amplification of pooled cells. *N Engl J Med* 325:1, 1991.

Carson JL, Poses RM, et al: Severty of anaemia and operative mortality and morbidity. *Lancet* 1:727, 1988.

Collins JA: Massive blood transfusions, în *Clinics in Hematology*. Philadelphia, WB Saunders , 1976.

Council on Scientific Affairs: Autologous blood transfusions. *JAMA* 256:2378, 1986.

Eschbach JW, Egrie JC, et al: Correction of the anaemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 316:73, 1987.

Glover JL, Broadie TA: Intraoperative autotransfusion. *World J Surg* 11:60, 1987.

Goodnough LT, Vizmeg K, et al: The impact of autologus blood ordering and blood procurement practices on allogenic blood exposure in elective orthopedic surgery patients. *Am J Clin Patol* 101:354, 1994.

Harrigan C, Lucas CE, et al: Serial changes in primary hemostasis after massive transfusion. *Surgery* 98:836, 1985.

Hoff HE, Guillemin R: The tercentenary of transfusion in man. *Cardiovasc Res Cent Bull* 6:47, 1967.

Hogman CF, Bagge L,et al: The use of blood components in surgical transfusion therapy. *World J Surg* 11:2, 1987.

Keeling MM, Gray LA, et al: Intraoperative autotransfusion: Experience in 725 consecutive cases. *Ann Surg* 197:536, 1983.

Martin E, Hansen E, et al: Acute limited normovolemic hemodilution : A method for avoiding homologous transfusion. *World J Surg* 11:53, 1987.

Messmer KFW: Acceptable hematocrit levels in surgical patients. *World J Surg* 11:41, 1987.

Perioperative Red Cell Transfusion: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, vol. 7, nr. 4, Iunie 27-29, 1988. US Department of Health and Human Services, Bethesda, MD.

Peterman T: Transfusion-associated acquired immunodeficiency syndrome. *World J Surg* 11:38, 1987.

Reed RL, Ciavarella D, et al: Prophylactic platelet administration during massive transfusion. *Ann Surg* 203:40, 1986.

Rizza CR: Coagulation factor therapy. *Clin Haematol* 5:113, 1976.

Seidl S, Kuhnl P: Transmission of diseases by blood transfusion. *World J Surg* 11:30, 1987.

Seyfried H, Walewska I: Immune hemolityc trasfusion reactions. *World J Surg* 11:25, 1987.

Snyder EL (editor): *Blood transfusion Therapy: A Physician's Handbook*. Arlington, VA, American Association of Blood Banks, 1983.

Trubel W, Gunen E, et al: Recovery of intraoperatively shed blood in aortoiliac surgery: Comparison of cell washing with simple filtration. *Thorac Cardiovasc Surg* 43:165, 1995.

Waxman K, Tremper KK, et al: Perfluorocarbon infusion in bleeding patients refusing blood transfusions. *Arch Surg* 119:721, 1984.

CAPITOLUL 4

Şocul

Annabel Barber, G. Tom Shires III şi G. Tom Shires

Definiţie
Homeostazia circulaţiei
Fiziopatologia şocului hipovolemic
Reacţii compensatorii
Tulburări pulmonare în şoc
Tratamentul şocului
Şocul hipovolemic
Reechilibrarea lichidiană
Tratamentul adjuvant
Monitorizarea

În prima parte a acestui secol, o varietate de teorii s-au adresat cauzei colapsului vascular la pacienţii agresaţi. S-a presupus că acest colaps vascular a fost determinat în principal de toxine. Într-o serie de experimente inovatoare, începând cu Blalock, cercetătorii au determinat faptul că aproape toate agresiunile acute sunt asociate unor modificări ale metabolismului hidroelectrolitic. Aceste studii au arătat că modificările au fost în principal rezultatul scăderii volumului sanguin circulant efectiv şi că această scădere poate fi rezultatul pierderii de sânge sub formă de hemoragie, dar, de asemenea, poate fi rezultatul pierderii tonusului vascular (de exemplu, în socul septic sau neurogen) [illegible]

Tabelul 4-1
Pierderile în conflictele din Coreea și Vietnam

	Coreea	Vietnam
Rata mortalității la pacienții grav răniți	2,5%	2,5%
Raportul răniți/uciși	3:1	6:1
Insuficiența renală acută	1:200	1:1867

SURSA: Adaptat după Whelton A, Donadiq JV Jr: Posttraumatic acute renal failure in Vietnam: A comparison with the Korean War experience. *Johns Hopkins Med J* 124:95-105, 1969.

Cerra ca un „răspuns dezorganizat al organismului la un echilibru inadecvat între aportul și necesarul de substrate la un nivel celular" poate reflecta mai exact anomalia funcțională globală existentă la nivel metabolic.

HOMEOSTAZIA CIRCULAȚIEI

Presarcina. În repaus, majoritatea volumului sanguin este conținută în sistemul venos. Efectul întoarcerii acestui sânge venos către cord produce tensiunea parietală tele-diastolică ventriculară, un determinant principal al debitului cardiac. Deplasările gravitaționale ale distribuției volumului sanguin sunt rapid compensate prin alterările active și pasive ale capacității venoase. Venele sistemice cu perete subțire sunt foarte compliante. Pe măsură ce influxul arteriolar crește, presiunea venoasă crește și capacitanța venoasă crește în mod pasiv. În cazul influxului arteriolar scăzut, contracția activă a celulelor musculare netede venoase se combină cu reculul elastic pasiv pentru a crește întoarcerea fluxului sanguin către cord, menținând umplerea ventriculară adecvată și susținând debitul cardiac.

În cazul cordului normal majoritatea modificărilor debitului cardiac reprezintă o reflectare a alterărilor presarcinii. Modificările poziției, presiunii intratoracice, presiunii intrapericardice și ale volumului sanguin circulant produc modificări majore ale debitului cardiac. Diferitele paturi venoase joacă roluri diferite în reglarea presarcinii. Venele din mușchii scheletici prezintă un răspuns minor la stimularea simpatică și răspund mai mult la factorii externi, predominant echilibrul dintre forțele gravitaționale și pompa musculară. Creșterea impulsurilor eferente simpatice către patul vascular splahnic produce o scădere rapidă și dramatică a volumului sanguin splahnic care, în mod normal, conține aproximativ 20% din volumul sanguin total. Efortul fizic și răspunsul baroreceptorilor centrali în timpul hemoragiei scad în mod reflex capacitanța splahnică după acești stimuli ai eferenței simpatice. Nervii noradrenergici cutanați răspund la controlul hipotalamic și alterează tonusul venos la nivel tegumentar pentru a promova reglarea termică în timpul stres-ului termic de repaus, nevoilor din timpul efortului fizic și răspunsului febril.

Volumul sanguin circulant normal este menținut în limite înguste prin echilibrarea aportului de sare și apă cu pierderile externe, prin capacitatea rinichilor de a răspunde modificărilor hemodinamicii și prin efectele hormonale ale reninei, angiotensinei și hormonului antidiuretic. Însumate, aceste răspunsuri relativ lente care mențin presarcina adecvată prin modificarea volumului sanguin circulant sunt depășite în situații acute de modificările tonusului venos, rezistenței vasculare sistemice și presiunii intratoracice. În plus, efectul net al presarcinii asupra ventriculului răspunde, de asemenea, la determinanții cardiaci ai funcției ventriculare, inclusiv contracția atrială coordonată, care amplifică umplerea diastolică ventriculară, și tahicardia, care diminuează efectul presarcinii asupra ventriculului prin compromiterea timpului de umplere diastolică.

Contracția ventriculară. Curba Frank-Starling descrie variația forței contracției ventriculare în funcție de presarcina ventriculară. Modificările forței dezvoltate sunt explicate prin proprietatea ultrastructurală a miocardului care generează o forță de contracție dependentă de lungimea inițială a mușchiului. O varietate de stări patologice, inclusiv leziunea miocardică, disfuncția valvulară și hipertrofia cardiacă, pot afecta performanța mecanică a cordului. Studiile experimentale din arsuri, șocul septic, hemoragic și traumatic au arătat deteriorarea funcției cardiace intrinseci în timpul acestor stări de agresiune. Deși mecanismele acestor modificări ale performanței miocardice sunt neclare, efectul lor asupra evaluării și tratamentului perfuziei globale din șocul clinic poate fi determinat prin cateterismul Swan-Ganz care măsoară presarcina indirect ca presiune telediastolică, debitul cardiac prin termodiluție și estimările rezistenței vasculare calculate.

Postsarcina. Postsarcina este forța care acționează pentru a se opune travaliului miocardic în timpul contracției. Presiunea arterială este componenta principală a postsarcinii care influențează fracția de ejecție. Această rezistență vasculară este în principal determinată de sfincterele precapilare ale mușchiului neted, împreună cu alți factori reologici precum vâscozitatea sângelui. Dacă postsarcina crește, debitul sistolic poate fi menținut în prezența unei creșteri a presarcinii. Spre deosebire de funcția normală a cordului, în care debitul sistolic poate fi menținut împotriva unei rezistențe vasculare crescute prin creșterea presarcinii, scăderea volumului circulant efectiv în stările de șoc împiedică această menținere compensatorie a debitului cardiac. Acest dezechilibru dintre efectele presarcinii și postsarcinii depășește creșterea normală a statusului inotrop produsă de creșterea activității nervoase simpatice la nivelul cordului și de creșterea catecolaminelor circulante eliberate de răspunsul la stres.

FIZIOPATOLOGIA ȘOCULUI HIPOVOLEMIC

Șocul hipovolemic este determinat de o scădere a volumului intravascular circulant sau efectiv. În consecință, majoritatea semnelor șocului clinic sunt semne caracteristice hipoperfuziei periferice și creșterii activității adrenergice. Pacienții tineri, sănătoși, în șoc apar inițial anxioși și agitați. Acest comportament este înlocuit de apatie și letargie după începerea tratamentului. Coma francă este rareori determinată numai de hemoragie; de obicei, ea este un semn al leziunii cerebrale directe concomitente sau ea coincide cu colapsul cardiovascular complet.

Pe măsură ce se pierde volum intravascular, se produce o creștere a rezistenței vasculare periferice pentru a menține presiunea sanguină, ca o compensare pentru scăderea debitului cardiac. Creșterile diferențiale ale rezistenței periferice în paturile arteriolare regionale, în special la nivelul tegumentului, intestinului și rinichiului, mențin suplimentar presiunea cu prețul scăderii în continuare a fluxului din organ. Tegumentul palid și rece observat la examinare și ischemierea intestinului cu scăderea pulsului arterelor de la nivelul mezenterului sunt semne macroscopice observate la patul pacientului și la laparatomie.

De asemenea, o scădere a volumului sanguin circulant determină tahicardie ca răspuns la scăderea debitului sistolic prin presarcina inadecvată. Răspunsul tahicardic depinde de ritmul hemoragiei şi de poziţia pacientului; testarea în ortostatism poate demasca instabilitate cardiovasculară cu tahicardie şi hipotensiune la un pacient care apare stabil atunci când este examinat în poziţie de decubit dorsal. Scăderea semnificativă a tensiunii în ortostatism reflectă o scădere cu 30% a volumului sanguin circulant la pacienţii tineri.

Reacţii compensatorii

Următoarele reacţii compensatorii se produc în timpul şocului:

1. Pierderea de volum intravascular circulant determină creşterea tonusului vascular care creşte rezistenţa vasculară periferică, determinând o redistribuţie a fluxului sanguin între sistemele de organe ale organismului. Fluxul sanguin către aceste organe care sunt „autoreglate", cum ar fi cordul şi creierul, este menţinut cu preţul paturilor circulatorii cutanat, splahnic şi renal, al căror flux sanguin depinde de tonusul simpatic.
2. Scăderile volumului intravascular stimulează creşterea activităţii simpatice care diminuează inhibiţia vagală a ritmului şi forţei contracţiei cardiace. Intensificarea contractilităţii miocardice şi creşterea întoarcerii venoase, care ajută la îmbunătăţirea debitului sistolic, însoţesc tahicardia prezentă în timpul şocului. Debitul cardiac este mărit de aceste răspunsuri, la fel ca şi consumul de oxigen al miocardului. Presiunea sanguină este menţinută prin creşterea rezistenţei periferice totale şi a debitului cardiac.
3. Pierderea de volum intravascular circulant conduce la scăderea presiunii hidrostatice capilare. Ulterior se produce influxul transcapilar al lichidului extracelular extravascular dinspre spaţiul interstiţial ca un rezultat al acestei modificări a forţelor Starling. Această mobilizare a lichidului interstiţial în spaţiul intravascular are două efecte principale: volumul intravascular circulant este crescut şi vâscozitatea sângelui este scăzută secundar diluţiei.
4. Pe lângă creşterea capacităţii sistemice de transport a oxigenului produsă prin hemodiluţie, extracţia tisulară a oxigenului este crescută în şocul hemoragic prin prezenţa acidozei şi a nivelurilor crescute de 2,3-difosfoglicerat (2,3-DPG) eritrocitar. Scăderea furnizării de substrate celulare conduce la creşterea metabolismului anaerob al glucozei şi acumularea de acid lactic. Acidoza tisulară rezultată produce o deplasare spre dreapta a curbei de disociere a oxihemoglobinei, scăzând afinitatea hemoglobinei pentru oxigen, astfel făcând ca mai mult oxigen să fie disponibil pentru ţesuturi. De asemenea, hipoxia stimulează centrii respiratori, ducând la hiperventilaţie şi alcaloză respiratorie şi la o creştere consecutivă a ratei sintezei eritrocitare a 2,3-DPG. Aceasta produce o deplasare spre dreapta mai prelungită, suplimentară a curbei de disociere a oxihemoglobinei (Fig.4-1).
5. Constricţia arteriolară şi pierderea de volum circulant diminuează fluxul sanguin renal. Ambele arteriole aferentă şi eferentă sunt ulterior stimulate, rezultând şuntarea corticomedulară a fluxului restant într-o încercare de a menţine o rată eficientă a filtrării glomerulare. Consecutiv debitul urinar scade pe măsură ce apa şi sodiul sunt reţinute. Clearance-ul ureei şi al acizilor, precum şi capacitatea tampon sunt diminuate, conducând la o pierdere a controlului echilibrului acido-bazic.
6. Modificările volumului sanguin împreună cu impulsurile senzitive aferente duc la eliberarea marcată de adrenalină şi noradrenalină precoce în cursul şocului hemoragic. Secreţia crescută a acestor catecolamine de către glandele suprarenale reprezintă un răspuns acut, de durată scurtă, de obicei limitat la ziua agresiunii, exceptând cazurile când apar complicaţii. Adrenalina şi noradrenalina produc vasoconstricţie şi tahicardie, determinând creşterea debitului cardiac şi a presiunii sanguine. Sunt stimulate glicogenoliza, lipoliza şi degradarea muşchiului scheletic, iar eliberarea insulinei este inhibată, promovând mobilizarea glucozei, catabolismul proteinelor şi balanţa azotată negativă. Adrenalina provoacă rezistenţă la insulină în muşchiul scheletic şi probabil şi în alte ţesuturi, astfel favorizând utilizarea glucozei de către ţesuturile insulino-independente cum ar fi cordul şi creierul. De asemenea, reacţia acută ce constă în creşterea catecolaminelor determină retenţia sodiului şi apei în tubul proximal al nefronului.
7. Eliberarea hormonului adrenocorticotrop hipofizar (ACTH) este stimulată în şocul hemoragic de scăderea volumului sanguin, scăderea presiunii arteriale, durere, hipoxemie şi hipotermie. După o hemoragie severă, cortizolul circulant nu asigură o inhibare tip feedback a eliberării ACTH-ului, dar feedback-ul este restabilit după reexpansionarea volumului sanguin. Cortizolul potenţează acţiunile adrenalinei şi glucagonului asupra metabolismului glucozei şi rezistenţei la insulină şi stimulează suplimentar mobilizarea aminoacizilor din

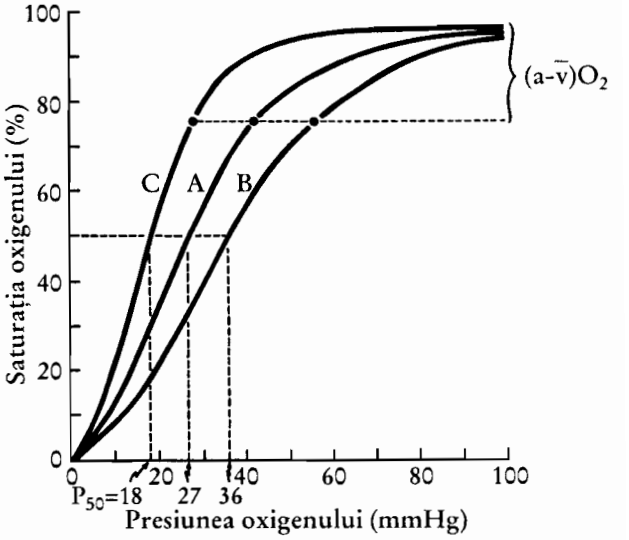


Fig.4-1. Curbele de disociere a oxihemoglobinei în poziţiile *(A)* normală, *(B)* deplasată spre dreapta şi *(C)* deplasată spre stânga. Valoarea P_{50} indică poziţia curbei de-a lungul axei orizontale şi reprezintă presiunea oxigenului (în mmHg) necesară pentru a satura 50% din hemoglobina disponibilă cu oxigen. Observaţi că, pe măsură ce curba se deplasează spre stânga, diferenţa arteriovenoasă a oxigenului $(a - v)O_2$, poate fi menţinută numai prin scăderea tensiunii venoase a oxigenului. (Adaptat după: *Shappell SD, Lenfant CJM: Adaptative, genetic, and iatrogenic alterations of the oxyhemoglobin dissociation curve. Anesthesiology 37:127, 1972, cu permisiune*).

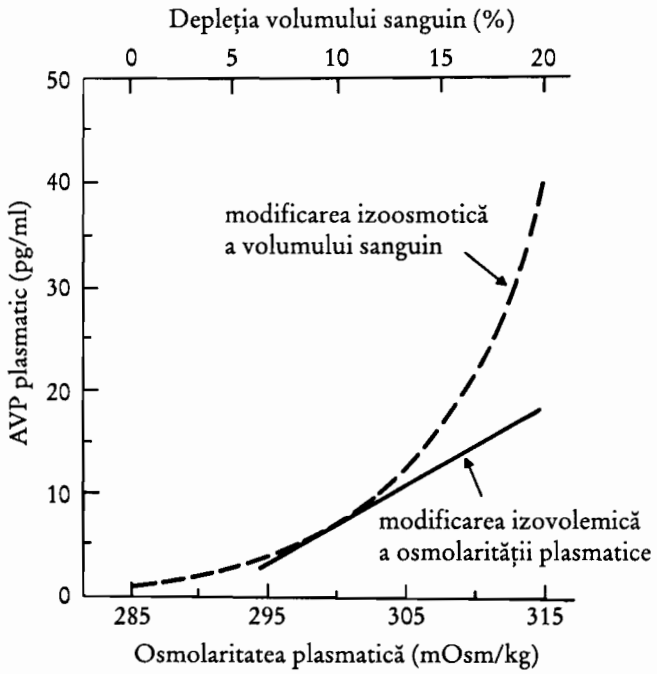


Fig.4-2. Controlul osmotic și nonosmotic al arginin vasopresinei plasmatice (AVP). (După: *Wilson JD, Foster DW (editori): Williams Textbook of Endocrinology, ediția a VII-a, Philadelphia, WB Saunders, 1985, p 614, cu permisiune*).

mușchiul scheletic. De asemenea, secreția crescută de cortizol determină retenția renală a sodiului și apei.

8. Spre deosebire de hormonii contrareglatori, secreția insulinei este diminuată în șoc. Această hipoinsulinemie relativă amplifică mobilizarea glucozei, aminoacizilor și a rezervelor lipidice, stimulată de către adrenalină, glucagon, cortizol și hormonul de creștere.
9. Arginin vasopresina (AVP), cunoscută și ca hormon antidiuretic (ADH), este secretată ca răspuns la osmolaritate serică crescută și la hipovolemie (Fig.4-2). Totuși, se pare că hipovolemia este stimulul mai puternic, producând un tablou similar sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic ca răspuns la hemoragie și șoc. Arginin vasopresina crește permeabilitatea pentru apă și transportul pasiv al sodiului în tubul distal al nefronului, permițând creșterea reabsorbției apei. De asemenea, arginin vasopresina este un vasoconstrictor splahnic puternic.

   În șoc se produce activarea sistemului renină-angiotensină ca răspuns la: creșterea stimulării simpatice a celulelor juxtaglomerulare printr-un mecanism beta-adrenergic, scăderea presiunii de perfuzie renală și modificările compoziționale ale lichidului tubular. Renina, eliberată de aparatul juxtaglomerular, determină producție crescută de angiotensină I care este rapid transformată în angiotensină II în plămâni. Angiotensina II este un puternic vasoconstrictor arterial și arteriolar și stimulează producția renală de prostaglandină, precum și eliberarea aldosteronului și ACTH-ului.

   În timpul șocului se produce o creștere a secreției de aldosteron ca răspuns la nivelurile circulante crescute ale angiotensinei II și ACTH-ului. Aldosteronul mărește reabsorbția sodiului în nefronul distal în schimbul potasiului și ionilor de hidrogen și reprezintă mecanismul principal prin care rinichiul poate excreta produșii secundari acumulați în urma metabolismului anaerob și lezării celulare.

   Prostaglandinele, în special PGE_2, și kalicreina, produse în rinichi, funcționează local pentru a dilata vasele renale și a crește fluxul sanguin renal. Tromboxanul A_2 determină vasoconstricție splahnică și cutanată și poate favoriza disfuncția cardiovasculară. Factorul activator al plachetelor, produs de macrofagele stimulate, determină vasoconstricție coronariană și depresie cardiacă și crește agregarea plachetară. Leucotrienele, produse de mastocitele activate, sunt, de asemenea, vasoconstrictoare puternice și par să promoveze catabolismul muscular și eliberarea aminoacizilor.
10. Răspunsul lichidului extracelular la șocul hemoragic acut a fost demonstrat experimental pe modelele animale. Utilizând diferiți izotopi pentru a măsura simultan masa eritrocitelor întregului organism, volumul plasmatic și volumul lichidului interstițial, cercetătorii pot determina distribuția acestor componente ale lichidului extracelular după șoc. La câinii splenectomizați o hemoragie de 10% nu determină nici un semn de șoc clinic. În acest model, pierderea de eritrocite și plasmă a fost determinată a fi egală cu volumul sângelui pierdut, fără nici un semn de pierdere suplimentară de lichid extracelular. Totuși, pe același model o hemoragie de 25% determină hipotensiune și o scădere cu 18-26% a volumului de lichid extracelular funcțional, pe lângă pierderile măsurate ale eritrocitelor și plasmei. Pierderea suplimentară de volum a lichidului extracelular, pe lângă eritrocite și plasmă, poate fi demonstrată atunci când amploarea hemoragiei este crescută la 35, 45 sau chiar 50% din volumul sanguin circulant. În cazul modelelor de șoc mai puțin sever, rămâne o scădere a lichidului extracelular care se echilibrează precoce, disponibil pentru influxul intravascular, în timp ce lichidul extracelular anatomic total poate fi normal. Deoarece în oricare din aceste modele nu există o pierdere externă măsurată a acestui volum al lichidului extracelular funcțional, s-a presupus că aceste modificări reprezintă o redistribuție internă a lichidului extracelular ca răspuns la șocul hemoragic (Fig.4-3).

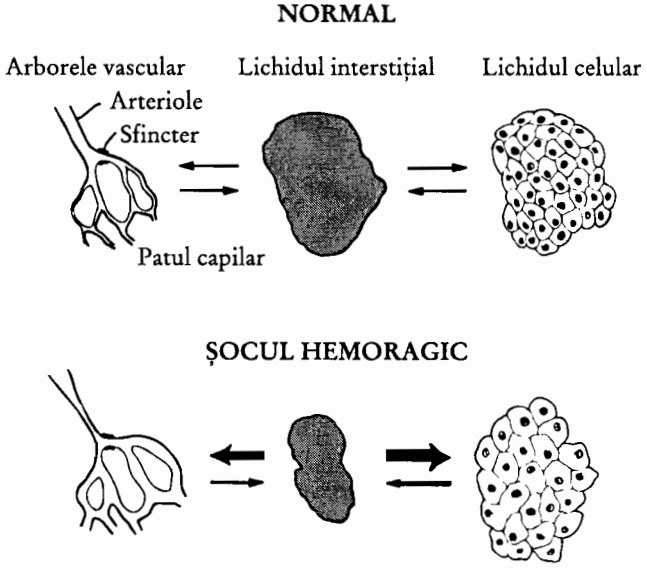


Fig.4-3. Răspunsul lichidului interstițial la șocul hemoragic.

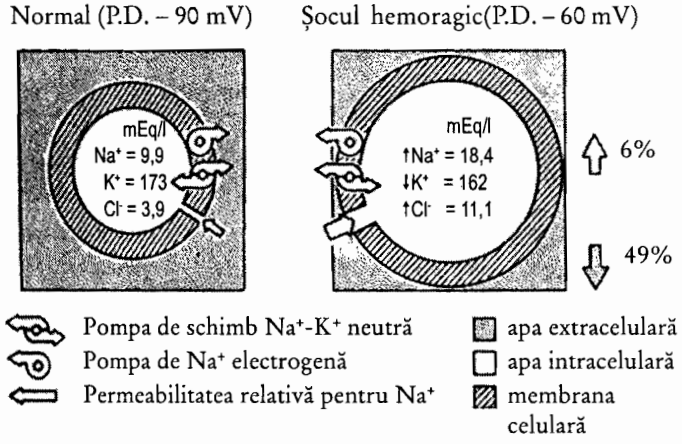


Fig.4-4. Mecanismele teoretice de transport responsabile de alterările diferenței de potențial (P.D.) și distribuției hidroelectrolitice în șocul hemoragic.

S-a demonstrat că reinfuzarea sângelui după șocul hemoragic restabilește deficitul măsurat al masei eritrocitelor și al volumului plasmatic, dar nu și deficitul volumului lichidului extracelular. Totuși, adiționarea unei soluții saline echilibrate sau a unei soluții care „mimează" lichidul extracelular, precum soluția Ringer lactat, la infuzarea sângelui pierdut determină revenirea volumelor lichidului extracelular la nivelurile control. Pe un model de șoc „ireversibil" mortalitatea a fost scăzută de la 80% la animalele cărora li s-a administrat numai sânge la 30% prin restabilirea volumului lichidului extracelular funcțional cu soluții saline echilibrate asociate reinfuzării sângelui pierdut.

Această pierdere de volum a lichidului extracelular funcțional în timpul șocului este în parte explicată de influxul transcapilar al lichidului interstițial în spațiul intravascular ca răspuns la presiunea capilară hidrostatică scăzută. Totuși, amploarea reumplerii intravasculare este inadecvată pentru a explica scăderea totală observată a lichidului extracelular. Deplasarea izotonă a apei și sodiului din interstițiu în masa celulară reprezintă cel mai probabil mecanism al scăderii suplimentare a volumului lichidului extracelular, iar deplasarea izotonă a apei și sodiului în celulele musculare a fost demonstrată în timpul șocului hemoragic (Fig.4-4).

11. O membrană celulară semipermeabilă funcționează prin mecanisme de transport active pentru a menține diferențele ionice dintre lichidul intracelular și cel extracelular. Rezultă o diferență de potențial membranar celular negativă, aceasta fiind importantă pentru homeostazia celulară și controlul volumelor și concentrațiilor compartimentelor lichidiene. Această diferență de potențial membranar transcelulară poate fi măsurată seriat in vivo utilizând ultramicroelectrozii Ling-Gerard. În țesutul muscular și hepatic, această diferență de potențial membranar servește ca indicator sigur al disfuncției celulare din timpul șocului hemoragic.

În timpul șocului hemoragic acut, profund diferența de potențial membranar transcelulară din mușchiul scheletic scade de la -90 la -60 mV. Această scădere a diferenței de potențial este specifică stării de șoc și independentă de statusul acido-bazic. Modificările diferenței de potențial membranar pe modelele de șoc hemoragic acut de la primate sunt reversibile, cu recuperare a diferenței normale după reechilibrarea lichidiană adecvată, incluzând repleția pierderilor din compartimentul lichidului extracelular (Fig.4-5).

Biopsiile musculare obținute concomitent cu determinările potențialului membranar transcelular permit măsurări ale apei și electroliților intracelulari. Aceste studii demonstrează corelația dintre diferența de potențial membranar modificată și edemul celular, marcat prin creșterea apei intracelulare, un influx de sodiu și clor extracelular și un eflux de potasiu intracelular. Se pare că există o mică modificare a activității sodiului intracelular, ceea ce indică faptul că sodiul suplimentar care difuzează în celulă în timpul disfuncției membranare este legat de sarcini electrice fixe sau compartimentalizat în organitele celulare.

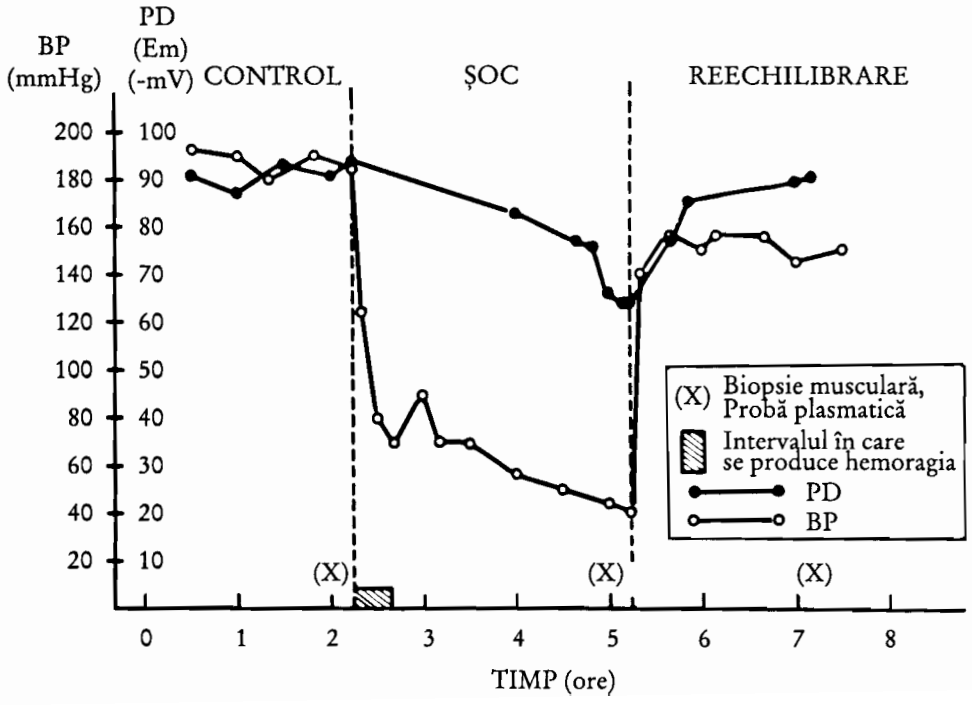


Fig.4-5. Modificările potențialului membranar (PD) și ale presiunii sanguine (BP) în timpul șocului hemoragic și după reechilibrare. (După: *Shires GT, Cunningham JN, Baker CRF: Alterations in cellular membrane function during hemorrhagic shock in primates. Ann Surg 176:288, 1972, cu permisiune*).

Producția scăzută de ATP împreună cu metabolismul anaerob determină o abilitate diminuată de a controla fluxul de sodiu și a fost propusă drept o cauză a disfuncției celulare în timpul șocului hemoragic. Totuși, nivelurile compușilor fosfat macroergici sunt menținute în ficat și mușchiul scheletic precoce în șocul hemoragic într-un moment în care alterările diferenței de potențial membranar au apărut deja. Disfuncția membranei celulare nu este prevenită prin administrarea unor astfel de fosfați macroergici precum ATP-$MgCl_2$. Scăderea concentrației ATP-ului intracelular pare a fi efectul disfuncției celulare, și nu cauza ei principală.

Alte posibile explicații ale disfuncției celulare din timpul șocului hemoragic sunt reprezentate de activitatea scăzută a pompei sodiu-potasiu responsabilă pentru menținerea diferenței de potențial membranar independent de conținutul în ATP sau de modificările permeabilității membranare. Aceste efecte ar putea să se producă prin acțiunile mediatorilor inflamatori generați ca răspuns la agresiune și hemoragie. Factorul alfa de necroză tumorală (TNF-α), o citokină produsă de macrofagele activate, este implicat în medierea alterărilor disfuncției membranei mușchiului scheletic și în consecințele hemodinamice ale sepsisului și poate juca un rol similar în șocul hemoragic. Au fost, de asemenea, implicați și alți factori, precum factorul activator al plachetelor, leucotrienele, tromboxanul A_2 și activarea complementului.

12. Oxidul nitric este un reglator puternic al tonusului bazal al vaselor sanguine. El este un radical liber ubiquitar produs ca rezultat al celor două forme – constitutivă și inductibilă – ale sintetazei oxidului nitric. Forma inductibilă (iNOS) este stimulată de endotoxină și citokinele proinflamatorii, precum interleukina-1 (IL-1) și factorul de necroză tumorală (TNF) în macrofage, celule Kupffer, mușchiul neted vascular și endoteliu. Probabil că oxidul nitric joacă roluri reglatorii vitale în sistemele cardiovascular, pulmonar, gastrointestinal, imun și nervos central.

Tulburările pulmonare în șoc

Reechilibrarea lichidiană reușită este însoțită de apariția disfuncției pulmonare la 1-2% dintre supraviețuitorii șocului. Aceasta apare la unii pacienți fără leziune pulmonară per se. Inițial cunoscut ca plămân de șoc, sindromul de detresă respiratorie al adultului a fost prima dată descris în 1967. Această tulburare, în prezent cunoscută sub denumirea de sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS), este caracterizată prin hipoxie (în pofida oxigenoterapiei), complianță pulmonară scăzută, infiltrate difuze sau parcelare pe radiografia toracică și edem pulmonar noncardiac.

Etiologie. Sistemul pulmonar prezintă un răspuns stereotip la agresiune. Adică, o varietate de agresiuni pot declanșa o cale comună finală, ce determină un complex de simptome cunoscut ca ARDS. Acestea includ leziune pulmonară directă, precum cea observată în aspirație, leziunea prin inhalație, contuzia pulmonară și înecul, și tulburări aparent neînrudite, cum ar fi transfuziile multiple și traumatismele, ca de exemplu, fracturile. Comune tuturor acestor tulburări este activarea mediatorilor inflamatori. Aceasta determină creșterea permeabilității microvascularizației și depozitarea ulterioară de lichid bogat în proteine

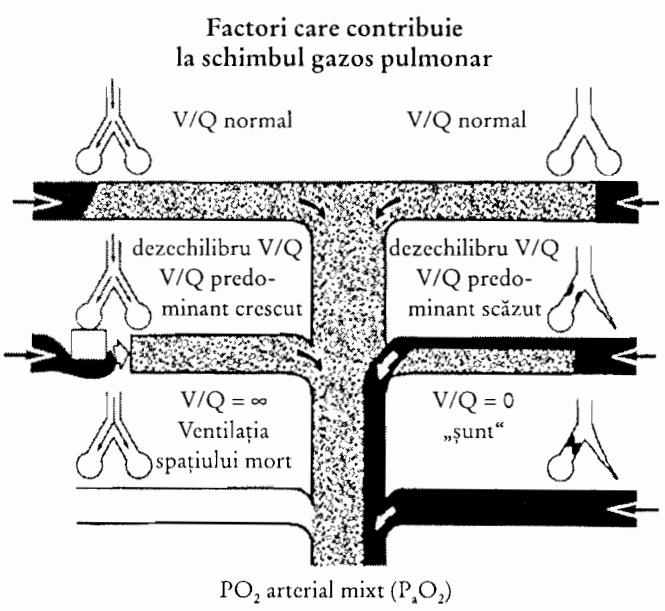


Fig.4-6. Reprezentarea schematică a anomaliilor raportului ventilație/perfuzie (V/Q).

la nivelul interfeței dintre epiteliul alveolar și endoteliul capilar pulmonar. Această perturbare determină relații anormale între ventilație și perfuzie și hipoxia ulterioară (Fig. 4-6).

Fenomenul edemului noncardiac apare ca rezultat al tulburărilor permeabilității microvascularizației pulmonare. În condiții normale, o cantitate mică de lichid iese din capilarele pulmonare și este îndepărtat din interstițiu de către limfaticele pulmonare (Fig.4-7). Fluxul este guvernat de forțele Starling descrise de ecuația:

$$Q = K_f (P_{mv} - P_t) - s(P_{mv} - P_t)$$

unde: Q = schimbul transcapilar
K_f = coeficientul de filtrare al apei
P_{mv} = presiunea capilară hidrostatică
P_t = presiunea interstițială tisulară
s = coeficientul osmotic de reflexie
P_{mv} = presiunea capilară coloid osmotică
P_t = presiunea coloid osmotică interstițială tisulară

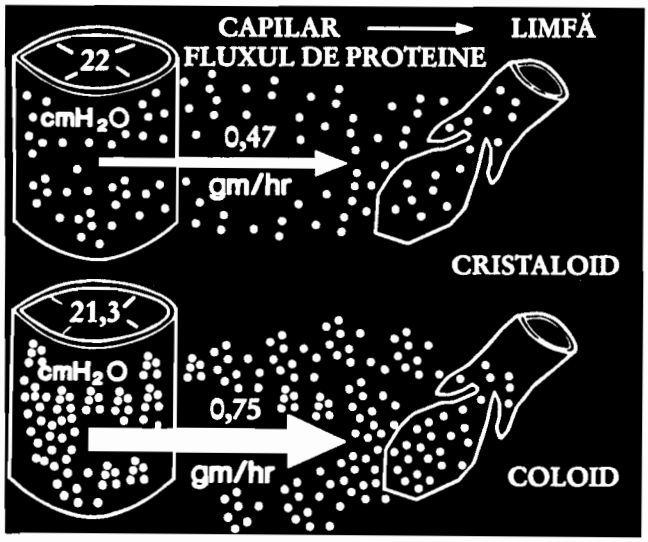


Fig.4-7. Modificat după Trunkey DM.

În stare patologică, interfața alveolo-capilară este perturbată și lichidul rezultat depășește clearance-ul limfatic pulmonar. Aceste anomalii au fost documentate ca apărând înainte de, sau fără, anomalii asociate pe radiografia toracică. Diureticele și restricția lichidiană nu au nici un impact asupra acestei fiziopatologii și nu sunt utile. De asemenea, administrarea de coloid nu s-a dovedit a scădea eficient apa pulmonară extravasculară, deoarece bariera normală este perturbată și este permeabilă față de moleculele mari precum albumina.

Insuficiența pulmonară asociată cu sepsisul a fost mult studiată și probabil că mecanisme similare sunt operaționale în alte condiții ce determină ARDS. Endotoxina sau lipopolizaharidele (LPS) au un efect direct asupra celulelor endoteliale pulmonare, crescând permeabilitatea celulară. Aceasta a fost observată pe modelele in vitro și in vivo. Alți mediatori activi includ complementul, eicosanoizii, factorul activator al plachetelor, leucotrienele și tromboxanul A_2.

Diagnostic. Diagnosticul de ARDS începe cu suspiciunea clinică și se bazează pe documentarea hipoxiei, radiografiei toracice anormale și a unei complianțe pulmonare măsurate scăzute. Sunt utilizate multiple scale pentru gradarea severității leziunii pulmonare, majoritatea acestora incluzând procentul de plămân anormal observat pe radiografie și valoarea presiunii pozitive la finele expirului (PEEP) necesară pentru a menține oxigenarea adecvată. Aceste scale au fost criticate datorită naturii subiective a gradării radiografiilor și a practicilor variate de a utiliza PEEP-ul.

Tratamentul ARDS-ului. Obiectivul terapeutic constă în menținerea oxigenării tisulare. Oxigenul suplimentar este furnizat pentru a menține P_aO_2 de 65 mmHg sau mai mult. Concentrația hemoglobinei va fi menținută la 12 g/dl sau mai mare, cu tamponarea pH-ului pentru a permite transportul optim al oxigenului. Un cateter în artera pulmonară este de dorit pentru a monitoriza volumele centrale și saturațiile venoase mixte. Supraîncărcarea lichidiană sau deficitul de reechilibrare pot afecta în sens nefavorabil pacientul cu ARDS. Tratamentul pulmonar standard include utilizarea unui aparat de ventilație în volum într-un mod mandatat cu volum curent și frecvență setate pentru a permite schimbul adecvat al dioxidului de carbon. De obicei, acesta poate fi realizat cu frecvențe de 10-12 respirații/minut și volume curente de 10-12 ml/kg de greutate uscată. PEEP este început la 5 cmH_2O pentru a aproxima presiunea glotică. Sedarea și curarizarea pot fi necesare. PEEP este utilizat cu scopul de a menține concentrația inspiratorie a oxigenului la niveluri nontoxice (50% sau mai puțin) ale oxigenului. În tratamentul pacientului cu ARDS, ventilatorul este setat la 100% oxigen și este identificat nivelul optim de PEEP. Acest nivel este descoperit prin creșterea progresivă a PEEP cu câte 2,5 cmH_2O, lăsând cel puțin 30 minute pentru echilibrare și măsurând gazele sanguine arteriale și venoase mixte, presiunea capilară pulmonară blocată și debitul cardiac. PEEP este crescut până la 20 cmH_2O și sunt identificate setările optime (oxigenare maximă fără compromiterea debitului cardiac). Apoi PEEP este setat la acest nivel și oxigenul este scăzut progresiv pentru a menține un P_aO_2 de 65 mmHg, obiectivul fiind o concentrație inspiratorie a oxigenului de 50% sau mai puțin. Apoi PEEP poate fi scăzut dacă oxigenarea este menținută, scăzând progresiv câte 2,5 cmH_2O la fiecare 12h.

Riscurile potențiale ale PEEP sunt exacerbate de hipovolemie. Încărcarea volemică pentru a asigura presiuni de umplere adecvate înainte de aplicarea PEEP-ului este benefică în interpretarea modificărilor presiunii blocate și a debitului cardiac care pot apare după utilizarea PEEP-ului. Presiunea intratoracică crescută și întoarcerea venoasă scăzută pot determina scăderea debitului cardiac. Scăderea PEEP-ului este necesară dacă debitul cardiac devine compromis. Determinările presiunii blocate pot fi corectate la pacientul cu plămâni noncomplianți prin scăderea unei pătrimi din PEEP-ul aplicat din presiunea blocată măsurată.

Pneumotoraxul se poate produce la presiuni mari (> 20 cmH_2O) și poate fi catastrofal. Presiunile maxime din căile aeriene vor fi atent monitorizate. Pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică caracterizată prin creșteri preexistente ale capacității reziduale funcționale pot să nu beneficieze de tratamentul cu PEEP.

Studiile aplicării precoce ale PEEP-ului la pacienții cu risc crescut de ARDS nu au demonstrat vreun beneficiu privind mortalitatea globală sau complicațiile. Evoluția ARDS-ului a fost relativ neafectată în studiile medicamentelor antiinflamatoare precum ibuprofenul și în studiile sepsisului ce au utilizat tratamentul cu anticitokine (antagonist al receptorului interleukinei-1, anticorpi monoclonali față de TNF).

TRATAMENTUL ŞOCULUI

Şocul hipovolemic

Îngrijirea inițială a pacientului agresat va urmări protocoalele procedeelor avansate de susținere a vieții în traumatism ale American College of Surgeons Committee on Trauma. La un pacient care a suferit un traumatism pot să acționeze mai mulți factori cauzali. După ce a fost pus diagnosticul de șoc și a fost început tratamentul de susținere, poate fi realizată o cercetare atentă a factorului sau factorilor cauzal(i). Deficitele apei și electroliților totali ai organismului sunt de obicei subtile, iar corecția necesită tratament specific cu soluții cristaloide. Scăderile volumului lichidului extracelular (plasmă și lichide interstițiale) ca rezultat al arsurilor, peritonitei și unor forme de leziuni prin zdrobire sunt mai ușor de recunoscut. Tratamentul specific va fi început cu soluții electrolitice; ocazional, sunt necesare și plasmă sau unele surse de proteine. Hemoragia externă va fi corectată imediat cu tratament lichidian adecvat.

Reechilibrarea lichidiană

Compoziția lichidelor de reechilibrare. ***Soluția Ringer lactat.*** Soluția Ringer lactat este soluția salină echilibrată (cristaloid) cea mai larg răspândită și cea mai frecvent utilizată pentru reechilibrarea lichidiană în timpul șocului. Ea este sigură și necostisitoare și se echilibrează rapid cu compartimentul extracelular, restabilind deficitul de lichid extracelular asociat hemoragiei. Preocuparea potrivit căreia conținutul în lactat al soluției Ringer ar putea agrava acidoza lactică coexistentă cu șocul hemoragic este nejustificată. Studiile pe modelele animale și pe ființele umane demonstrează faptul că utilizarea soluției Ringer lactat pe lângă repleția cu sânge determină restabilirea mai rapidă a lactatului seric și a pH-ului la nivelele normale decât o face numai repleția cu sânge. Lactatul este rapid transformat în bicarbonat în ficat.

Datorită echilibrării rapide a soluțiilor saline echilibrate în spațiul extracelular, volume mai mari pot fi necesare pentru reechilibrarea adecvată, ceea ce determină scăderea presiunii oncotice intravasculare. Deși nu a fost documentată creșterea morbidității sau mortalității secundar utilizării corecte a

soluțiilor saline echilibrate, s-a speculat că pierderea unor volume mari de soluție salină echilibrată în spațiul interstițial în timpul reechilibrării poate contribui ulterior la disfuncția postresuscitare a organelor, în special edemul pulmonar și insuficiența respiratorie. Aceste posibile efecte nefavorabile ale soluției saline echilibrate par a fi compensate de către circulația limfatică activă care se opune supraîncărcării lichidiene și ajută la menținerea gradientelor oncotice normale dintre spațiile intravascular și interstițial.

Soluțiile coloide. Utilizarea substanțelor coloidale care tind să rămână intravascular continuă să fie recomandată de către unii, în locul soluției saline echilibrate, pentru reechilibrare. Administrarea preparatelor lichide care conțin substanțe coloidale, cum ar fi albumina, crește presiunea coloidală intravasculară, ducând la influxul intravascular al lichidului interstițial. Deoarece, rezumativ vorbind, soluțiile coloide rămân în spațiul intravascular, un volum total mai mic de lichid de reechilibrare este necesar pentru a obține stabilitatea hemodinamică decât atunci când sunt utilizate soluții cristaloide; s-a emis teoria că acest lucru servește la prevenirea supraîncărcării lichidiene postreechilibrare. Totuși, soluțiile coloide sunt mai scumpe, se pot lega și scădea fracția ionizată a calciului seric, scad nivelele circulante ale imunoglobulinelor, scad reacția imună la toxoidul tetanic și scad producția endogenă de albumină. Mai important, utilizarea soluțiilor care conțin coloide ca tratament de reechilibrare în timpul șocului hemoragic compromite suplimentar deficitul volumului lichidului extracelular, mai curând decât să-l restabilească. Acest lucru a fost confirmat într-un studiu al lui Greenhalgh și colegii, în care nivelurile serice ale albuminei au fost menținute prin administrarea exogenă de albumină la copiii cu arsuri. Nu s-au demonstrat diferențe în ceea ce privește reechilibrarea, necesarul lichidian de menținere, complicațiile ulterioare, durata spitalizării sau mortalitatea.

Numeroase studii experimentale și clinice au examinat controversa privind superioritatea reechilibrării cu cristaloide față de cea cu coloide. Moss și asociații au demonstrat că, în cazul hemoragiei potențial letale, reechilibrarea adecvată a primatelor cu soluție salină echilibrată sau soluție salină echilibrată plus 5% albumină a determinat restabilirea parametrilor circulatori și a perfuziei către normal. Deși volumul de soluție salină echilibrată necesar a fost de trei ori mai mare decât cel de soluție coloidă, nu au fost observate diferențe măsurabile între cele 2 grupuri în ceea ce privește complianța pulmonară sau conținutul în apă al plămânilor postreechilibrare.

Într-un alt studiu, primatele au fost supuse plasmaferezei suficient pentru a scădea semnificativ presiunea oncotică serică, similar cu situația ce apare după reechilibrarea cu cristaloide. Zarins și colaboratorii au demonstrat că apa pulmonară extravasculară, complianța pulmonară, oxigenarea și fracția șuntului nu s-au modificat. Acest lucru a fost adevărat atunci când presiunea capilară pulmonară blocată nu a fost crescută. De asemenea, Holcroft și colegii au raportat că edemul pulmonar după reechilibrarea din șocul hemoragic cu soluție salină echilibrată ar fi putut fi produs numai de către creșterile susținute ale presiunii din artera pulmonară. Guyton și Lindsey au descoperit că, singură, scăderea presiunii coloid oncotice intravasculare nu determină edem pulmonar la câini, ci diminuează nivelul presiunii atriale stângi necesar pentru a produce disfuncția pulmonară. Pe un model similar cu cel al lui Zarins, Demling și asociații au demonstrat suplimentar o creștere marcată a fluxului limfatic pulmonar fără dezvoltarea edemului pulmonar care aparent compensează gradientul alterat al presiunii oncotice.

Într-un studiu clinic, Horovitz și Shires au raportat o incidență a disfuncției pulmonare de 2,1% la 978 pacienți supuși intervențiilor chirurgicale după traumatisme severe, în pofida administrării unor volume mari de cristaloide. Carey nu a raportat nici un semn de edem pulmonar acut la 56 de pacienți răniți în Vietnam, în pofida unui volum mediu de reechilibrare de 12 l de soluție salină echilibrată.

Deoarece este bine stabilit faptul că stabilizarea parametrilor hemodinamici după șocul hemoragic necesită un volum mai mare de soluții cristaloide decât de coloide, studiile clinice prospective semnificative care compară cristaloidele cu coloidele impun faptul că reechilibrarea se realizează până la puncte finale egale și nu până la volume egale. Utilizând aceste protocoale, Virgilio și colegii nu au descoperit diferențe în ceea ce privește funcția pulmonară sau fracția șuntului la 29 de pacienți supuși chirurgiei aortice și reechilibrați aleator, unii cu soluție salină echilibrată, alții cu soluție coloidă. În plus, Shires III și colaboratorii nu au descoperit diferențe în ceea ce privește apa pulmonară extravasculară nici imediat după operație, nici după 24-48h la 19 pacienți supuși chirurgiei aortice și reechilibrați aleator, unii cu soluție salină echilibrată, alții cu coloide, în pofida unei presiuni oncotice intravasculare mult mai mici în grupul pacienților reechilibrați cu soluție salină echilibrată (Fig.4-8).

Lowe și asociații nu au descoperit diferențe în ceea ce privește ratele de supraviețuire, incidența insuficienței pulmonare sau disfuncția pulmonară postoperatorie, la pacienții traumatizați stabili și instabili supuși laparatomiei, care au fost reechilibrați cu soluție salină echilibrată sau cu soluție coloidă. Lucas a descoperit că utilizarea coloidelor nu numai că prelungește

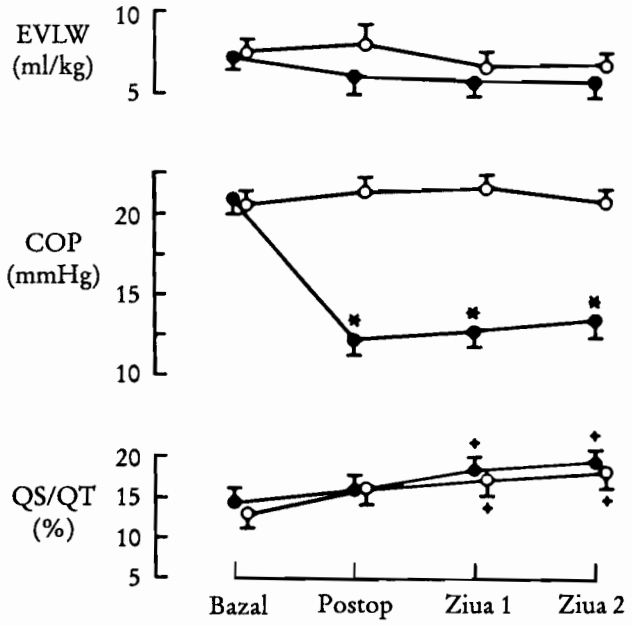


Fig.4-8. Comparația între apa pulmonară extravasculară (EVLW), presiunea coloid oncotică (COP) și fracția șuntului intrapulmonar (QS/QT). Cercurile pline = grupul cu soluție Ringer lactat; cercurile goale = grupul cu fracție plasmatică a proteinelor (După: *Shires GT III, Peitzman AB, et al: Response of extravascular lung water to intraoperative fluids. Ann Surg 197:515, 1983, cu permisiune*).

faza de reechilibrare, dar de asemenea întârzie diureza postreechilibrare, probabil prin insuficienta corectare a deficitului volumului interstițial. Mai mult, incidența hipertensiunii postreechilibrare a fost mai mare la pacienții care au primit albumină, ceea ce sugerează că funcția renală poate fi cel mai bine protejată în timpul reechilibrării din șoc prin repleția rapidă a deficitelor lichidului intravascular și extracelular total. O metaanaliză a reechilibrării lichidiene cu coloide față de cristaloide, care a inclus multe din studiile citate aici, a concluzionat că, la ființele umane, cristaloidele sunt superioare coloidelor pentru reechilibrarea după traumatism, mortalitatea scăzând cu 12% după perfuzarea de cristaloide.

De aceea, nu există nici o dovadă clinică că reechilibrarea adecvată cu soluție salină echilibrată este asociată cu vreun efect nociv asupra funcției pulmonare, atunci când ea este ghidată după parametrii hemodinamici. Nu poate fi demonstrat nici un efect protector al soluțiilor coloide asupra funcției pulmonare postreechilibrare, chiar dacă soluțiile coloide produc o expansiune intravasculară tranzitorie mai mare pe unitatea de volum dată comparativ cu soluțiile cristaloide. Deoarece expansiunea volemică cu coloide se produce într-o oarecare măsură prin compromiterea suplimentară a volumului lichidului extracelular, funcția renală în timpul șocului poate fi cel mai bine conservată prin reechilibrarea cu cristaloide.

Soluțiile saline hipertone. Studiile clinice și experimentale au demonstrat că un volum mic de soluție salină hipertonă poate reprezenta o soluție de reechilibrare inițială eficientă. Reechilibrarea cu soluție salină hipertonă determină o încărcare cu apă mai mică decât reechilibrarea echivalentă cu soluții saline echilibrate. Totuși, pacienții reechilibrați cu soluție salină hipertonă necesită monitorizare mai atentă a electroliților pentru a preveni hipernatremia și coma hiperosmolară. Studiile recente pe pacienți au arătat că, deși presiunea sanguină poate fi crescută mai rapid în primele câteva minute după șoc și reechilibrare, nu s-au produs modificări ale ratelor de supraviețuire. Având în vedere necesitatea monitorizării electroliților și absența definirii volumelor adecvate pentru perfuzare, nu au fost stabilite beneficiile pe termen lung. În studiile pe animale care au prezentat o deteriorare a funcției celulare s-a constatat o mortalitate mai mare la 24h după reechilibrarea cu soluție salină hipertonă/dextran.

Hetastarch. Hidroxietil starch (hetastarch) este un coloid artificial derivat din amilopectină, având proprietăți coloidale similare celor ale albuminei. El este mai ieftin decât albumina și, datorită greutății lui moleculare mai mari și a necesității de degradare enzimatică, are un timp de înjumătățire plasmatică mai lung decât albumina. Ca și în cazul celorlalte soluții coloidale, hetastarch-ul restabilește volumul intravascular cu prețul compromiterii suplimentare a spațiului interstițial deja compromis atunci când este utilizat pentru reechilibrare în timpul șocului. De asemenea, reechilibrarea cu hetastarch poate fi dificil de controlat, deoarece echilibrarea lentă a acestor molecule mari poate duce la fluctuații rapide ale presiunii venoase centrale. La pacienții reechilibrați cu hetastarch au fost observate coagulopatii ușoare și tranzitorii și a fost postulat un rol în deprimarea sistemului reticuloendotelial.

Dextranul. Dextranul, în soluții de 40 KD și 70 KD, a fost, de asemenea, utilizat ca un plasma expander. Deși dextranul prezintă un timp de înjumătățire mai scurt decât hetastarch-ul, el aproximează, de asemenea, activitatea coloidală a albuminei atunci când este administrat prin perfuzie intravenoasă. Studiile clinice nu au demonstrat nici o diferență în ceea ce privește ratele disfuncției organice sau mortalității atunci când reechilibrarea cu dextran este comparată cu cea cu soluții saline echilibrate. Totuși, utilizarea dextranului este asociată cu un risc mai mare de anafilaxie decât hetastarch-ul sau albumina și a produs defecte de coagulare și deprimarea imunoglobulinelor.

Substituenții sângelui. Crizele periodice de produși de sânge și riscurile infecțioase asociate transfuziilor au alimentat căutarea unui substituent artificial eficient al sângelui. Primele studii care au utilizat hemoglobină liberă obținută din sânge expirat au condus la reacții alergice, insuficiență renală, coagulopatii și disfuncție imună secundară reacției față de elementele restante ale stromei eritrocitare. Purificarea ulterioară a hemoglobinei fără stromă (SFH) a eliminat aceste efecte adverse, dar au rămas problemele legate de utilizarea SFH pentru reechilibrare. SFH prezintă o afinitate anormal de mare pentru oxigen, un timp de înjumătățire plasmatic scurt și este disponibilă numai din surse umane. Deși legarea de alte molecule sau încorporarea în lipozomi poate scădea afinitatea pentru oxigen și poate îmbunătăți timpul de retenție în plasmă, SFH nu va deveni probabil un substituent practic pentru sânge, decât atunci când va deveni disponibilă o sursă donatoare artificială sau animală. SFH bovină pare a fi o abordare utilă pentru tratamentul hemoragiei (Fig.4-9).

Compușii perfluorochimici prezintă capacități extrem de crescute de a dizolva gaze, în special oxigen și CO_2, dar necesită emulsificare pentru a fi hidrosolubili. Perfluorodecalinul (Fluorosol-DA) conține, de asemenea, electroliți, bicarbonat și amidon pentru a obține echilibrul osmotic și al pH-ului cu plasma. Capacitatea de transport a oxigenului a acestei emulsii este mai mică decât cea a hemoglobinei și, astfel, utilizarea ei necesită concentrații mai mari de oxigen inspirat (Fig.4-10). Fluorosol-DA a fost mult utilizat în Japonia, iar în studiile clinice s-a dovedit un substituent eficient al hemoglobinei. Efectele adverse posibile includ edemul pulmonar acut, activarea complementului și a cascadei coagulării, insuficiența respiratorie acută și deprimarea sistemului reticuloendotelial. El este scump și necesită depozitare specială pentru a preveni gelatinizarea.

Volumele adecvate pentru reechilibrare. Modelele de „hemoragie controlată" implică instrumentarea animalelor și extragerea de sânge până la diferite puncte finale pentru a simula șocul. Multe dintre aceste experimente au fost criticate pentru eșecul lor de a reproduce condițiile clinice. În modelele de hemoragie necontrolată, sunt create leziuni vasculare pentru a permite hemoragia liberă. Un „model hibrid" de hemoragie controlată și necontrolată a fost creat de către Stern și asociații. Porcii au fost subiecții hemoragiei controlate prin extragerea rapidă de sânge pe un cateter femural până la un nivel semnificativ de șoc (30 mmHg) în decursul a 30 minute, îndepărtând în medie 40 ml/kg. Ulterior, hemoragia necontrolată a fost indusă prin crearea unei rupturi la nivelul aortei. Volume de reechilibrare de 55,8 ml/kg și 90 ml/kg de soluție salină au fost utilizate într-o perioadă scurtă de timp, după care a fost reinfuzat sângele pierdut. Acestea au fost volumele necesare pentru a încerca să se obțină o presiune arterială medie preselectată (MAP). Volumele mari utilizate în aceste experimente sunt în mare echivalente cu 6,3 l la o ființă umană de 70 kg. În pofida administrării agresive de lichide și sânge, MAP țintă nu a fost niciodată atinsă în studiul lui Stern. S-ar putea spune că cele două agresiuni induse în acest model porcin sunt prea severe, că modelul nu este relevant clinic și că volumele utilizate pentru reechilibrare au fost excesive. Totuși, reechilibrarea lichidiană cu diferite volume este asociată cu o

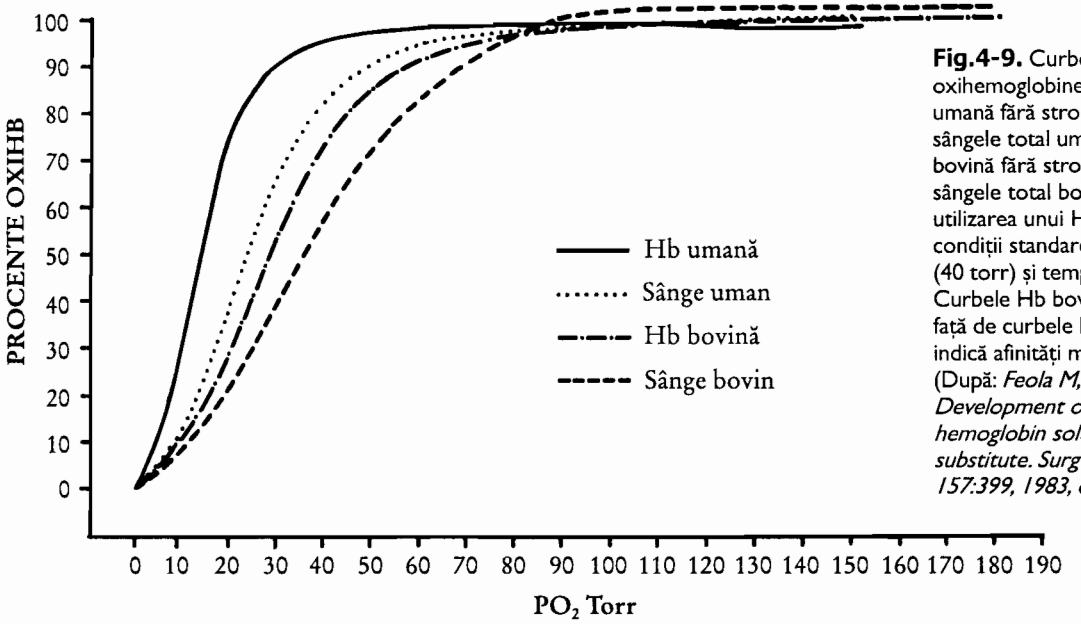


Fig.4-9. Curbele de disociere a oxihemoglobinei pentru hemoglobina umană fără stromă (Hb umană), sângele total uman, hemoglobina bovină fără stromă (Hb bovină) și sângele total bovin, obținute prin utilizarea unui Hemo-0 Scan în condiții standard de pH (7,40), P_{CO_2} (40 torr) și temperatură (37°C). Curbele Hb bovină se află la dreapta față de curbele Hb umană, ceea ce indică afinități mai mici pentru oxigen. (După: *Feola M, Gonzalez H, et al: Development of a bovine stroma-free hemoglobin solution as a blood substitute. Surg Gynecol Obstet 157:399, 1983, cu permisiune*).

mortalitate mai mică decât atunci când nu se realizează nici o reechilibrare (Fig.4-11). În studiul lui Stern, rata de supraviețuire a scăzut rapid la animalele care au primit un volum mare într-un interval scurt de timp într-o încercare de a restabili o MAP de 80 mmHg. Deși s-a observat o creștere semnificativă a hemoragiei la un grup din studiul lui Stern, grup reechilibrat cu volume mari (90 ml/kg), mecanismul decesului nu a fost studiat. În studiul lui Soucy, hemoragia necontrolată tratată cu un volum moderat (40 ml/kg) de soluție salină izotonă a fost asociată cu timpi de supraviețuire crescuți și mortalitate scăzută.

Studiile actuale pe animale neanesteziate arată faptul că reechilibrarea precoce a șocului hemoragia cu un volum moderat de soluție izotonă este superioară reechilibrării tardive cu soluții izotone sau hipertone. Repleția volemică pare să determine o relaxare reflexă mediată central a paturilor vasculare periferice și perfuzie crescută cu o creștere asociată mică sau absentă a presiunii arteriale medii. Existența în șoc a acestui „punct fix" postulat al presiunii sanguine mici autoreglate ar putea explica rezultatele slabe ale studiilor descrise mai sus în care obiectivul reechilibrării a constat în obținerea unei presiuni sanguine „normale" predeterminate.

Momentul reechilibrării. În prima parte a secolului XX Cannon a afirmat: „Este posibil ca hemoragia din cazul șocului să nu se fi produs până la un grad marcat, deoarece presiunea sanguină a fost mică și fluxul prea scăzut pentru a depăși obstacolul reprezentat de un cheag". Totuși, Cannon a mai afirmat: „Presiunea sanguină mică din șoc a fost contracarată prin injectarea de sare normală sau hipertonă". Experiența acumulată în tratamentul soldaților în timpul războaielor din Coreea și Vietnam a stabilit că reechilibrarea precoce a fost asociată cu o incidență mai mică a insuficienței renale și cu creșterea supraviețuirii (vezi Tabelul 4-1).

Protocoalele clinice actuale pentru reechilibrarea din șocul hemoragic se bazează pe numeroase studii din cadrul unor științe clinice și fundamentale. Practica administrării

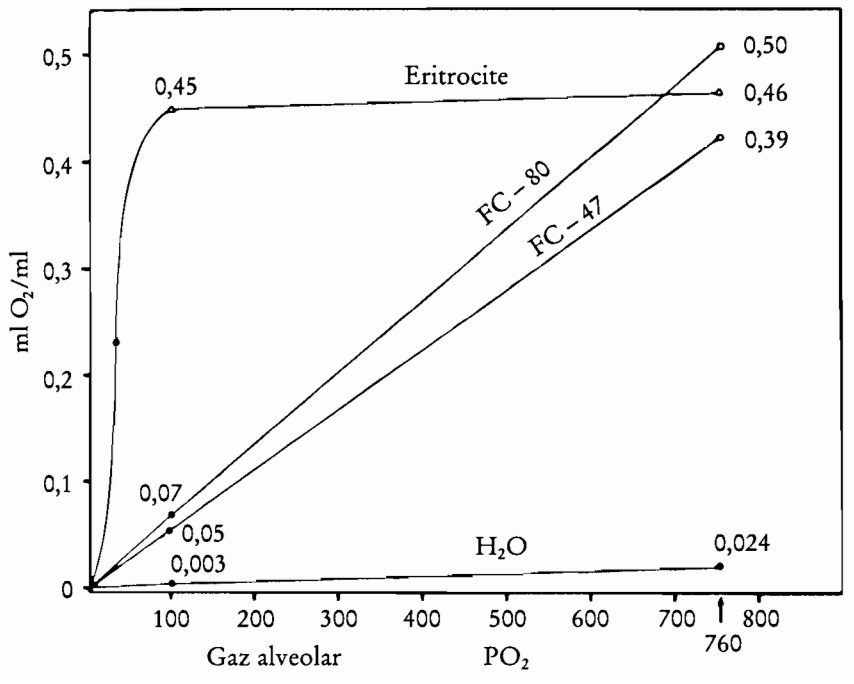


Fig.4-10. Conținutul în O_2 al concentratului eritrocitar uman, al compușilor perfluoro FC-80 și FC-47 și al apei la 37°C în funcție de tensiunea oxigenului (P_{O_2}). Deși FC-80 transportă mai mult oxigen decât eritrocitele la P_{O_2}=760 mmHg, atunci când este echilibrat cu gazul alveolar (P_{O_2}=100 mmHg) FC-80 conține numai aproximativ 15% oxigen față de același volum de eritrocite. (După: *Sloviter HA: Perfluoro compounds as artificial erythrocytes. Fed Proc 34:1484, 1975, cu permisiune*).

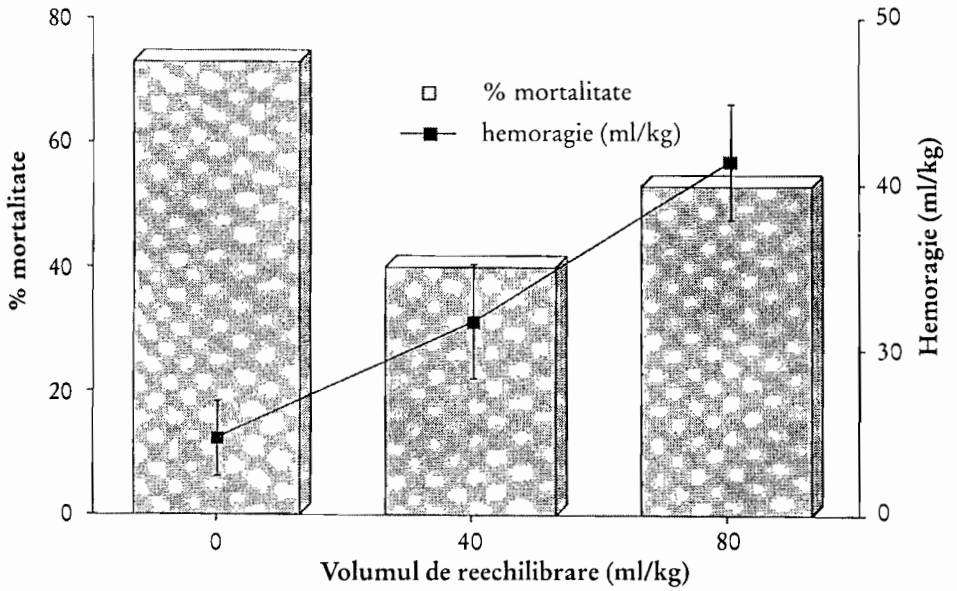


Fig.4-11. Scăderea ratelor mortalității după reechilibrarea cu soluție salină izotonă (grupul B, 40 ml/kg, și grupul C, 80 ml/kg de greutate corporală) comparativ cu creșterea concomitentă a hemoragiei totale. (După: *Soucy DM, Sindlinger JF, et al: The effects of isotonic saline volume resuscitation in uncontrolled hemorrhage. Surg Gynecol Obstet 177:545, 1993, cu permisiune*).

precoce a lichidelor victimelor șocului hemoragic a constituit metoda dominantă de tratament timp de douăzeci de ani, dar această metodă a fost contestată.

Studiile animale ale „reechilibrării tardive" pe șobolani după hemoragie necontrolată au arătat faptul că nu a existat nici un efect benefic al reechilibrării volemice. Pe un model porcin, Brutting și colegii au arătat că reechilibrarea precoce a fost asociată cu mortalitate mai mare comparativ cu animalele cu „reechilibrare tardivă", care *nu* au fost reechilibrate. Această „reechilibrare precoce" a necesitat administrarea întregului volum de reechilibrare în 6 minute, ea fiind începută la 4 minute după ruptura aortei. Aceasta a determinat reducerea formării cheagului probabil datorită diluției extrem de rapide a factorilor de coagulare și a determinat un volum al hemoragiei de trei ori mai mare comparativ cu cel din cazul grupurilor control fără lichide. Studiul lui Brutting vine în contradicție cu cel al lui Gross și asociații, în care reechilibrarea tardivă a hemoragiei necontrolate a fost asociată cu mortalitate crescută comparativ cu animalele care nu au fost reechilibrate.

Un amestec de droperidol-ketamină (DK) a fost utilizat pentru anestezie de către mulți cercetători. Pentru a examina mecanismul responsabil pentru aceste creșteri ale mortalității asociate cu reechilibrarea, Bilyskyj și colaboratorii au demonstrat că anestezia cu DK a fost asociată cu creșterea hemoragiei și mortalității. S-a considerat că rezultatele proaste s-au datorate efectelor vasodilatatoare ale medicamentelor anestezice. În același studiu s-a constatat că pentobarbitalul, care nu determină vasodilatație, nu a fost asociat cu hemoragie excesivă. Acest efect al anesteziei a fost confirmat într-un studiu pe șobolani observați după administrarea unei anestezii cu pentobarbital.

Anestezia cu DK a fost asociată cu continuarea hemoragiei și mortalitate crescută, dar spre deosebire de câteva studii anterioare, toate animalele reechilibrate în studiul lui Shires au evoluat mai bine, indiferent de anestezicul utilizat (Fig. 4-12).

Două studii clinice vaste au fost realizate pentru a testa filozofia „golește și umple", întârziind reechilibrarea până când pacientul ajunge în spital. În ambele studii, reechilibrarea tardivă nu a fost asociată cu scăderea supraviețuirii. Grupurile cu reechilibrare tardivă nu au evoluat mai bine decât grupurile cu reechilibrare precoce. În plus, aceste studii au fost realizate pe pacienți selectați dintr-un mediu urban cu timp relativ scurt prespitalizare; de aceea, „întârzierea" a fost de numai aproximativ 30 minute. De obicei, ne putem baza pe faptul că serviciile medicale de urgență urbane moderne asigură transportul până la un centru de traumatologie de Nivel I sau II în 30 minute. Ar trebui notat că în ambele studii clinice nu au existat rețineri la administrarea de lichide. Studiul lui Kaweski a constat într-o analiză retrospectivă a informațiilor obținute de la pacienții traumatizați. Pacienții care au fost mai puțin sever agresați au primit mai puține lichide. În studiul lui Mattox, grupul cu „reechilibrare tardivă" a primit 771±1228 ml de lichide preoperator și li s-au administrat cantități comparabile de cristaloide și sânge în sala de operație. În nici un studiu în care pacienților li s-au administrat lichide, rezultatele nu au fost mai proaste.

Bickell și colegii au raportat un studiu clinic randomizat asupra efectului perfuzării preoperatorii de lichide izotone în traumatismele penetrante ale trunchiului. Studiul prezintă câteva probleme metodologice, printre care includerea pacienților reechilibrați împreună cu pacienții nereechilibrați înainte de analiza statistică, împiedicând validarea rezultatelor. În analiza datelor cu metode statistice adecvate nu s-a descoperit nici o diferență în ceea ce privește presiunea sanguină la internare, incidența complicațiilor, durata spitalizării sau supraviețuirea.

Tratament adjuvant

Vasopresoarele. Statusul clinic al șocului hemoragic este definit prin prezența perfuziei tisulare inadecvate determinate de hipovolemie. Tratamentul cu vasopresoare în timpul șocului poate crește presiunea sanguină, dar cu prețul unei creșteri suplimentare a rezistenței periferice și diminuării perfuziei tisulare. De asemenea, tratamentul vasopresor poate agrava deficitul de volum al plasmei asociat hemoragiei, iar utilizarea acestor agenți în locul reechilibrării lichidiene adecvate nu este recomandată.

Adenozin trifosfatul (ATP). Demonstrarea de către unii cercetători a nivelelor scăzute ale fosfaților macroergici în timpul șocului hemoragic, precum și a unei rate scăzute de transformare a adenozin difosfatului (ADP) în ATP, a condus la un interes în repleția ATP ca tratament adjuvant al șocului

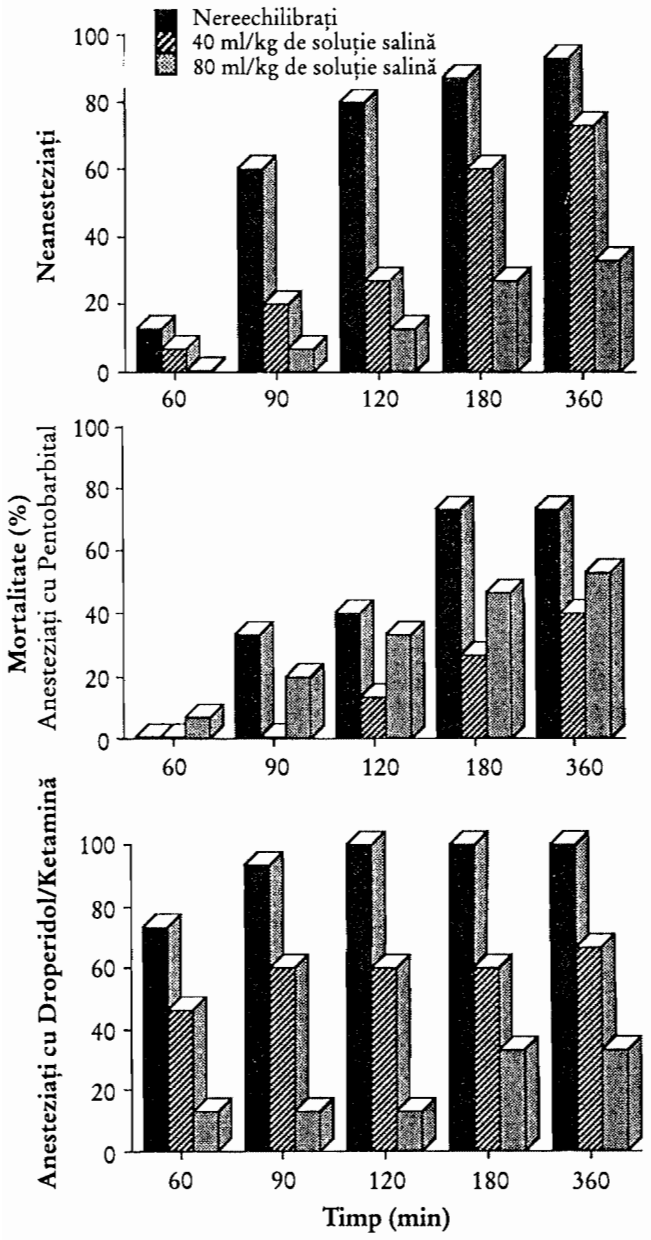


Fig.4-12. Mortalitatea, în minute, după hemoragie în cazul diferitelor anestezice și al diferitelor rate de reechilibrare cu soluție salină. (După: *Soucy DM, Sindlinger JF, et al: Isotonic saline resuscitation in uncontrolled hemorrhage under various anesthetic conditions. Ann Surg 222:87, 1995, cu permisiune*).

hemoragic. Pe modelele experimentale s-a descoperit că ATP-$MgCl_2$ îmbunătățește ratele de supraviețuire în șocul potențial letal atunci când este combinat cu reechilibrarea lichidiană adecvată. Totuși, deoarece ATP este rapid degradat în plasmă și țesuturi și nu poate traversa membranele celulare intacte datorită sarcinii sale electrice, este puțin probabil ca îmbunătățirea supraviețuirii să fie rezultatul unei refaceri a conținutului celular de ATP. Îmbunătățirile pot fi determinate de contracararea hipoperfuziei secundar efectelor vasodilatatoare locale, degradării și furnizării de precursori ai fosfatului, care pot traversa membrana celulară, sau blocării preluării celulare a calciului. Infuzarea de ATP-$MgCl_2$ poate determina instabilitate hemodinamică marcată la pacientul hipovolemic, ceea ce limitează utilizarea ei în tratamentul clinic al șocului hemoragic.

Poziționarea. Majoritatea cursurilor de prim ajutor ne învață că pacientul în șoc trebuie plasat într-o poziție cu capul în jos. Este adevărat că unele forme de șoc, în special șocul neurogen, răspund la poziția cu capul în jos, dar efectul poziției asupra circulației cerebrale, atunci când ne confruntăm cu hipovolemie reală, nu a fost definit. Pacientul cu politraumatism prezintă deseori leziuni ale abdomenului și toracelui, astfel încât utilizarea de rutină a poziției Trendelenburg sau cu capul în jos poate interfera cu schimburile respiratorii mult mai mult decât atunci când pacientul este lăsat în decubit dorsal. Efectul benefic al poziției cu capul în jos este probabil rezultatul autotransfuziei tranzitorii a sângelui acumulat în partea venoasă sau de capacitanță a circulației periferice. Acest efect benefic poate fi obținut ușor prin ridicarea ambelor membre inferioare în timp ce menținem capul, trunchiul și brațele în poziția de decubit dorsal. Aceasta este poziția preferată în cazul tratamentului șocului hipovolemic.

Costumul MAST. A existat un entuziasm pentru folosirea pe câmpul de luptă a pantalonilor militari antișoc, așa-numitul costum MAST. Atunci când este aplicat pe extremități cu presiuni modeste, costumul funcționează foarte bine ca o atelă și poate controla unele hemoragii venoase. Atunci când este aplicat la presiuni mari, creșterea rezultată a rezistenței periferice totale poate crește presiunea sistemică, în timp ce scade debitul cardiac și perfuzia periferică. În plus, umflarea pernelor abdominale poate comprima vena cavă inferioară, împiedicând întoarcerea venoasă spre cord prin creșterea suplimentară a rezistenței venoase. Au apărut mai multe rapoarte de leziuni de reperfuzie în cazul sindroamelor de compartiment la nivelul membrelor nelezate. Dispozitivul MAST poate avea valoare atunci când este utilizat strict ca un dispozitiv de temporizare sau, ocazional, ca tratament specific al fracturilor pelvine hemoragice. Utilizarea sa nu trebuie să întârzie repleția imediată a volumului intravascular și extravascular prin tratament lichidian sau să interfereze cu transportul rapid al pacientului rănit.

Suportul pulmonar. În trecut, majoritatea lucrărilor despre tratamentul șocului hipovolemic afirmau că inspirarea unor concentrații mari de oxigen este probabil de mică valoare în timpul unei perioade de hipotensiune. Aceste concluzii s-au bazat pe noțiunea că defectele principale constau în fluxul tisular și debitul cardiac scăzute. La majoritatea pacienților cu șoc hipovolemic necomplicat, saturația oxigenului este în general normală și contribuția unei creșteri mici a oxigenului dizolvat în sânge la creșterea P_{O_2} peste acest nivel este nesemnificativă, în special în cazul unui debit cardiac mult scăzut. Acest concept continuă să fie valabil în privința îmbunătățirii stării de șoc sau oxigenării tisulare. Totuși, la un grup mic, dar semnificativ de pacienți în șoc hipovolemic la care saturația oxigenului nu este normală, utilizarea *inițială* a concentrațiilor crescute de oxigen poate fi extrem de importantă, deoarece s-a dovedit că scăderea debitului cardiac care însoțește șocul hemoragic se combină cu defectele existente ale oxigenării. Aceasta se poate întâmpla la pacienții cu defecte preexistente, cum ar fi boala pulmonară obstructivă cronică. Mai frecvent, problemele oxigenării sunt determinate direct de leziunile pacientului și pot include coexistența pneumotoraxului, contuziei pulmonare, aspirației conținutului gastric sau sângelui sau obstrucției căilor aeriene. Deși oxigenul nu este administrat de obicei la pacienții în șoc, dacă există vreun dubiu privind posibilitatea uneia din aceste situații sau a oxigenării

inadecvate a sângelui arterial, administrarea inițială a oxigenului până când leziunile pacientului sunt atent evaluate este desigur justificată. Dacă oxigenul este administrat pacienților în aceste condiții, el va fi furnizat printr-o mască facială neetanșă destinată acestui scop. Dacă din alte motive este indicat controlul căilor aeriene, o sondă endotraheală este ideală. Utilizarea canulelor nazale, în special celor trecute prin nazofaringe, este evitată datorită complicațiilor potențiale: dilacerări faringiene și distensie gastrică. A fost înregistrată ruptura gastrică secundară unei canule nazale ce a fost plasate din greșeală în esofag.

Antibioticele. Antibioticele au fost utilizate în tratamentul șocului hipovolemic timp de mai mulți ani și s-a considerat că exercită un mecanism protector împotriva efectelor negative ale hipovolemiei. Datele ulterioare nu au susținut această ipoteză. Utilizarea antibioticelor la pacienții care prezintă plăgi deschise sau potențial contaminate continuă să reprezinte o practică întemeiată atunci când este combinată cu debridare chirurgicală bună și îngrijire. Utilizarea antibioticelor cu spectru larg este recomandată ca o măsură preventivă la pacientul sever agresat. Cefoxitin 2 g i.v. s-a dovedit a fi un agent unic sigur și eficient în leziunile abdominale multiorgan.

Analgezicele. Tratamentul durerii la pacientul cu șoc hipovolemic este rareori o problemă. Totuși, dacă leziunea cauzală produce durere severă, de exemplu, fractură, peritonită sau leziune a peretelui toracic, controlul durerii devine obligatoriu. Atunci când pacientul este deplasat către un departament de urgență, unde sunt disponibili medici și există posibilități de îngrijire, măsurile suportive simple (administrarea de lichide intravenoase, montarea de catetere) vor liniști pacientul. Nevoia de analgezice este mult redusă, deoarece nevoia de a atenua teama și anxietatea este scăzută. Dacă pacientul continuă să prezinte durere severă, observațiile făcute de Beecher în cel de al Doilea Război Mondial sunt critice. Mulți dintre cei răniți în luptă au primit morfină sau alți agenți narcotici prin administrare subcutanată imediat după ce au fost răniți. Deoarece aceste analgezice nu intră în circulație imediat, durerea a continuat și, în final, pacientul a primit câteva doze care au fost slab absorbite. După ce s-a început tratamentul eficient pentru șoc, dozele administrate anterior au fost absorbite și a rezultat sedarea profundă. Ca urmare, a fost făcută recomandarea ca dozele mici de narcotice să fie administrate *intravenos* pentru tratamentul durerii la pacientul în șoc.

Steroizii. Depleția adrenocorticoidă a fost privită ca un factor contribuant în șoc după ce s-a aflat că prezența șocului hipovolemic ar putea depleționa corticosuprarenala de steroizi suprarenalieni. Studiile ulterioare au arătat că producția suprarenaliană de steroizi este stimulată maximal de prezența șocului hipovolemic. Depleția steroidiană în cazul șocului hipovolemic poate să se producă la pacientul vârstnic sau la pacienții cu boală corticosuprarenaliană specifică, cum ar fi boala Addison incipientă, la pacienții la care s-a practicat suprarenalectomie sau la pacienții care au prezentat supresie suprarenală cu steroizi corticosuprarenalieni exogeni. În aceste situații, administrarea intravenoasă a hidrocortizonului este de dorit. La pacientul traumatizat cu șoc hipovolemic administrarea corticoizilor suprarenalieni nu este indicată.

Monitorizare

Monitorizarea continuă la pat a eficacității circulației, incluzând evaluarea frecvenței cardiace, presiunii sanguine arteriale, debitului urinar și perfuziei periferice, rămâne piatra de temelie pentru reechilibrare. Reechilibrarea adecvată este indicată atunci când sunt restabilite funcția cerebrală adecvată și debitul urinar. La pacientul cu leziuni multiple este utilă monitorizarea presiunii venoase centrale (PVC). Deși poate apărea supraîncărcarea ventriculului stâng, în timp ce funcția ventriculului drept și PVC-ul rămân normale, acesta nu este deseori cazul în absența leziunii miocardice. Modificările PVC-ului în decursul timpului, pe măsura perfuzării lichidelor, indică capacitatea miocardului de a pompa volumul care îi este prezentat. Un PVC normal spre diminuat care nu crește după administrarea rapidă de lichid cristaloid indică, de obicei, continuarea hipovolemiei. Prezența unui PVC crescut sau creșterea lui rapidă ca răspuns la administrarea de lichide indică alterarea mecanismului de pompă. Deși aceasta reprezintă de obicei o deficiență primară a miocardului și va fi tratată după cum este descris în secțiunea următoare despre șocul cardiogen, orice obstrucție mecanică în calea întoarcerii venoase cu tamponadă cardiacă sau compresie mediastinală prin aer sau sânge intrapleural trebuie imediat avută în vedere la pacientul agresat. Utilizarea unui cateter Swan-Ganz cu balon în vârf permite determinarea presiunii în artera pulmonară și presiunii pulmonare blocate precum și determinările prin termodiluție ale debitului cardiac. Utilizarea timpurie a cateterului Swan-Ganz este rareori necesară în tratamentul inițial al șocului hemoragic în departamentul de urgență.

Șocul hemoragic poate deveni refractar la terapiile descrise mai sus, devenind ireversibil. Colapsul vascular complet cu hipotensiune neresponsivă la intervenția volemică sau medicamentoasă determină în final disfuncția letală cardiacă și a sistemului nervos central. Ireversibilitatea este dificil de definit, dar a fost legată de durata și volumul hemoragiei, vârsta și statusul cardiovascular preexistent al pacientului și coexistența traumatismului masiv cu afectare directă a mai multor organe. Înainte ca medicul să concluzioneze că s-a produs un șoc refractar, vor fi rezolvate cauzele multiple ale lipsei de răspuns la tratament. Acestea includ continuarea hemoragiei nesuspectate în torace sau abdomen, repleția volemică inadecvată, coagularea inadecvată, traumatismul multisistemic cu leziuni toracice de origine necunoscută, inclusiv tamponada cardiacă și hemopneumotoraxul și insuficiența miocardică acută prin leziune directă sau secundară hipoperfuziei coronariene prelungite.

Şocul cardiogen

Șocul cardiogen apare atunci când cordul este incapabil să genereze suficient debit cardiac pentru a menține perfuzia tisulară adecvată. Spre deosebire de șocul hipovolemic, șocul cardiogen se manifestă prin hipotensiune în prezența unui volum intravascular adecvat. Șocul cardiogen neresponsiv este asociat cu mortalitate și morbiditate semnificative, în special în prezența infarctului miocardic și leziunilor terminale secundare: edem pulmonar, insuficiență renală oligurică și comă.

Fiziopatologie. Insuficiența miocardică poate fi determinată de o varietate de boli, inclusiv bolile cardiace valvulare, cardiomiopatia și contuzia miocardică directă. Infarctul miocardic acut este cea mai frecventă cauză a șocului cardiogen care este deseori fatal atunci când a fost pierdută 40% din masa ventriculului stâng. Disfuncția mușchilor papilari, defectele septale ventriculare ischemice, infarctul masiv al ventriculului stâng și aritmiile sunt complicații ale infarctului miocardic acut care pot conduce la șoc cardiogen.

Răspunsul compensator inițial la diminuarea contracției miocardice constă în tahicardie, în încercarea de a menține debitul cardiac în pofida unei fracții de ejecție a ventriculului stâng scăzute, cu prețul creșterii consumului miocardic de oxigen. Pe măsură ce indicele cardiac scade sub 2 l/min/m^2 hipotensiunea produce vasoconstricție simpatică reflexă. Această încercare de a menține presiunea centrală prin creșterea rezistenței vasculare periferice conduce la scăderea perfuziei organelor. O creștere a postsarcinii alterează și mai mult funcția ventriculului stâng și crește travaliul miocardic. Combinația dintre nevoia miocardică crescută de oxigen, hipotensiune și diastola scurtată amplifică neconcordanța dintre aportul de oxigen arterial coronarian și nevoia miocardică de oxigen, extinzând zona de infarct la pacientul asupra căreia nu se intervine prompt.

Tratament. Deși obiectivul tratamentului medical al șocului cardiogen a fost acela de a amplifica performanța ventriculară și de a îmbunătăți perfuzia globală, tratamentul tradițional cu lichide și medicamente inotrope continuă să conducă la o mortalitate de 80-90%. Tehnicile care maximalizează performanța ventriculară cresc în mod paradoxal nevoia miocardică de oxigen într-un moment în care tratamentul, pentru a limita dimensiunea infarctului și a salva miocardul cu ischemie reversibilă, ar trebui să includă minimalizarea nevoii miocardice și încercarea de a asigura o reperfuzie precoce. Tratamentul inițial include optimizarea presarcinii ventriculare prin manipularea presiunii de umplere, scăzând postsarcina la pacientul cu presiune sistolică adecvată, corectând aritmiile și îmbunătățind contractilitatea pentru a susține perfuzia organelor vitale.

Monitorizarea și tratamentul volemic. Oxigenul suplimentar, atenuarea durerii și sedarea, și monitorizarea electrocardiografică continuă vor fi inițiate precoce. O sondă Foley este introdusă pentru monitorizarea debitului urinar. Oximetria cutanată și determinările automate la manșetă ale presiunii sanguine arteriale pot fi utilizate în locul unui cateter intraarterial pentru monitorizarea continuă a presiunii arteriale și pentru determinările gazelor sanguine. Plasarea unui cateter Swan-Ganz pentru determinarea debitului cardiac și a presiunii arteriale pulmonare blocate este crucială pentru luarea unei decizii terapeutice la acești pacienți în stare critică. Șocul cardiogen cu debit cardiac scăzut și hipotensiune arterială se poate produce la unii pacienți cu presiune arterială pulmonară blocată normală sau ușor crescută. O creștere mică a presiunii de umplere a ventriculului stâng prin perfuzarea de volum poate maximaliza debitul cardiac prin mecanismul Frank-Starling. Ar trebui subliniat faptul că, deși determinările hemodinamice sugerează insuficiență miocardică, poate fi prezentă obstrucția mecanică, precum tamponada cardiacă la un pacient agresat sau embolia pulmonară la pacientul din postoperator. Deși în situațiile de urgență aceste diagnostice sunt puse în mare parte pe baze clinice, perfuzarea de volum este, de obicei, de oarecare ajutor, în timp ce ecocardiografia, pericardiocenteza sau toracocenteza sunt realizate rapid. În această situație este necesară atenție continuă în timpul testului de încărcare volemică; presiunile de umplere crescute pot conduce la ischemie miocardică suplimentară și edem pulmonar acut. Dacă apare vreo complicație pulmonară, intubația precoce și ventilația mecanică vor scădea nevoia miocardică de oxigen ca o consecință a travaliului respirator crescut și vor corecta hipoxemia arterială care poate altera suplimentar performanța cardiacă.

Agenții inotropi. Receptorii beta-1-adrenergici din miocard răspund la medicamentele simpatomimetice exogene prin creșterea contractilității și îmbunătățirea debitului cardiac. Aceste efecte sunt obținute cu prețul creșterii nevoii miocardice de oxigen în situația unei perfuzii miocardice deja compromise, dar administrarea intravenoasă a dopaminei poate contracara prompt hipotensiunea care amenință viața pacientului și poate restabili presiunea arterială medie la aproximativ 80 mmHg. Efectele dopaminei în doze mici (2-5 μg/kg/min): vasodilatație splahnică, coronariană și renală sunt augmentate prin creșterile mediate adrenergic ale contractilității și ale frecvenței cardiace pe măsură ce dozele cresc la 5-8 μg/kg/min. La doze mai mari, predomină efectele receptorilor alfa-adrenergici, iar presiunea arterială centrală poate crește în timp ce constricția arterelor coronare scade și mai mult fluxul sanguin coronarian. De asemenea, dopamina determină o creștere variabilă a frecvenței cardiace și poate precipita alte aritmii, ceea ce subliniază necesitatea de a titra cea mai mică doză acceptabilă. Dobutamina, o catecolamină sintetică cu efect predominant inotrop, pare a fi mai puțin aritmogenă și poate redistribui debitul cardiac spre circulația coronariană. Studiile par să favorizeze dobutamina în tratamentul șocului cardiogen după bypass-ul cardiopulmonar sau infarctul miocardic. Digitala rămâne un medicament controversat în insuficiența acută de pompă. Deși foarte utilă în tratamentul aritmiilor supraventriculare, digitala crește consumul miocardic de oxigen și este puțin benefică din punct de vedere hemodinamic comparativ cu tratamentul cu agenți simpatomimetici.

Agenții vasodilatatori. Unii pacienți cu debit cardiac scăzut și presiuni de umplere mari prezintă presiune sanguină arterială aproape normală în situația unei perfuzii profund scăzute la evaluarea clinică. În aceste condiții, stres-ul parietal ventricular sistolic este mare, iar reducerea postsarcinii va crește debitul cardiac și va scădea travaliul miocardic. Un agent precum nitroprusiatul de sodiu va fi utilizat cu precauție extremă la pacienții hipotensivi, deoarece poate apărea redistribuția unui debit cardiac deja deprimat dinspre circulația coronariană și cerebrală, iar orice scădere a presiunii diastolice sistemice va deprima și mai mult presiunile de perfuzie coronariană.

Suportul mecanic. Pe măsură ce se dezvoltă rolul strategiilor de reperfuzie precoce (incluzând tromboliza, angioplastia coronariană transluminală percutană și by-pass-ul de urgență), tratamentul mecanic poate susține temporar miocardul insuficient până când sunt inițiate aceste modalități sau se produce o oarecare recuperare a miocardului. În pofida morbidității asociate semnificative, suportul cardiac mecanic reușit va menține perfuzia organelor, în același timp scăzând nevoia miocardică de oxigen prin diminuarea sarcinilor impuse ventriculului stâng și reducerea travaliului miocardic. Dispozitivul cu balon de pulsație intraaortică a fost utilizat cel mai mult. El poate fi introdus la patul pacientului și îndeplinește criteriile de creștere a presiunii sanguine diastolice care crește perfuzia pulmonară, în același timp scăzând travaliul miocardic prin creșterea debitului cardiac distal de ventricul. Nu este clar dacă acest dispozitiv îmbunătățește supraviețuirea pe termen lung, dar în mod sigur susține miocardul insuficient în timpul cât se desfășoară recuperarea sau alte intervenții. Acei pacienți cu probleme corectabile chirurgical după infarctul miocardic acut par să răspundă mai bine decât pacienții care nu sunt candidați la intervenția chirurgicală după suportul mecanic temporar.

Șuntarea cordului stâng prin bypass circulator atriu stâng-arteră femurală și implantarea temporară a dispozitivelor de asistare ventriculară stângă pot fi chiar mai eficiente

în preluarea travaliului cardiac. Aceste tehnici au fost, de obicei limitate la pacienții cu șoc cardiogen după operația pe cord, deoarece este necesară plasarea lor intraoperatorie. Rolul acestor tehnici poate crește dacă studiile în desfășurare susțin îmbunătățirea ratelor de supraviețuire prin revascularizare precoce prin tratament trombolitic, angioplastie coronariană și intervenția chirurgicală de urgență.

Aritmiile. Ritmurile ventriculare rapide pot deprima debitul cardiac până la nivelurile din șoc. Presiunea telediastolică ventriculară scade ca rezultat al scurtării timpului de umplere, iar relaxarea ventriculară este incompletă până la sfârșitul perioadei diastolice scurtate. Debitul cardiac scade deoarece volumul sistolic nu poate fi compensat de frecvența cardiacă rapidă. Digoxinul este medicamentul de elecție pentru fibrilația atrială sau flutterul atrial, dar cardioversia electrică va fi prompt realizată în cazul tahicardiei care produce hipotensiune și hipoperfuzie. Tahicardia sinusală rezistentă, deși bine tolerată de cordul normal, poate produce o stare cu flux scăzut în cazul unui cord bolnav. Verapamilul a fost util în tratarea tahiaritmiilor de origine atrială, iar propanololul încetinește tahicardia sinusală. Beta blocada poate scădea suplimentar debitul cardiac în această situație și se vor căuta cu atenție cauzele tahicardiei sinusale, inclusiv febra, hipovolemia și efectele medicamentoase. Șocul electric imediat nesincronizat cu curent continuu reprezintă tratamentul obligatoriu pentru fibrilația ventriculară sau flutterul ventricular care a determinat șoc cardiogen cu pierderea cunoștinței. Fibrilația ventriculară se convertește rareori spontan, iar dezvoltarea rapidă ulterioară a colapsului cardiovascular necesită tratament prompt. La pacientul cu leziune miocardică acută, complexele ventriculare premature pot duce la tahiaritmii ventriculare. Lidocaina intravenoasă reprezintă de obicei tratamentul inițial și este, de asemenea, administrată după cardioversie pentru a preveni fibrilația ventriculară recurentă. Bretilium tosilat a fost util în tratamentul tahiaritmiilor ventriculare care amenințau viața pacientului și care nu răspundeau la lidocaină sau agenții din clasa I a, precum procainamida.

La frecvențe ventriculare mai mici de 70 bătăi/min la pacienții cu performanță cardiacă alterată se poate produce scăderea debitului cardiac. Volumul sistolic nu poate crește pentru a compensa bradicardia patologică. Pacing-ul electric al cordului cu o frecvență de 80-100 bătăi/min poate restabili debitul cardiac suficient, indiferent dacă mecanismul de bază este bradicardia sinusală, fibrilația atrială cu frecvență ventriculară lentă (de exemplu, toxicitatea digitalică) sau disociația atrioventriculară.

Şocul neurogen

Șocul neurogen („șocul primar" în clasificarea mai veche) este forma de șoc care apare după interferența severă cu echilibrul influențelor vasodilatatoare și vasoconstrictoare asupra arteriolelor și venulelor. Acesta este șocul care este observat în cazul sincopei clinice – expunerea bruscă la evenimente neplăcute, precum vederea sângelui, auzirea unor vești proaste sau debutul brusc al durerii. În mod similar, șocul neurogen este deseori observat în cazul paraliziei severe a influențelor vasomotorii, ca în anestezia spinală înaltă sau leziunea măduvei spinării. Întreruperea reflexă a impulsurilor nervoase se produce, de asemenea, în cazul dilatației gastrice acute.

Tabloul clinic al șocului neurogen este destul de diferit față de cel observat în mod clasic în șocul hipovolemic. Deși presiunea sanguină poate fi extrem de mică, frecvența pulsului este de obicei mai lentă decât normal și este însoțită de tegumente uscate, calde și chiar eritematoase. Determinările realizate în timpul șocului neurogen indică o scădere a debitului cardiac, dar aceasta este însoțită de o scădere a rezistenței vaselor arteriolare și o scădere a tonusului venos. În consecință, se pare că există un status normovolemic cu o capacitate de rezervă mult crescută la nivelul arteriolelor și venulelor, astfel inducând o întoarcere venoasă scăzută către partea dreaptă a cordului și deci o scădere a debitului cardiac.

Dacă șocul neurogen nu este corectat, rezultă o scădere a fluxului sanguin spre rinichi și leziune cerebrală și apar efectele negative ale șocului hipovolemic. Tratamentul șocului neurogen este, de obicei, evident. Dilatația gastrică poate fi tratată rapid prin aspirație nazogastrică. Șocul datorat anesteziei spinale înalte poate fi tratat eficient prin administrarea de lichide și a unui vasopresor, precum efedrina sau fenilefrina (Neo-Synephrine). Aceste medicamente vor crește debitul cardiac, vor restabili tonusul venos și vor crește presiunea sanguină sistemică prin constricție arteriolară. În cazul formelor mai ușoare de șoc neurogen, precum leșinul, simpla îndepărtare a pacientului de stimul, atenuarea durerii și ridicarea membrelor inferioare reprezintă tratamentul adecvat până când nervii vasoconstrictori își recapătă capacitatea de a menține rezistența arteriolară și venoasă normală.

În această formă de hipotensiune, de obicei auto-limitată, rareori sunt necesare unele determinări hemodinamice. O excepție este atunci când această formă de șoc este determinată de o leziune, precum secțiunea transversală a măduvei spinării prin traumatism. În această situație, poate exista o pierdere semnificativă de sânge și lichid extracelular în aria de leziune care înconjoară măduva spinării și coloana vertebrală. Confuzia considerabilă poate să apară în ceea ce privește nevoia relativă de repletie lichidiană sau medicamente vasopresoare în aceste condiții. În mod similar, dacă intervenția chirurgicală din orice motiv devine necesară, determinările hemodinamice pot fi de mare ajutor în tratamentul acestor pacienți. În șocul neurogen necomplicat, presiunea venoasă centrală va fi ușor scăzută cu un debit cardiac aproape normal. Dacă apare hipovolemia, presiunea venoasă centrală și debitul cardiac scad. Poate fi necesară monitorizarea atentă a presiunii venoase centrale. În această formă de hipotensiune, administrarea de lichide fără vasopresoare poate produce o creștere progresivă a presiunii arteriale și a debitului cardiac fără creșterea presiunii venoase centrale prin „umplerea" gradată a patului vascular expansionat; administrarea de lichide trebuie realizată cu precauție.

În tratarea acestor pacienți, supraexpansionarea volemică ușoară are efecte mai puțin negative decât administrarea excesivă a vasopresoarelor. Ultimele scad perfuzia organelor în prezența unei repletii lichidiene inadecvate, în special la nivelul regiunilor aflate proximal de leziunea medulară. Echilibrul este cel mai bine obținut prin menținerea unei presiuni venoase centrale normale care crește puțin prin administrarea rapidă de lichide (asigurând un volum adecvat) și prin utilizarea judicioasă a unui vasopresor, cum ar fi fenilefrina, pentru a susține presiunea arterială.

Şocul septic

Sepsisul, sindromul de sepsis și șocul septic definesc un răspuns continuu al organismului la infecție. Deși orice agent capabil să producă infecție, inclusiv virusuri, paraziți și fungi, poate genera șoc septic, în era antibioticelor cele mai frecvente microorganisme etiologice sunt bacteriile gram-negative și ocazional bacteriile gram-pozitive. Procesul infecțios inițial pare a fi numai un stimul pentru o serie de răspunsuri

ale gazdei care pot culmina cu decesul, chiar în absența infecției în momentul decesului. În decursul ultimelor câteva decenii, incidența sepsisului cu bacterii gram negative a crescut dramatic, de la mai puțin de 100 de cazuri raportate la începutul anilor 1920 până la un număr estimativ de 400.000 de cazuri pe an, din care aproximativ 100.000 de episoade de șoc septic sunt tratate în Statele Unite. Chiar și în cele mai recente serii, mortalitatea globală depășește 30%, cu mortalități peste 80% în cazurile complicate, asociate cu insuficiență multiplă de organe și sisteme.

Microorganismele gram-negative au înlocuit microorganismele gram-pozitive drept cauză predominantă a șocului septic după aplicarea pe scară largă a antibioticelor eficiente față de infecțiile cu gram-pozitivi. În pofida antibioticelor din ce în ce mai puternice față de bacteriile gram-negative, incidența sepsisului cu gram-negativi continuă să crească. Cauzele propuse pentru această creștere a incidenței includ dezvoltarea unui rezervor de microorganisme rezistente și virulente, concentrarea pacienților infectați în unitățile de terapie intensivă, intervențiile chirurgicale mai ample la vârstnici și la pacienții cu risc crescut, salvarea inițială a traumelor severe și o populație din ce în ce mai mare de pacienți imunodeprimați prin protocoalele transplantului de organe, radioterapie și chimioterapie.

Cea mai obișnuită sursă de infecții cu gram-negativi este sistemul genitourinar. Acestea frecvent urmează instrumentării tractului urinar, care este realizată la până la o treime din pacienții spitalizați. Cel mai frecvent al doilea situs de origine este sistemul respirator, urmat de sistemul digestiv, inclusiv tractul biliar. Utilizarea crescândă și prelungită a cateterelor invazive pentru monitorizare și hiperalimentație este responsabilă pentru multe infecții ale sistemului circulator sanguin. Utilizarea precoce și agresivă a tratamentului antibiotic adecvat, împreună cu alte tratamente descrise mai jos, are un rol crucial în evoluția favorabilă. Pacienții cu un focar de infecție corectabil chirurgical prezintă un prognostic mai favorabil.

Manifestări clinice. Infecțiile cu gram-negativi sunt frecvent anunțate de frisoane și temperaturi peste 38°C (101°F). Pacientul poate evolua rapid spre semne de alterare a funcției organelor, cel mai adesea de natură renală și pulmonară. Această situație clinică, plus dezvoltarea hipotensiunii, completează tabloul de șoc septic. Spre deosebire de majoritatea celorlalte forme de șoc, pacientul care este normovolemic prezintă hipotensiune în pofida unui debit cardiac crescut și a unei presiuni de umplere rezonabile. Rezistența periferică este mică și produce „șocul cald", paradoxal cu extremitățile uscate, de culoare roz. Debitul cardiac mare este deseori asociat cu o scădere a utilizării oxigenului și o îngustare a diferenței arteriovenoase a oxigenului.

La un pacient care este inițial hipovolemic sau persistă în starea de șoc, apare un model hipodinamic care este caracterizat printr-o scădere a debitului cardiac, presiuni centrale mici și rezistență periferică crescută cu extremități mai tipic reci, palide compatibile cu hipoperfuzia globală. Frecvent, repleția volemică precoce crește debitul cardiac și produce o circulație hiperdinamică, deși pacientul aflat într-o fază mai tardivă a șocului este neresponsiv la repleția volemică și prezintă un debit cardiac mic cu agravarea acidozei metabolice. •

Testele concomitente de laborator evidențiază de obicei o creștere a numărului de leucocite, dar leucopenia poate fi prezentă la pacienții imunodeprimați și debilitați sau la cei cu consum exagerat de leucocite datorită sepsisului. Trombocitopenia poate fi un indicator precoce al sepsisului cu gram-negativi, în special la pacienții pediatrici și la arși. Hipoxia ușoară cu hiperventilație compensatorie și alcaloză respiratorie sunt constatări obișnuite precoce, în pofida semnelor clinice sau radiologice de boală pulmonară intrinsecă. Deși debutul hipotensiunii poate să coincidă cu aceste semne clinice de infecție, un pacient poate prezenta semne relativ discrete de hiperventilație, alcaloză respiratorie și senzoriu alterat timp îndelungat înainte de începerea șocului.

Șocul septic este rezultatul a numeroase interacțiuni complexe dintre mediatorii exogeni și endogeni și răspunsurile gazdei la acești stimuli. În studiile experimentale și pe om, variația individuală largă a șocului septic și a răspunsului la variate intervenții subliniază această patogeneză complicată și puțin înțeleasă. Răspunsurile necesare ale gazdei la agresiunea locală și infecție formează mecanismele de apărare locale împotriva evoluției spre boala sistemică. Atunci când este depășită capacitatea de a limita infecția locală, boala sistemică poate fi determinată de efectele sistemice inadecvate ale acestor mediatori.

La nivel de organ, răspunsul cardiovascular la infecția sistemică, în absența hipovolemiei, constă în dezvoltarea unei stări hiperdinamice. Un număr de mediatori vasoreglatori se combină pentru a determina o scădere netă a rezistenței vasculare sistemice. Acest fapt este destul de distinct față de rezistența vasculară crescută observată ca răspuns la hipoperfuzie în alte forme de șoc. Pe măsură ce indicele cardiac crește, diferența arterio-venoasă a oxigenului se îngustează. Un efect evident legat de extracția periferică a oxigenului a fost inițial atribuit șuntului arteriovenos patologic. Totuși, fluxul sanguin microvascular în multe paturi capilare nu pare a fi alterat în șocul septic. În plus, nici hipoxia celulară și nici vreun defect al căilor metabolice producătoare de energie nu a fost documentat prin studii care utilizează spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară in vivo. În pofida indicelui cardiac crescut și a extracției scăzute a oxigenului, nu a fost detectat nici un semn direct de hipoxie celulară.

Deși pacienții cu șoc septic hiperdinamic prezintă un debit cardiac crescut, studiile detaliate pe pacienți și animale raportează o deprimare a funcției miocardului. Mult postulatul factor deprimant miocardic, deși puțin caracterizat din punct de vedere biochimic, pare a fi o explicație rezonabilă pentru scăderile documentate ale fracției de ejecție a ventriculului stâng în pofida presiunilor de umplere acceptabile. Mecanismele fiziopatologice care produc disfuncția de organ în starea septică, înainte de debutul hipotensiunii, sunt reprezentate de dezvoltarea hipotensiunii refractare cu ischemie tisulară care contribuie probabil ca o componentă a morții celulare în șocul septic hipodinamic terminal.

Fiziopatologie. Multe studii au sugerat că agenții responsabili pentru inducerea febrei au fost produșii endogeni, iar aceasta a condus la conceptul mediatorilor endogeni ai acțiunii endotoxinei. Deși studiile inițiale au demonstrat că interleukina-1 (IL-1) a fost un mediator endogen al infecției, studiile recente ale lui Beutler și colaboratorii și ale lui Tracey și colaboratorii au demonstrat că TNF-cașectina este un mediator central și proximal al răspunsului gazdei la endotoxemie și bacteriemie.

Cașectina este o citokină secretată de macrofagele activate; ea a fost purificată până la omogenitate de Beutler și Cerami, în timp ce ei căutau un factor care să medieze cașexia. Această proteină, care este produsă în special de celulele liniei macrofagelor, a fost purificată și caracterizată de Aggarwal și asociații. Ea este o proteină 17-KD cu 50% omologie cu

limfotoxina, o limfokină cu care ea are multe proprietăți comune. Datorită funcțiilor similare, limfotoxina a fost denumită TNF-β, iar TNF-cașectina este cunoscută ca TNF-α. După ce a fost completată analiza proteinelor și a secvenței ADN complementare (cDNA), a devenit evident faptul că această citohină, cașectina, a fost identică cu un factor denumit factorul de necroză tumorală, izolat pentru capacitatea lui de a media citotoxicitatea tumorală indusă de endotoxină.

Studiile inițiale ale lui Shires și colegii au recunoscut faptul că disfuncția celulară care însoțește șocul hemoragic acut este asociată cu o scădere a potențialului membranar transcelular. Studiile ulterioare pe modelele animale de șoc septic ale lui Illner și asociații și pe un model de șoc septic la primate ale lui Trunkey și asociații au demonstrat că modificări similare ale potențialului membranar transcelular au apărut în timpul șocului septic și că scăderea potențialului membranar a precedat debutul hipotensiunii. O scădere similară a potențialului transmembranar a apărut la voluntarii umani ca răspuns la infuzarea de endotoxină.

Pentru a înțelege etiologia scăderii potențialului membranar celular în timpul sepsisului au fost studiate efectele TNF-α asupra potențialelor membranare din mușchiul scheletic. S-a descoperit că TNF-α a fost capabil să inducă depolarizarea membranei in vitro. Utilizând determinările in vitro ale potențialelor membranare din mușchiul scheletic ca bioanaliză, Tracey și colegii au putut să demonstreze că plasma pacienților în stare critică cu septicemie din unitatea de terapie intensivă chirurgicală conține un factor circulant care determină depolarizarea membranei musculare. Preincubația probelor de plasmă cu un anticorp monoclonal față de TNF-α uman a putut să anuleze in vitro scăderea potențialului membranar. Infuzarea intraarterială a TNF-α la câini a indus o scădere rapidă a potențialului membranar din mușchiul scheletic și a efluxului de lactat dinspre extremități, similară celei observate în sepsis înainte de debutul șocului. Aceste modificări au precedat debutul hipertensiunii cu 2-3 h și au fost asociate cu un necesar crescut de lichid secundar pierderilor în spațiul al treilea. Evoluția în timp a acestor modificări, adică depolarizarea membranei mușchiului scheletic și acidemia lactică care preced compromiterea circulatorie, este compatibilă cu observațiile clinice asupra dezvoltării șocului septic. Aceste studii inițiale, confirmate de Schirmer și asociații, au sugerat că TNF-α a fost un mediator important al șocului septic.

Pentru a evalua rolul TNF-α în șocul bacteriemic la primate, anticorpi monoclonali [fragmente F(ab')2] față de TNF-α uman au fost administrați maimuțelor cu 2 h înainte de provocarea cu o doză letală de *Escherichia coli*. Administrarea anticorpilor anti-TNF-α a prevenit dezvoltarea ulterioară a șocului septic și a disfuncției asociate de organe. Analiza ulterioară a probelor de plasmă de la aceste maimuțe a arătat că pretratamentul cu anticorpii monoclonali anti-TNF-α înainte de infuzarea de *E. coli* a anulat creșterile interleukinei-1 (IL-1)și IL-6 circulante observate la animalele netratate (Fig.4-13). Într-un studiu similar, Mathison și colegii au demonstrat că administrarea anticorpilor anti-TNF-α a protejat iepurii față de șocul letal indus de endotoxemie. Aceste studii au stabilit rolul TNF-α ca mediator central și proximal al șocului septic experimental.

TNF-α circulant poate fi descoperit ca reacție la administrarea de endotoxină la ființele umane, iar nivelele maxime pot fi corelate cu sepsisul și mortalitatea globală atunci când sunt detectate în stările patologice la om. Deși infuziile de endotoxină sau bacterii gram-negative pot să nu reproducă cu acuratețe modul de debut al septicemiei clinice, faptul că TNF-α este prezent în stările patologice critice la om susține cu fermitate un rol important al TNF-α în fiziopatologia șocului septic la ființele umane.

Mecanismele prin care TNF-α induce modificările fiziopatologice asociate șocului sunt în studiu. TNF-α induce sinteza și secreția unei varietăți de mediatori secundari, incluzând alte citokine, prostaglandine, leucotriene, factorul activator al plachetelor, componentele complementului și activarea cascadei coagulării, care posedă proprietăți toxice capabile să determine leziune tisulară difuză dacă sunt eliberate sistemic. În plus, lipopolizaharidul (LPS) poate acționa sinergic cu TNF-α pentru a induce multe dintre efectele toxice mediate de TNF-α. Eliberarea indusă de TNF-α a acestor factori poate fi responsabilă de modificările patologice observate în plămâni, ficat, intestin și rinichi ca răspuns la sepsis și șocul septic.

Discrepanțele în detectarea TNF-α în circulație pot fi explicate parțial prin prezența receptorilor TNF circulanți care pot interfera cu determinarea TNF-α în plasmă. Acești receptori pot neutraliza citotoxicitatea TNF-α, măsurată prin bioanaliză, și interferează cu detectarea TNF-α prin proba enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) dacă anticorpii utilizați nu recunosc complexele receptor TNF-α solubil. S-a observat, de asemenea, că radioimunoanaliza competitivă

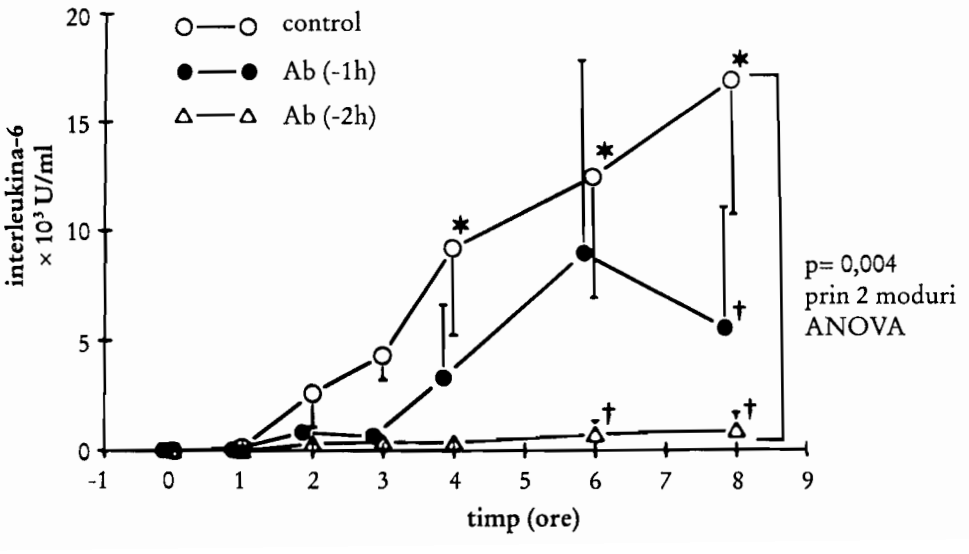


Fig.4-13. Nivelurile circulante ale interleukinei-6 (IL-6) în timpul bacteriemiei experimentale. Probele pentru IL-6 au fost realizate pe plasmă obținută înainte (t=0) și după infuziile cu *Escherichia coli*. (Asteriscurile indică P<,05 vs t=0; crucile indică P<,05 vs control). (După: *Fong Y, Tracey KJ, et al: Antibodies to cachectin/tumor necrosis factor reduce interleukin 1 beta and interleukin 6 appearance during lethal bacteremia. J Exp Med 170:1627, 1989, cu permisiune*).

(RIAs) poate supraestima concentrațiile de TNF-α în prezența receptorilor TNF solubili. Legarea RIA a antigenului marcat de receptorii solubili scade legarea de anticorpi. Aceasta determină o valoare măsurată mică și o valoare calculată corespunzătoare mare pentru concentrația de TNF-α nemarcat.

Concentrațiile receptorilor solubili descoperite la voluntarii cu endotoxemie sau la pacienții în stare critică sunt suficiente pentru a neutraliza sau atenua citotoxicitatea asociată cu concentrațiile de TNF-α observate în inflamația ușoară. Asemenea niveluri sunt evident inadecvate pentru a neutraliza toxicitatea asociată activității excesive sau persistente a TNF-α descoperită în timpul sepsisului depășit.

Dovada potențialului terapeutic al blocării TNF-α a fost obținută de către Tracey care a administrat anticorpi TNF-α monoclonali murine antiumani la maimuțe înainte de a administra o doză letală de *E. coli* vie și a demonstrat supraviețuirea pentru cel puțin 48 h. Pe lângă diferența în ceea ce privește supraviețuirea, anticorpii anti-TNF-α au atenuat leucopenia și eliberarea hormonilor catabolici de stres (adrenalina, noradrenalina și glucagonul), care însoțesc în mod normal o astfel de bacteriemie letală. De asemenea, apariția altor citokine cunoscute a fi produse în timpul sepsisului (IL-1β și IL-6) a fost semnificativ scăzută.

O abordare diferită pentru obținerea blocării TNF-α în exces a fost furnizată de identificarea recentă a inhibitorilor activității TNF-α ce apar în mod natural în serul și urina umane. Izolarea și caracterizarea acestor inhibitori a arătat că ei reprezintă domeniile extracelulare ale receptorilor TNF tip I și tip II care sunt pierduți de pe suprafața celulei ca răspuns la unii dintre aceiași stimuli inflamatori cunoscuți a induce producția de TNF-α. Ambii receptori TNF solubili cu apariție naturală (sTNFR-I și sTNFR-II) pot fi descoperiți la voluntarii umani după administrarea endotoxinei.

Pentru a investiga potențialul terapeutic al receptorilor TNF solubili exogeni, TNFR-I solubil recombinant (rsTNFR-I) a fost administrat maimuțelor cu bacteriemie letală. Maimuțele au primit un bolus intravenos de *E. coli* vie (LD 100), urmat de o perfuzie continuă de încărcare de 3 h cu rsTNFR-I, suficient pentru a asigura un exces molar de 300 de ori mai mare de sTNFR-I peste concentrația plasmatică maximă a TNF-α. Administrarea de rsTNFR-I a scăzut semnificativ volumul de lichid de reechilibrare necesar pentru a menține stabilității hemodinamice și scăderii maxime a presiunii arteriale medii (MAP) (Fig.4-14).

Termenul de interleukina-1 se aplică în cazul a două polipeptide diferite, IL-1α și IL-1β. Aceste forme distincte biochimic prezintă o omologie de numai 26% din aminoacizi, dar ambele varietăți se leagă de aceiași receptori de pe suprafața celulară și induc aceleași răspunsuri biologice. IL-1, ca și TNF-α, este unul dintre mediatorii cheie ai răspunsului gazdei la infecție, inflamație și agresiune. S-a descoperit că cele două citokine prezintă multe funcții biologice care se suprapun.

Deoarece se consideră că mare parte din IL-1 circulant reprezintă producție tisulară locală în exces, detectarea rară a IL-1 în circulație în timpul sepsisului clinic nu este surprinzătoare. Există dovezi că producția locală de IL-1 și TNF-α este crescută în inflamație chiar în absența citokinelor circulante, ceea ce sugerează că analizele nivelurilor tisulare locale pot fi mai adecvate decât determinarea concentrațiilor circulante.

Un inhibitor al IL-1 care apare în mod natural a fost identificat în urina pacienților febrili, precum și în plasma voluntarilor cu endotoxemie și a pacienților în stare critică. Acest inhibitor este un polipeptid 17-KD cu 26% și 19% secvență omoloagă cu IL-1β și respectiv IL-1α, care se leagă de receptorii IL-1 ai celulelor de suprafață. În pofida secvenței omoloage și a capacității proteinei de a se lega de ambele tipuri de receptori IL-1, ea nu are activitate agonistă și a fost denumită antagonistul receptorului interleukinei-1 (IL-1ra).

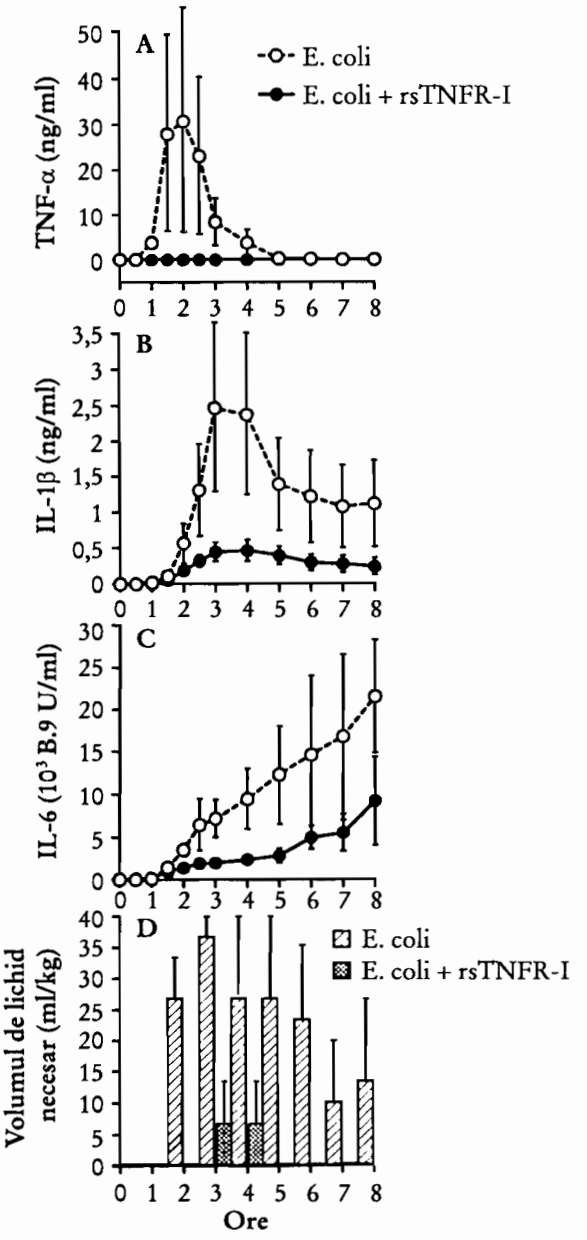


Fig.4-14. Atenuarea inducției de citokine la maimuțele septice care au primit factor de necroză tumorală solubil I. Concentrațiile plasmatice (media + SEM) ale *(A)* factorului de necroză tumorală-alfa (TNF-α), *(B)* interleukinei-1β (IL-1β) și *(C)* interleukinei-6 (IL-6) sunt prezentate în cazul animalelor care au primit tratament (*Escherichia coli* + TNFR-I solubil recombinant [rsTNFR-I], *cercurile pline*) și al animalelor de control (numai *E. coli, cercurile goale*). Nivelele citokinelor au fost determinate prin enzime-linked immunosorbent assay (ELISA) (TNF-α și IL-1β)și bioanaliza hibridoma B. 9 (IL-6). *(D)* Volumul de lichid necesar. (Adaptat după: *Van Zee KY, Kohno T, et al: Tumor necrosis factor soluble receptors circulate during experimental and clinical inflammation and can protect against excessive tumor necrosis factor alpha in vitro and in vivo. Proc. Natl Acad Sci USA 89:4845, 1992, cu permisiune*).

IL-1ra blochează multe funcții ale IL-1 in vitro, inclusiv: proliferarea limfocitelor, adeziunea crescută a celulelor endoteliale pentru neutrofile și eozinofile; sinteza de IL-1, TNF-α, IL-6 și IL-8 de către monocite și producția de oxid nitric în celulele mușchiului neted uman.

Fischer și asociații au investigat posibilul beneficiu al IL-1ra exogen în sepsisul sever prin administrarea unei doze letale de bacterii primatelor nonumane. Administrarea de IL-1ra a scăzut semnificativ hipotensiunea, a determinat scăderea debitului cardiac observată la loturile de control și a îmbunătățit supraviețuirea. În plus, nivelurile circulante de IL-1β și IL-6 au fost semnificativ scăzute. Nivelurile de TNF-α au fost modificate de IL-1ra, ceea ce conduce la concluzia că mecanismele de control ale acestor două citokine sunt independente (Fig.4-15).

Aceste modele animale au furnizat bazele pentru începerea studiilor clinice ale IL-1ra în tratamentul sepsisului. La pacienții la care activitatea IL-1 este echilibrată adecvat de IL-1ra endogenă, administrarea de IL-1ra exogenă poate să nu fie benefică și poate exacerba anumite tipuri de infecții.

Deoarece endotoxina este componentul bacterian responsabil în mare parte pentru efectele toxice ale infecției cu gram-negativi, sunt investigate metodele de blocare a endotoxinei. O abordare constă în a administra anticorpi antiendotoxină. Ziegler și colaboratorii au raportat o îmbunătățire a supraviețuirii la un subset de pacienți cu sepsis la care s-a documentat bacteriemia cu gram-negativi și care au fost tratați cu HA-1A, un anticorp IgM monoclonal uman, împotriva porțiunii lipidului A al endotoxinei. Nu a existat nici o îmbunătățire la acești pacienți fără hemoculturi pozitive. Alt raport a evidențiat îmbunătățirea supraviețuirii la pacienții cu sepsis cu gram-negativi (cu culturi pozitive), dar fără șoc, care au fost tratați cu E5, un anticorp IgM monoclonal murine îndreptat, de asemenea, împotriva lipidului A. Un studiu de urmărire nu a confirmat efectele benefice ale E5.

Proteinele endogene care leagă LPS pot fi utilizate pentru a bloca efectele endotoxinei. O astfel de proteină, prima izolată din granulele neutrofilelor, este proteina bactericidă care crește permeabilitatea (BPI). Această peptidă se leagă de LPS și s-a dovedit că inhibă eliberarea TNF-α mediată de endotoxină in vitro de către celulele mononucleare ale sângelui periferic și in vivo în plămânul murine. BPI, atunci când este preincubat cu LPS, blochează pirogenicitatea mediată de LPS la iepuri. Datele inițiale sugerează că BPI poate prezenta potențial terapeutic în tratamentul sepsisului cu gram-negativi.

Factorii de mai sus sunt numai unii dintre mediatorii probabili ai răspunsului gazdei la sepsisul depășit și șocul septic. Răspunsurile hormonale clasice din șocul septic sunt similare cu cele observate în șocul hemoragic. Alți posibili mediatori ai șocului septic includ kinine, opioide endogene și un număr de citokine recent purificate considerate a media răspunsurile inflamatorii ale gazdei.

Tratament. Controlul infecției prin tratament antibiotic și debridare chirurgicală precoce sau drenaj ghidat radiologic reprezintă tratamentul definitiv. Alte măsuri recomandate, inclusiv tratamentul lichidian și utilizarea medicamentelor vasoactive reprezintă forme adjuvante de tratament. Terapiile adjuvante sunt utile pentru pregătirea pacienților pentru intervenții chirurgicale sau radiologice sau susținerea pacienților până când procesul infecțios poate fi controlat, dar dacă infecția nu poate fi controlată adecvat, decesul pacientului este inevitabil.

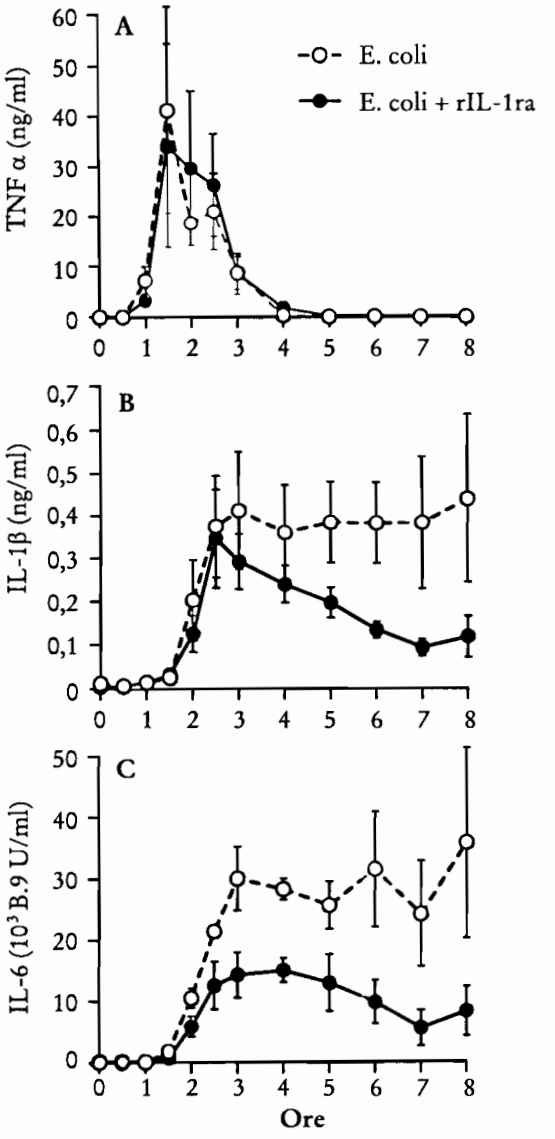


Fig.4-15. Nivelurile citokinelor în timpul șocului septic cu *Escherichia coli* și efectele tratamentului cu antagonist al receptorului interleukinei-1 (IL-1ra). IL-1ra (*cercurile pline*) a scăzut semnificativ răspunsul plasmatic al IL-6 *(C)* și a atenuat răspunsul susținut al IL-1β *(B)* în șocul cu *E. coli* comparativ cu animalele tratate cu placebo (*cercurile goale*). (P <,05 prin ANOVA (analiza variației) și Newman-Keuls MRT [testul intervalului de ținte multiple]. Concentrațiile factorului de necroză tumorală – alfa (TNF-α) *(A)* și ale IL-8 (*nereprezentată*) nu au fost afectate de tratamentul cu IL-1ra. (Adaptat după: *Fischer E, Marano MA, et al: Interleukin-1 receptor blockade improves survival and hemodynamic performance in Escherichia coli septic shock, but fails to alter host responses to sublethal endotoxemia. J Clin Invest 89:1551, 1992, cu permisiune*).

Este esențial să se practice o căutare promptă a sursei de infecție de îndată ce infecția devine evidentă. Este recomandată instituirea măsurilor suportive astfel încât presiunea arterială și venoasă centrală sau presiunea capilară pulmonară blocată să poată fi măsurate direct, iar debitul urinar și gazele sanguine arteriale și venoase centrale ar trebui măsurate dacă este indicat. Dacă procesul infecțios necesită drenaj, intervenția chirurgicală va fi realizată cât mai curând posibil după ce pacientul a fost stabilizat, deoarece unele condiții, precum șocul septic secundar colangitei ascendente, va răspunde numai pentru scurt timp la măsurile adjuvante.

Tratamentul antibiotic va fi bazat pe rezultatele culturilor și testelor de sensibilitate atunci când este posibil, dar în absența acestor informații va fi începută administrarea antibioticelor cu spectru larg, incluzând acoperire pentru microorganismele anaerobe precum speciile de *Bacteroides* sau fungi, dacă este indicat din punct de vedere clinic. Tratamentul antibiotic va fi ajustat atunci când devin disponibile rezultatelor culturilor și antibiogramelor.

Corectarea deficitelor lichidiene preexistente este esențială la pacientul septic și va fi realizată rapid, dar cu precauție, utilizând presiunea capilară pulmonară blocată și debitul cardiac ca un ghid pentru a urmări volumele de repleție adecvate, astfel încât să poată fi evitate efectele pulmonare negative ale supraîncărcării lichidiene. Monitorizarea este esențială, deoarece repleția lichidiană poate fi masivă la acești pacienți. Sunt obișnuite necesaruri de repleție mai mari de 10 l de soluție Ringer lactat.

Utilizarea corticosteroizilor în tratamentul șocului septic a fost controversată până când informațiile furnizate de două studii clinice prospective, bine controlate, au demonstrat că utilizarea corticosteroizilor în doze mari nu a conferit un avantaj din punct de vedere al supraviețuirii față de loturile control netratate cu steroizi (Fig. 4-16). Singurele indicații ale tratamentului steroidian la pacienții cu șoc septic sunt hiposuprarenalismul și de stresul la pacienții care iau steroizi (sau care recent au terminat un tratament cu steroizi) în scopuri imunosupresive sau antiinflamatorii.

Utilizarea clinică în viitor a schemelor de tratament cu anticorpi anti-TNF, proteină C sau alți antimediatori va depinde probabil de recunoașterea precoce a sindromului de sepsis, cu excepția utilizării profilactice pe o populație de pacienți cu risc crescut.

Suportul farmacologic. Deși reechilibrarea lichidiană rămâne tratamentul inițial pentru hipotensiunea din sepsis, frecvent este necesar să administrăm medicamente cu activitate inotropă sau vasopresoare. Dopamina este agentul inotrop utilizat inițial. Așa cum s-a discutat mai devreme în secțiunea despre șocul cardiogen, dopamina prezintă oarecare activitate vasopresoare la doze mai mari care pot fi necesare la pacientul încărcat volemic cu hipotensiune profundă persistentă. Creșterea performanței miocardice alterate în șocul septic reprezintă un obiectiv rezonabil. Dobutamina crește deseori debitul cardiac cu mai puțină tahicardie și mai puține aritmii decât dopamina. Vasodilatația beta-adrenergică determinată de administrarea de dobutamină poate să nu fie tolerată de acești pacienți hipotensivi. S-a dovedit că medicamentele vasodilatatoare îmbunătățesc debitul cardiac și furnizarea de oxigen la pacienții septici normotensivi. Utilizarea lor în șocul septic este limitată de presiunea sistemică mică sau presiunile de umplere cardiacă scăzute. Vasopresoarele mai potente, în pofida efectului lor negativ evident asupra perfuziei periferice, pot fi tranzitor de neevitat la pacienții care prezintă hipotensiune persistentă, care le amenință viața, în pofida administrării optime de lichide și dopamină. Noradrenalina este un agonist potent al alfa-receptorilor care este, de obicei, eficient în creșterea presiunii la pacienții pentru care măsurile descrise mai sus au eșuat. Utilizarea ei este uneori preferată față de dopamina în doze mari, deoarece efectele cardiace sunt mai puține. Adrenalina, o catecolamină cu activitate potentă alfa și beta adrenergică poate susține presiunea sanguină la pacienții care nu răspund la noradrenalină. Frecvent, politerapia este ineficientă și poate fi periculoasă la pacienții

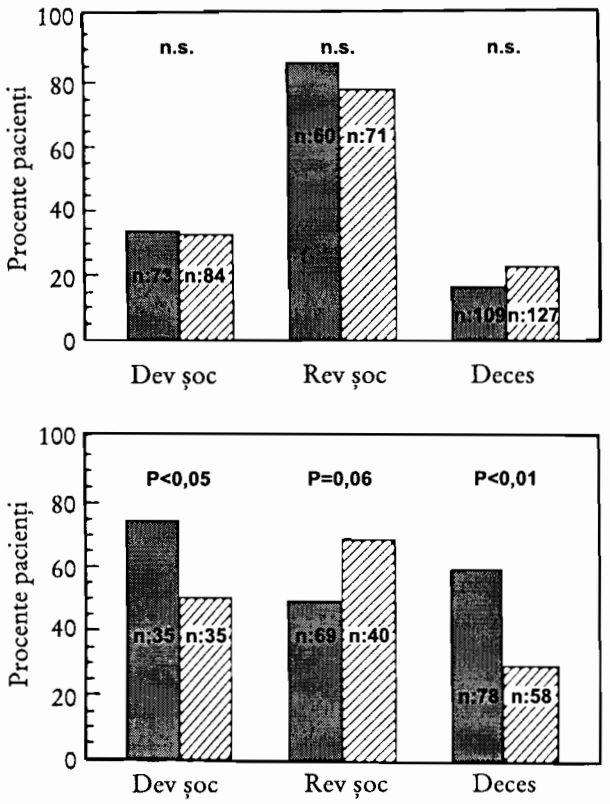


Fig.4-16. Rezultatele studiului tratamentului cu corticosteroizi în șocul septic. *A.* Distribuția principalelor puncte finale de studiu printre pacienții cu concentrații serice inițiale ale creatininei de 2 mg/dl (180 µmol/l) sau mai puțin. *B.* Punctele finale printre pacienții cu concentrații inițiale ale creatininei ce depășesc 2 mg/dl. Grupul metilprednisolon este reprezentat de barele punctate, iar grupul placebo este reprezentat de barele hașurate. (DEV=dezvoltare, REV=contracarare; n.s=nesemnificativ). (După: *Bone RC, Fischer CJ Jr, et al: A controlled clinical trial of high-dose methyl prednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. N. Engl J Med 317:653, 1987, cu permisiune*).

cu tulburări complexe cardiovasculare. Utilizarea presoarelor constituie în principal un suport tranzitor până când sunt instituite tratamentul definitiv principal cu antibiotice și drenajul infecției chirurgicale.

Manipulările răspunsurilor umorale. Având în vedere interacțiunile puțin definite și evident complexe dintre un număr mare de mediatori, tratamentul direcționat împotriva unui singur agent este probabil ineficient. Tratamentul polimedicamentos titrat cu atenție sau tratamentul antimediator seriat poate permite în final modularea efectelor sistemice negative ale răspunsurilor necesare ale gazdei față de agresiune și infecție.

Studiile inițiale ale steroizilor, fibronectinei și naloxonei au fost dezamăgitoare. A fost pusă la punct o imunoterapie mai specifică care utilizează anticorpi IgM monoclonali față de lipopolizaharidul central. Numai mici subseturi de pacienți din fiecare studiu au prezentat beneficiu statistic. Tratamentul cu HA-1A a îmbunătățit supraviețuirea și funcția organelor în prezența bacteriemiei cu gram-negativi cu sau fără șoc. Studiul cu E5 a fost benefic la pacienții cu bacteriemie cu gram-negativi numai în absența șocului. Nici unul din anticorpii îndreptați împotriva lipidului A sau altor epitopi ai lipopolizaharidului central nu a fost stabilit ca modalitate terapeutică.

Antagonistul receptorului IL-1 care apare în mod natural a fost obținut prin tehnologie de recombinare. IL-1ra s-a dovedit benefic pe cîteva modele animale, dar nu a prezentat eficacitate în sepsisul uman. Anticorpii monoclonali anti TNF sunt, de asemenea, disponibili și par a fi promițători la pacienții cu șoc septic. Utilizarea anticoagulantelor precum antitrombina III în tratametul sepsisului neasociat cu șoc este în prezent în curs de investigare. Morbiditatea și mortalitatea prin sepsis, persistente și semnificative, în pofida tratamentului antibiotic potent, intervenției chirurgicale prompte și suportului lichidian și medicamentos atent titrat, sugerează că viitorul în următoarele decade în ceea ce privește îmbunătățirea rezultatelor terapeutice constă în aceste noi tratamente promițătoare.

BIBLIOGRAFIE

Fiziopatologia șocului hipovolemic

Blalock A: *Principles of Surgical Care, Shock and Other Problems.* St Louis, CV Mosby, 1940.

Braunwald E, Sonnenblick EH, et al: Mechanisms of cardiac contraction and relaxation, în Braunwald E (editor): *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* Philadelphia, WB Saunders, 1992, p 351.

Chiao JJC, Jones WG II, Shires GT III, et al: Effect of sepsis on intracellular sodium activity, sodium concentration, and water content in thermal injured rat. *Circ Shock* 38:42, 1992.

Canizaro PC, Prager MD, Shires GT: The infusion of Ringer's lactate solution during shock. *Am J Surg* 122:494, 1971.

Davis JM, Stevens JM, et al: Neutrophil laboratory activity in severe hemorrhagic shock. *Circ Shock* 10: 199, 1983.

Gross SG: *A system of surgery: Pathological, Diagnostic, Therapeutic and operative.* Philadelphia, Lea & Febiger, 1972.

Holcroft JW: Impairment of venous return in hemorrhage shock. *Surg Clin North Am* 62:25, 1982.

Horton JW: Hemorrhagic shock depresess myocardial contractile function in the guinea pig. *Circ Shock* 28:23, 1989.

Rush BF Jr, Redan JA, et al: Does the bacteremia observed in hemorrhagic shock have clinical significance? A study in germ-free animals. *Ann Surg* 210:342, 1989.

Shenkin HS, et al: On the diagnosis of hemorrhage in man: A study of volunteers bled large amounts. *Am J Med Sci* 208:421, 1944.

Suffredini AF, Fromm RE, et al: The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med* 321:280, 1989.

Wiggers CJ: Present status of shock problem. *Physiol Rev* 22:74, 1942.

Reacția lichidului extracelular

Campion DS, et al: The effect of hemorrhagic shock on transmembrane potential. *Surgery* 66:1051, 1969.

Chiao JJ, Minei JP, et al: In vivo myocyte sodium activity and concentration during hemorrhagic shock. *Am J Phys* R684, 1990.

Cunningham JN Jr, Shires GT, Wagner Y: Cellular transport defects in hemorrhagic shock. *Surgery* 70:215, 1971.

Illner HP, Shires GT: The effect of hemorrhagic shock on potassium transport in skeletal muscle. *Surg Gynecol Obstet 150:17, 1980.*

Lucas CE, Ledgerwood AM, et al: Colloid oncotic pressure and body water dynamics in septic and injured patients. *J Trauma* 31:927, 1991.

Roberts JP, Roberts JD, et al: Extracellular fluid deficit following operation and its correction with Ringer's lactate. *Ann Surg* 202:1, 1985.

Shires GT, et al: Alterations in cellular membrane function during hemorrhagic shock in primates. *Ann Surg* 176:288, 1972.

Wilde WS: The chloride equilibrium in muscle. *Ann J Physiol* 143:666, 1945.

Reacțiile pulmonare

Baldwin RE, Rice CL, et al: Adult respiratory distress syndrome, in Shields TW (editor): *General Thoracic Surgery,* Philadelphia, Lea & Febiger, 1989, pp 474-482.

Barie P, Shires GT: *Surgical Intensive Care*, Boston, Little, Brown, 1993.

Dahn MS, Lucas CE, et al: Negative inotropic effects of albumin resuscitation for shock, *Surgery* 86:235, 1979.

Maunder RI, Hudson Ld: Pharmacologic strategies for treating the adult respiratory distress syndrome. *Respir Care*, 35:241, 1990.

Montgomery AB, Stager MA, et al: Causes of mortality associated with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 132:485, 1985.

Pepe PE, Hudson LD, et al: Early application of positive end-expiratory pressure in patients at risk for the adult respiratory distress syndrome. *N engl J Med* 311:281, 1984.

Sinanan M, Maier RV, Carrico CJ: Laparatomy for intraabdominal sepsis in ICU patients: Indication and outcome. *Arch Surg* 119:652, 1984.

Shires GT III, Peitzman AB, et al: Response of intraoperative lung water to intraoperative fluids. *Ann Surg 197:515, 1983.*

Alterările transportului oxigenului

Bellingham AJ, Detter IC, Lenfant C: Regulatory mechanisms of hemoglobin oxygen affinity in acidosis and alkalosis. *J Clin Invest* 50:700, 1971.

Canizaro PC: Oxygen transport in shock, în Shires GT (editor): *Shock and Related Problems*, Clinical Surgery International. New York, Churchill Livingstone, 1984, vol 9, pp 127-147.

Consensus Conference: Perioperative red blood cell transfusion. *JAMA* 260:2700, 1988.

Feola M, Gonzalez Hf, et al: Development of a bovine stroma free hemoglobin solution as a blood substitute. *Surg Gynecol Obstet* 157:399, 1983.

Gould SA, Rosen AL, et al: Fluosol-DA as a red cell substitute in acute anaemia. *N engl J Med* 314:1653, 1986.

Gould SA, Sehgal LR, et al: The efficacy of polymerized pyridoxylated hemoglobin solution as an O_2 carrier. *Ann Surg* 211:394, 1990.

Hoyt DB, Greenburg AG, et al: Resuscitation with fluosol-DA 20% – tolerance to sepsis. *J Trauma* 26:8, 713, 1986.

Levine EA, Rosen AL, et al: Treatment of acute postoperative anemia with recombinant human erythropoietin. *J Trauma* 19:1134, 1989.

Lucas CE, Ledgerwood AM, Huggins RF: Impaired salt and water excretion after albumin resuscitation for hypovolemic shock. *Surgery* 86:544, 1979.

Samsel RW, Schumacker PT, et al: Oxygen delivery to tissues. *Eur Respirat J 4:1258, 1991.*

Tratamentul șocului

Beecher HK: Preparation of battle casualties for surgery. *Ann Surg* 121:769, 1945.

Bickell WH, Wall JHJ, Jr, et al: Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *NEJM* 331:1105, 1994.

Bickell WH, Bruttig SP, et al: The detrimental effects of intravenous crystalloid after aortomy in swine. *Surgery 110:519, 1991.*

Bruttig SP, O'Benar JD, et al: Effects of immediate versus delayed fluid resuscitation on hemorrhage volume and mortality in anesthesized pigs. *Circ Shock* 31:70, 1990.

Chavez–Negreta A, Majluf CS, et al: Treatment of hemorrhagic shock with intraosseous or intravenous infusion of hypertonic saline dextran solution. *Eur Surg Res* 23:123, 1991.

Civetta JM: A new look at the Starling equation. *Crit Care Med* 7:84, 1979.

Greenhalgh DG, Housinger TA, et al: Maintenance of serum albumin levels in pediatric burn patients: a prospective, randomized trial. *J trauma* 39:67, 1995.

Hagman Cf, Bagge L, Thoren L: The use of blood components in surgical transfusion therapy. *World J Surg* 11:2, 1987.

Kowalenko T, Stern S, et al: Improved outcome with hypotensive resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock in a swine model. *J Trauma* 33:349, 1992.

Isom OW: Cardiogenic shock, in Shires GT (editor): *Fluids, Electrolytes, and Acid Bases*, New York, Churchill-Livingstone, 1988, p 133.

Lee L, Bates ER, et al: Percutaneous transluminal coronary angioplasty improves survival in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Circulation* 76:1345, 1988.

Lucas CE, Ledgerwood AM, et al: Impaired pulmonary function after albumin resuscitation from shock. *J Trauma 20:446, 1980.*

Mattox KL, Bickell W, et al: Prospective MAST study in 911 patients. *J Trauma* 29: 1104, 1989.

Moss GS, Proctor HJ, et al: Hemorrhagic shock in the baboon. I. Circulatory and metabolic effects of dilutional therapy: preliminary report. *J Trauma* 8:837, 1968.

Nasraway SA, Rackow EC, et al: Inotropic response to digoxin and dopamine in patients with severe sepsis, cardiac failure, and systemic hypoperfusion, *Chest* 95:612, 1989.

Soucy D, Sindlinger J, et al: Isotonic saline resuscitation in uncontrolled hemorrhage under various anesthetics. *Ann Surg* 222:87, 1995.

Soucy DM, Sindlinger JF, et al: The effects of isotonic saline volume resuscitation in uncontrolled hemorrhage. *Surg Gynecol Obstet* 177: 545, 1993.

Stern SA, Dronen SC, et al: Effect of blood pressure on hemorrhage volume and survival in a near fatal hemorrhage model incorporating a vascular injury. *Ann Emerg Med* 22:155, 1993.

Vassar MJ, Perry CA, et al: Analysis of potential risks associated with 7,5% sodium chloride resuscitation of traumatic shock. *Arch Surg* 125:1309, 1990.

Velanovich V: Crystalloid versus colloid fluid resuscitation. A metaanalysis of mortality. *Surgery* 105:65, 1989.

Whelton A, Donadiq JV Jr: Post-traumatic acute renal failure in Vietnam. *Johns Hopkins Med J* 124:95, 1969.

Mediatorii umorali

Abraham E, Freitas AA: Hemorrhage produces abnormalities in lymphocyte function and lymphokine generation. *J Immunol* 142: 899, 1989.

Berger M, Wetzler EM, et al: Tumor necrosis factor is the major monocyte product that increases complement receptor expression on mature human neutrophils. *Blood* 71:151, 1988.

Bitterman H, Smith BA, et al: Beneficial actions of antagonism of peptide leukotrienes in hemorrhagic shock. *Circ Shock* 24:159, 1988.

Cohn SM, Fink MP, et al: LY 171883, a leukotriene D. E. receptor antagonist, preserves mesenteric perfusion and ameliorates intestinal intramucosal acidosis in porcine endotoxic shock. *J Surg Res* 49:37, 1990.

Dinarello CA: The proinflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor and treatment of the septic shock syndrome. *J Infect Dis* 163:1177, 1991.

Engelberts I, Stephens S, et al: Evidence for different effects of soluble TNF-receptors on various TNF measurements in human biological fluids. *Lancet* 338:515, 1991.

Fischer E, Marano Ma, et al: Interleukin-1 receptor blockage improves survival and hemodynamic performance in *Escherichia coli* septic shock, but fails to alter host responses to sublethal endotoxemia. *J Clin Invest* 89:1551, 1992.

Fischer E, Van Zee KJ, et al: Interleukin-1 receptor antagonist circulates in experimental inflammatory and in human disease. *Blood* 79:2196, 1992.

Fong Y, Marano Ma, et al: the acute splachnic and peripheral tissue metabolic response to endotoxin in humans. *J Clin Invest* 85:1896, 1990.

Fong Y, Tracey KJ, et al: Antibodies to cachectin / tumor necrosis factor reduce interleukin 1B and interleukin 6 appearance during lethal bacteremia. *J Exp Med* 170:1627, 1989.

Haglund U: The splanchnic organs as the source of toxic mediators in shock. *Prog Clin Biol Res 264:135, 1988.*

Hesse DG, Tracey KJ, et al: Cytokine appearance in human endotoxemia and primate bacteremia. *Surg Gynecol Obstet* 166:147, 1988.

Lefer AM: Significance of lipid mediators in shock states. *Circ shock* 27:3, 1989.

Marano MA, Fong Y, et al: Serum cachectin / TNF in critically ill burn patients correlates with infection and mortality. *Surg Gynecol Obstet* 170:32, 1990.

Minei JP, Fantini GA, et al: Endotoxin infusion in human volunteers: assessment of the early cellular membrane response. *Surg Forum* 38:102, 1987.

Minei IP, Shires GT III, et al: Platelet activating factor antagonist CV3988 prevents hepatocellular membrane dysfunction during live *E. coli* bacteremia. *Surg Forum* 39:24, 1988.

Rush BF Jr, Sori AJ, et al: endotoxemia and bacteremia during hemorrhagic shock. The link between trauma and sepsis? *Ann Surg* 207:549, 1988.

Schirmer WJ, Schirmer JM, Fry DE: Recombinant human tumor necrosis factor produces hemodynamic changes characteristic of sepsis and endotoxemia. *Arch Surg* 124:445, 1989.

Sun X, Hsuch W: Bowel necrosis induced by tumor necrosis factor in rats is mediated by platelet-activating factor. *J Clin Invest* 81:1328, 1988.

Tracey KJ: Tumor necrosis factor (cachectin) in the biology of septic shock syndrome. *Circ Shock* 35:123, 1991.

Tracey KJ, Fong Y, et al: Anti-cachectin TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteremia. *Nature* 330:662, 1987.

Tracey KJ, Lowry SF, et al: Cachectin/tumor necrosis factor soluble receptors circulate during experimental and clinical inflammation and can protect against excessive TNF a in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:4845, 1992.

Wolpe SD, Cerami A: Macrophage inflammatory proteins I and 2: Members of a novel superfamily of cytokines. *FASEB J* 3:2565, 1989.

CAPITOLUL 5

Infecţiile chirurgicale

Richard J. Howard

Istoric
Considerații generale
Principii de tratament
Determinanții infecției
Tipuri de infecții chirurgicale
Infecțiile țesutului moale
Celulita și limfangita
Abcesul țesutului moale
Infectiile necrotizante ale țesutului moale
Tetanosul
Infecțiile cavităților organismului
Peritonita și abcesul intraabdominal
Empiemul
Alte infecții ale spațiilor închise
Infecțiile asociate dispozitivelor protetice
Infecțiile dobândite în spital (nosocomiale)
Infecțiile plăgii
Profilaxia
Alte infecții dobândite în spital
Microbiologie chirurgicală
Bacteriile
Coci gram-pozitivi
Bacilii gram-negativi aerobi și facultativ anaerobi
Bacteriile anaerobe
Fungi
Virusuri
Virusul imunodeficienței umane
Tratamentul antimicrobian
Distribuția agenților antimicrobieni
Utilizarea antibioticelor în chirurgie
Administrarea medicamentelor
Imunoterapia și tratamentul biologic al infecției

ISTORIC

Infecția este întâlnită de către toți chirurgii; prin natura profesiei lor ei alterează invariabil prima linie a mecanismelor de apărare ale gazdei – bariera cutanată sau mucoasă. Intrarea microbilor în țesuturile gazdei reprezintă condiția inițială necesară pentru infecție. Prevenirea penetrării microbiene, reducerea inoculului microbian și tratarea infecției stabilite constituie progrese importante în reducerea mortalității asociate chirurgiei.

În cea mai mare parte a istoriei chirurgiei, decesul datorat infecției era obișnuit, deși până la sfârșitul secolului al XIX-lea nu s-a apreciat cauza bacteriană a infecției chirurgicale. Decesul datorat infecției era atât de obișnuit după fracturi multiple sau fracturi determinate de plăgi prin împușcare, încât amputația era tratamentul standard. Înainte să fie instituite practicile antiseptice, ratele de mortalitate prin amputație în timpul războiului dintre 1745 și 1865 au fost între 25 și 90%. Ratele de mortalitate prin amputație în practica civilă în timpul aceleiași perioade au variat de la 5 la 50%.

Introducerea anesteziei de către Long în 1842 și de către Morton în 1846 a lărgit sfera chirurgicală prin permiterea intervențiilor chirurgicale pe cavitățile organismului și a dat posibilitatea chirurgilor să opereze mai lent și pe îndelete, astfel încât decesul prin hemoragie a fost diminuat. Totuși, infecția a rămas o mare problemă. Gangrena de spital (sau *erizipelul*, un termen popularizat în timpul Războiului Civil, care descrie o infecție necrozantă determinată probabil de *Streptococcus*) și tetanosul au continuat să-i neliniștească pe chirurgi și pe pacienții lor. Mulți chirurgi au realizat că un prognostic mai favorabil a fost asociat unei infecții care a dezvoltat „puroi steril" mai curând decât unei infecții mai severe care nu a fost asociată cu purulență. Totuși, chirurgii nu înțeleseseră cauza infecției.

Joseph Lister (1827-1912) a adus chirurgiei una din marile contribuții demonstrând că antisepsia ar putea preveni infecția și, deci, că fracturile multiple nu trebuie să fie tratate prin amputație. În martie 1865, el a început să plaseze acid carbolic pur în plăgi. Mai târziu el a scăzut concentrația la 10, 5 și 2,5%. În 1867, el și-a publicat primele serii de expuneri științifice despre antisepsie, raportând, printre alte lucruri, faptul că fracturile multiple s-au vindecat fără infecție atunci când plăgile au fost tratate cu acid carbolic.

Noțiunea de antisepsie a plăgii nu a apărut o dată cu Lister. Peste 20 de articole au apărut în publicațiile medicale britanice între 1859 și 1865, descriind tratamentul antiseptic

al plăgilor. Numeroși agenți au fost plasați în plăgi încă din timpuri antice în încercarea de a stimula vindecarea și de a preveni decesul – terebentină, smoală și gudron, balsamuri și rășini aromatice, mir și tămâie, miere de albine, alcool, glicerină, clorură de mercur, nitrat de argint, iod, hipocloriți, creozot, clorură ferică, clorură de zinc și acid carbolic. În 1871, Lister a început să utilizeze spray-ul cu acid carbolic pentru a reduce contaminarea atmosferei din sala de operație, o practică pe care a abandonat-o în 1887.

„Principiul antiseptic" sau „metoda Listeriană" a subliniat importanța tratamentului antiseptic al plăgilor după operație. Deși a întâmpinat inițial rezistență din partea multor chirurgi (mai mult chirurgi britanici și americani, decât chirurgi de pe continent), el a fost adoptat treptat.

Chiar târziu în secolul XIX, chirurgia aseptică nu era practicată în general. Chirurgii se spălau pe mâini după, dar rareori înainte de operație. Atunci când în 1882 a fost întrebat ce e nou în chirurgie, Ernst Bergmann a spus: „Azi ne spălăm pe mâini înainte de operație". Mănușile nu au fost purtate de rutină până în prima parte a secolului XX. Chirurgia aseptică a fost adoptată numai treptat și cu multă opoziție. Sterilizarea instrumentelor, la început cu substanțe chimice și apoi cu vapori, a intrat în practică în anii 1880 și 1890. Spălarea mâinilor și purtarea de măști, bonete, robe și mănuși au fost, de asemenea, introduse cam în acest timp.

William Stewart Halsted (1852-1922) a introdus mănușile de cauciuc pentru asistenta sa care curăța instrumentarul (și viitoarea Doamnă Halsted), Caroline Hampton, deoarece sublimatul coroziv utilizat pentru a steriliza instrumentele, clorura de mercur, îi irita pielea. Unul dintre studenții lui Halsted, Joseph Bloodgood, a introdus utilizarea lor de rutină de către întreaga echipă operatorie.

Introducerea antibioticelor a constituit un pas principal în tratarea infecțiilor. Deși descoperirea penicilinei a fost prima oară raportată de Alexander Fleming în 1928, ea nu a fost utilizată clinic până la administrarea de către Howard Florey în anii 1940. Apoi penicilina a fost rapid introdusă în medicina clinică generală și a fost urmată de streptomicină și numeroase alte antibiotice. S-a sperat că antibioticele vor elimina riscul de infecție ca o complicație chirurgicală și vor permite ca infecția stabilită să fie vindecată ușor, dar nu aceasta a fost situația. Infecția plăgilor și alte infecții postoperatorii continuă să fie o problemă, chiar dacă antibioticele au redus riscul lor. Utilizarea pe scară largă a antibioticelor a condus chiar la apariția de tulpini bacteriene rezistente la antibiotice. De asemenea, natura infecțiilor postoperatorii s-a modificat, deoarece sunt operați mulți pacienți (debilitați, vârstnici, pacienți cu cancer) care prezintă mecanisme de apărare compromise sau care primesc medicamente ce inhibă mecanismele de apărare (agenți pentru chimioterapia cancerului, imunodeprimante pentru a preveni rejetul transplantului de organ).

De asemenea, s-a sperat că antibioticele vor vindeca majoritatea infecțiilor chiar fără intervenție chirurgicală. Deși introducerea tratamentului antibiotic a reprezentat un pas uriaș în tratamentul infecțiilor nechirurgicale, ea a avut un impact mult mai mic în tratamentul infecțiilor chirurgicale. Rata de mortalitate a apendicitei acute a fost de aproximativ 50% în ultima parte a secolului XIX. Recunoașterea, în anii 1890, a faptului că o persoană cu apendicită acută necesită o intervenție chirurgicală imediată a condus la o scădere dramatică a ratelor de mortalitate în prima parte a secolului XX. Până în acel moment, chirurgii credeau că așteptând câteva zile vor permite ca epiplonul și intestinele să izoleze apendicele, după care un abces ar putea fi în siguranță drenat. Dezvoltarea tratamentului lichidian intravenos și a transfuziei de sânge a condus la o altă scădere a ratelor de mortalitate în prima parte a secolului XX. Până în momentul în care penicilina a devenit disponibilă, rata de mortalitate a apendicitelor acute scăzuse deja la 5%. Îmbunătățirea continuă a anesteziei, tehnicii chirurgicale și a îngrijirii postoperatorii a contribuit, de asemenea, la scăderea continuă a mortalității – la fel ca și tratamentul antibiotic.

Deși tratamentul antibiotic a fost un progres remarcabil în tratamentul infecțiilor, pentru pacienții cu infecție chirurgicală el constituie numai o parte din tratament. Infecțiile chirurgicale necesită în general o intervenție chirurgicală (sau drenaj percutanat asistat radiologic) pentru a avea un rezultat pozitiv. În viitor, îmbunătățirea continuă a rezultatului terapeutic în infecția chirurgicală va fi influențată mai probabil de factori precum metode mai precoce și mai bune de diagnostic, îngrijire mai bună a pacientului și tratamentul îndreptat împotriva produșilor bacterieni sau împotriva răspunsurilor gazdei, decât de îmbunătățirea tratamentului antimicrobian.

CONSIDERAȚII GENERALE

Infecțiile chirurgicale pot fi definite în mod convenabil drept infecții care necesită tratament chirurgical sau sunt rezultatul tratamentului chirurgical. Infecțiile care necesită tratament chirurgical includ (1) infecții necrozante ale țesutului moale; (2) infecții ale cavităților organismului precum peritonite, pericardite supurative și empieme; (3) infecții limitate la un țesut, organ sau articulație, precum abcese și artrite septice; și (4) infecții asociate dispozitivelor protetice. Având în vedere posibilitatea răspândirii infecțiilor virale, precum virusul imunodeficienței umane (HIV) și virusurile hepatitelor, de la pacient la chirurg și de la chirurg la pacient, infecțiile lucrătorilor din domeniul sănătății au devenit, de asemenea, o preocupare pentru chirurgi.

Infecțiile care sunt determinate de tratamentul chirurgical includ infecția plăgii, abcesele postoperatorii, peritonita postoperatorie (terțiară), altă infecție postoperatorie a cavităților organismului, infecția legată de dispozitivele protetice și alte infecții dobândite în spital, printre care se numără pneumoniile, infecția tractului urinar și infecția legată de cateterul vascular. Pacienții imunocompromiși sunt subiectul infecțiilor virale și fungice care determină rareori infecție la gazdele normale.

Principii de tratament

Propriile mecanisme de apărare ale pacientului și tratamentul antibiotic sunt adecvate pentru a învinge majoritatea infecțiilor. Tratamentele nechirurgicale pot asista recuperarea din unele infecții. Fizioterapia toracică este utilă la pacienții cu pneumonie, în special cei cu secreții vâscoase. Creșterea aportului lichidian și astfel creșterea fluxului urinar este utilă la pacienții cu infecții ale tractului urinar. Imobilizarea și plasarea pe un plan mai înalt pot atenua durerea și pot scădea tumefacția unei extremități ce suferă de celulită sau limfangită.

Tratamentul chirurgical este necesar, în general, atunci când mecanismele de apărare nu pot funcționa adecvat sau când există o contaminare continuă cu microorganisme: co-

lecțiile lichidiene infectate trebuie să fie drenate, țesutul necrotic infectat trebuie să fie debridat, iar corpii străini infectați trebuie să fie îndepărtați. Colecțiile lichidiene infectate, precum abcesele trebuie să fie drenate, deoarece celulele fagocitare nu pot funcționa adecvat în condițiile metabolice prezente local. Antibioticele nu sunt foarte eficiente împotriva bacteriilor din abcese, deoarece penetrează slab în abcese și acționează cel mai bine pe bacteriile aflate în diviziune, iar majoritatea bacteriilor din abcese nu sunt în curs de diviziune. Drenajul este, de asemenea, salutar, deoarece țesutul necrotic și corpii străini inhibă funcționarea adecvată a mecanismelor de apărare.

Defectele tractului gastrointestinal furnizează o sursă continuă de bacterii, care depășesc rapid mecanismele de apărare. Intervenția chirurgicală este necesară pentru a pune capăt acestei surse prin închiderea defectului din tractul gastrointestinal sau prin aducerea defectului către exterior sub formă de ileostomă sau colostomă.

Determinanții infecției

Dezvoltarea infecției chirurgicale depinde de câțiva factori: (1) patogenicitatea și numărul microbilor, (2) mecanismele de apărare ale gazdei, (3) mediul local și (4) tehnica chirurgicală (pentru infecția postoperatorie).

Patogenicitatea microbilor. Capacitatea unui microb de a determina o infecție constă într-un echilibru între mecanismele de apărare ale gazdei și patogenicitatea microbiană. Unii microbi, care, teoretic, nu au capacitatea de a determina infecție la o gazdă normală, pot produce infecție letală la un individ cu mecanisme de apărare compromise.

Multe bacterii (*S. pneumoniae, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, Salmonella typhi*) și mulți fungi (*Histoplasma capsulatum, Candida albicans, Cryptococcus neoformans*) prezintă capsule groase care le fac rezistente la fagocitoză (vezi secțiunea Microbiologia chirurgicală). Alți microbi (*Mycobacterium tuberculosis, Aspergillus flavus* și *Toxoplasma gondii*) rezistă la distrugerea intracelulară după ce au fost fagocitate, atunci când lizozomii care conțin enzimele ce digeră microbii nu fuzionează cu fagozomul. Alți microbi rezistă cu succes la digestia de către enzimele lizozomale.

Unele bacterii pot elabora toxine, dintre care multe sunt enzime ce lezează sau distrug celulele sau promovează diseminarea în țesuturi. Exotoxinele joacă un rol important în patogenicitatea speciilor *Clostridium*, *Staph. aureus* și *Strep. pyogenes*. Alte bacterii (*Clostridium tetani, Clostridium botulinum*) elaborează neurotoxine care alterează transmiterea nervoasă normală.

Endotoxinele sunt complexe lipopolizaharid-proteină, care sunt constituenți normali ai peretelui celular al bacteriilor gram-negative. Aceste molecule activează multe căi biologice, inclusiv sistemele complementului și coagulării și determină eliberarea de citokine și alți mediatori biologici din macrofage, eliberarea de hormoni și alterarea metabolismului.

Mecanismele de apărare ale gazdei. Mecanismele locale de apărare ale gazdei sunt importante în prevenirea penetrării microbiene în țesuturi. Mecanismele sistemice de apărare ale gazdei sunt necesare pentru a debarasa țesuturile de microbi după ce s-a produs penetrarea.

Mecanismele locale de apărare ale gazdei. Țesuturile sunt protejate față de invazia microbiană printr-un strat de epiteliu. Epiteliul tegumentului este multistratificat, iar straturile superficiale sunt keratinizate. De asemenea, epiteliul este multistratificat în nazofaringe, cavitate orală, esofag și tract genitourinar. La nivelul altor situsuri (arborele traheobronșic, tractul gastrointestinal și ochiul) un singur strat de epiteliu protejează țesuturile subiacente. De asemenea, fiecare situs furnizează un mediu local care nu favorizează atașarea și creșterea microbiană. Dintre aceste caracteristici ale mediului local se pot enumera: absența umidifierii (tegument), acțiunea de spălare a lacrimilor și urinii, cilii (traheea, bronhii), peristaltica, mucusul, pH-ul (tractul gastrointestinal) și imunitatea locală (IgA).

Mecanismele sistemice de apărare ale gazdei. În întreg organismul există un sistem complex de mecanisme de apărare care pot inactiva și distruge agenții microbieni. Aceste mecanisme de apărare constau din celulele fagocitare, sistemul imun și alte cascade moleculare, precum sistemul complementului, sistemul coagulării și sistemul kininei. Celulele fagocitare care pot ingera și distruge microbii includ leucocitele polimorfonucleare (PMN-uri) și macrofagele tisulare (monocitele din sânge). Printr-un set complex de interacțiuni ale microbilor cu complementul și alte molecule de activare, PMN-urile aderă la endoteliul vascular, migrează prin endoteliu și se deplasează în direcția microbilor (chemotaxis), se atașează de microbi (ceea ce poate implica imunoglobuline sau alte opsonine) și fagocitează microbii. În final, lizozomii, care conțin o varietate de enzime, fuzionează cu fagozomul și microbul este rapid digerat. Inițierea acestui proces și modificările chimice, celulare și fiziologice asociate lui determină inflamație.

Macrofagele sunt celule fagocitare, descoperite în toate țesuturile organismului: în ficat (celulele Kupffer), splină, țesut limfoid, plămân (microfage alveolare), creier (celule gliale), țesut conjunctiv (histiocite), pleură și peritoneu. De asemenea, macrofagele se pot deplasa spre microbi ca răspuns la agenții chemotactici, îi fagocitează și îi distrug. În plus, macrofagele sunt importante în inițierea răspunsului imun și pot elabora citokine, factor de necroză tisulară, interferon și alte molecule biologic active. Imunitatea umorală și cea celulară sunt mecanisme sistemice importante de apărare ale gazdei față de mulți agenți microbieni. Sistemul complementului, sistemul coagulării, sistemul kininei, leucotrienele, citokinele și alte molecule biologic active sunt, de asemenea, activate de agenții microbieni și joacă un rol important în mecanismele de apărare ale gazdei.

Mecanismele de apărare ale gazdei sunt alterate la indivizii malnutriți, pacienții traumatizați, pacienții din postoperator, pacienții arși, pacienții cu neoplasme maligne și pacienții care primesc medicamente precum agenți chimioterapeutici anticanceroși, agenți imunosupresivi ce previn rejetul de transplant, steroizii sau alți agenți care prezintă efecte imunosupresive.

Factorii locali de mediu. Factorii locali pot permite ca o infecție să apară la o persoană cu contaminare microbiană minimă și cu mecanisme de apărare altminteri adecvate. Acești factori de mediu inhibă mecanismele sistemice de apărare ale gazdei făcându-le să fie incomplet eficiente. O plagă prin traumatism care în mod normal s-ar vindeca fără infecție prezintă o probabilitate mult crescută de a deveni infectată, dacă traumatismul a determinat devitalizarea țesutului sau dacă corpii străini au fost depozitați în plagă.

Celulele fagocitare nu funcționează eficient în prezența țesutului devitalizat sau a corpilor străini. O sutură poate reduce numărul de *Staph. aureus* necesar pentru a produce o infecție subcutanată cu un factor de 100.000. Colecțiile lichidiene și edemul cresc, de asemenea, probabilitatea de infecție, deoarece ele inhibă fagocitoza.

Bolile vasculare periferice contribuie la infecția țesutului moale împiedicând sângele și mecanismele sistemice de apărare pe care le conține (celule fagocitare, imunoglobuline și alți mediatori) să atingă situsul contaminării microbiene. De asemenea, șocul scade cantitatea de sânge care ajunge la nivelul acestor situsuri.

Acești factori de mediu pot împiedica celulele fagocitare să funcționeze eficient prin scăderea tensiunii tisulare a oxigenului (PO_2). PO_2 scăzut inhibă funcția celulelor fagocitare și favorizează creșterea anaerobilor.

Tehnica chirurgicală. Tehnica chirurgicală este un determinant important al infecției postoperatorii a plăgii și a altor infecții postoperatorii. Chirurgii pot scădea probabilitatea infecției postoperatorii prin manipularea cu blândețe a țesuturilor; îndepărtarea țesuturilor devitalizate, a sângelui și a altor substanțe care favorizează creșterea microbiană; utilizarea adecvată a drenajelor (și evitarea utilizării inadecvate); evitarea cauterizării excesive; și abținerea de la realizarea anastomozelor intestinale sub tensiune sau în cazurile în care există vreo suspiciune de irigație sanguină inadecvată.

TIPURI DE INFECȚII CHIRURGICALE

Infecțiile țesutului moale

Infecția țesuturilor moi (Tabelul 5-1) – tegument, grăsime subcutanată, fascii și mușchi – poate fi tratată de obicei cu antibiotice, dacă nu s-a format un abces sau nu s-a dezvoltat necroză tisulară.

Celulita și limfangita

Celulita este o infecție diseminată a tegumentului și a țesuturilor subcutanate. Semnele de lezare a tegumentului pot fi prezente sau absente. Se caracterizează prin durere și sensibilitate locală, edem și eritem. De obicei limita dintre tegumentul infectat și cel neafectat nu este distinctă, regiunea de eritem decolorându-se progresiv spre tegumentul care apare normal. Erizipelul, care este determinat de *Strep. pyogenes* este caracterizat prin eritem intens cu o linie clară de demarcație între tegumentul afectat și cel neafectat. Celulita poate fi însoțită de manifestări sistemice precum febră, frisoane, indispoziție și reacție toxică.

În afară de *Strep. pyogenes* celulita poate fi determinată de numeroase alte bacterii pe lângă *Strep. pyogenes*, precum *Staph. aureus, Strep. pneumoniae*, alți streptococi, *Haemophilus influenzae* și bacterii gram-negative aerobe și anaerobe. Limfangita, inflamația canalelor limfatice din țesuturile subcutanate, se prezintă ca dungi roșii vizibile. Bacteriile pot ajunge la ganglionii limfatici și pot determina limfadenita.

Celulita și limfangita pot fi tratate numai cu antibiotice, dar chirurgia poate fi necesară pentru a trata sursa, ca în cazul formării unui abces. Tratamentul include imobilizarea și ridicarea extremității pentru a reduce durerea și tumefacția. Eșecul de a obține un răspuns clinic prompt va sugera faptul că s-a produs supurația și că poate fi necesar drenajul chirurgical.

Alte infecții tegumentare care pot fi tratate prin curățare locală și antibiotice locale sau sistemice includ impetigo (*Staph. aureus*), erizipeloidul (*Erysipelothrix rhusiopathiae [insidiosa]*), foliculita și furunculoza.

Unii factori microbieni care determină infecții granulomatoase produc ulcere, noduli, sinusuri sau plăgi infiltrate. Pentru astfel de leziuni pot fi necesare biopsia cu cultură și examen histologic al țesutului cu colorații speciale. Infecțiile micobacteriene și fungice se pot manifesta în acest mod.

Abcesul țesutului moale

Tratamentul chirurgical este necesar, de obicei, atunci când infecția țesutului moale determină abcese sau necroză tisulară. Furunculele și carbunculele (burbioane), abcesele sânului și abcesele perianale necesită incizie chirurgicală și drenaj și, de obicei, tratament antibiotic. Un carbuncul este un abces subcutanat, format de obicei printr-o infecție confluentă a unor foliculi piloși adiacenți multipli. Ei sunt cel mai frecvent situați pe ceafă și pe regiunea dorsală superioară. Cea mai obișnuită cauză este *Staph. aureus*. Eritemul supraiacent poate conduce la diagnosticul eronat de celulită, dar prezența unei mase fluctuente conduce de obicei la diagnosticul corect. Un panarițiu este o colecție purulentă la nivelul falangei distale a degetelor, care determină durere intensă și presiune în acel compartiment. Tumefacția poate fi minimă datorită benzilor fibroase dintre tegument și os. Tratamentul necesită incizie și drenaj. O incizie laterală este utilizată pentru a evita o cicatrice dureroasă la nivelul vârfului degetului. Abcesele sânului sunt de obicei determinate de *Staph. aureus*, dar pot fi determinate și de bacterii gram-negative. Frecvent apar la mamele care alăptează. Tratamentul constă în incizie, drenaj și antibiotice (vezi Cap.14). Abcesul perirectal începe ca o infecție a uneia din glandele criptice, care apoi se extinde în spațiul perirectal, și se poate prezenta subcutanat în apropierea anusului. El este determinat de bacterii gram-negative aerobe și anaerobe, care sunt rezidenți normali ai colonului. Incizia, drenajul și tratamentul antibiotic constituie tratamentul inițial adecvat. Până la 50% din abcesele perianale pot determina o fistulă comunicantă cu criptele anale și pot necesita tratament ulterior. Fistula poate fi dificil de identificat datorită inflamației intense a abcesului și de obicei este mai bine să drenăm abcesul, decât să riscăm realizând o perforație în anus căutând o fistulă care nu exista anterior (vezi Cap 26).

Infecțiile necrozante ale țesutului moale

Infecțiile țesutului moale care determină necroză sunt mai severe datorită tendinței lor la distrucție tisulară extinsă și ratei mari de mortalitate. Nomenclatura infecțiilor necrotizante ale țesutului moale este confuză. Termeni precum fasceita necrozantă, gangrena streptococică, gangrena gazoasă, gangrena bacteriană sinergică, mionecroza clostridiană și gangrena Fournier sunt utilizați în mod obișnuit. Încercările de a diferenția aceste infecții pe baza condițiilor predispozante, prezenței durerii, stării toxice, febrei, prezenței crepitațiilor, modului de prezentare a tegumentului și țesuturilor subcutanate și prezenței de bule sunt de puțin ajutor în diagnostic sau tratamentul inițial. Rareori bacteriile respectă barierele anatomice și de aceea fasciita necrotizantă este rareori limitată la fascie, iar mionecroza frecvent nu este limitată la mușchi.

Majoritatea infecțiilor necrozante ale țesutului moale sunt determinate de bacterii gram-negative mixte aerobe și

Tabelul 5-1
Infecțiile tegumentului și țesutului moale

Tipul de infecție	*Agenții etiologici*
Infecții cu bacterii piogenice	
Celulita	*S. aureus*, streptococi grup A, diferite alte bacterii
Limfangita	*S. aureus*, streptococi grup A, diferite alte bacterii
Impetigo	*S. aureus*, streptococi grup A
Ectima	*S. aureus*, streptococi grup A, *Pseudomonas aeruginosa*
Erizipel	Streptococi grup A
Erizipeloid	*Erysipelothrix rhusiopathiae (insidiosa)*
Eritrasma	*Corynebacterium minutissimum*
Hidrosadenită supurativă	*S. aureus*
Foliculită	*S. aureus, Candida*, bacterii gram-negative
Furuncule și carbuncule	*S. aureus*
Paronichia	*S. aureus*, streptococi grup A, *Candida, P. Aeruginosa*
Infecții nodulare și ulceronodulare	
Bacteriene	*S. aureus*, streptococi grup A, *Treponema pallidum*, micobacteria granulomului inghinal, limfogranulomul veneric, diferite alte bacterii
Fungice	*Candida*, micetoame (90% determinate de *Nocardia brasiliensis*, dar și de alți fungi), cromoblastomicoza, histoplasmoza (*Histoplasma capsulatum*), criptococoza (*Cryptococcus neoformans*), blastomicoză (*Blastomyces dermatidis*), coccidioidomicoză (*Coccidioides immitus*), spocotricoză (*Sporothrix schenckii*), ficomicoză (determinată de fungi din genul *Rhizopus, Mucor* și *Absidia*), aspergiloza (*Aspergillus fumigatus ano*, rareori, alte specii de *Aspergillus*)
Virale	Nevi (*papillomavirus*), moluscum contagiosum (determinat de un virus pox, specific unul nedeterminat)
Infecțiile necrotizante ale țesutului moale	
Bacteriene	*Clostridium, Streptococcus,* streptococ microaerofil plus *S. aureus*, bacterii mixte anaerobe și aerobe, P. *Aeruginosa, S. aureus, Vibrio marine*
Fungice	*Rhizopus, Mucor, Absidia*
Infecții secundare care complică leziunile anterioare	
Mușcături de om și animal	*S. aureus*, streptococi, *Bacteroides, Pasteurella multocida*
Infecțiile piciorului diabetic	*S. aureus*, multiple bacterii anaerobe și aerobe (o medie de 5,8 specii per probă)
Arsuri	*S. aureus*, streptococi, *P. aeruginosa, Candida*, variate alte bacterii, *Aspergillus*
Chiste pilonidale și sebacee	*S. aureus*, diferite bacterii anaerobe și aerobe
Ulcere cronice (varicoase, de decubit)	Diferite bacterii aerobe și anaerobe
Afecțiuni cutanate în infecțiile transmise prin sânge	
Bacteriene	*Neisseria meningitidis, P. aeruginosa, S. aureus*
Fungice	*Candida, Cryptococcus*

anaerobe și gram-pozitive. Speciile de *Clostridium*, din care *C. perfringens, C. novyi și C. septicum* sunt cele mai obișnuite, determină majoritatea infecțiilor severe, cu evoluție rapidă, stare toxică precoce și rate mari de mortalitate. Termenul de gangrenă gazoasă a devenit sinonim cu infecția clostridiană. Prezența de gaz în țesut înseamnă pur și simplu că metabolismul anaerob bacterian a produs gaze insolubile precum hidrogen, azot și metan. Ambele bacterii, facultativ și obligat anaerobe, sunt capabile de o asemenea activitate metabolică. Bacteriile aerobe pot și ele produce gaz. Gazul din țesuturi este mult mai probabil determinat de alte bacterii decât speciile de *Clostridium*. *Strep. pyogenes* poate, de asemenea, produce necroză tisulară extinsă. Speciile de *Vibrio marin halofilic* pot determina infecții necrotizante rapid evolutive ale țesutului moale, în special la indivizii cu boală hepatică. Și fungii pot determina infecție cutanată și subcutanată necrotizantă, dar aceste infecții evoluează mult mai lent decât infecțiile bacteriene.

Infecțiile necrotizante ale țesutului moale trebuie să fie recunoscute precoce și tratate prompt. Diagnosticul nu este dificil atunci când sunt prezente necroza tegumentară sau bulele, dar ocazional semnele clinice sunt subtile înainte de produerea necrozei extinse. Tegumentul supraiacent poate să apară normal sau suferind numai de celulită. Confuzia precoce, starea toxică și lipsa de răspuns la tratamentul nechirurgical pot să fie cele mai precoce dovezi ale prezenței unei infecții necrotizante. Prezența necrozei cutanate, a bulelor sau crepitațiilor sugerează ferm o infecție necrotizantă, iar tratamentul chirurgical este justificat.

Tratamentul chirurgical necesită debridarea întregului țesut necrotic. Tomografia computerizată este o metodă sensibilă de detectare a gazului din țesutul moale și poate permite o apreciere mai bună a extensiei necrozei tisulare. Amputația poate fi necesară pentru mionecroza extremităților. Poate fi dificil să evaluăm complet extensia necrozei în momentul operator inițial sau țesutul viabil poate deveni

necrotic după debridarea inițială. De aceea, plaga trebuie să fie inspectată zilnic cu anestezie adecvată (de obicei generală) fie în sala de operație, fie în unitatea de terapie intensivă în cazul plăgilor mici, până când chirurgul poate fi sigur că nu mai există necroză suplimentară. Poate fi necesară debridarea extinsă, care poate lăsa pacientul cu defecte tisulare mari și plăgi întinse. Obiectivul tratamentului constă în a îndepărta întreg țesutul necrotic; chirurgul se va preocupa de reconstrucție mai târziu. Inițial vor fi administrate antibiotice cu spectru larg incluzând penicilina. Va fi realizată o colorație Gram din țesut și lichid pentru a căuta tulpini gram-pozitive (specii de *Clostridium*) sau coci (specii de *Streptococcus*).

Utilizarea oxigenului hiperbar pentru a trata infecțiile necrotizante ale țesutului moale este controversată. Pacienții sunt plasați într-o cameră, la o presiune absolută de trei ori presiunea atmosferică. Oxigenul hiperbar inhibă producția de alfa toxină de către speciile de *Clostridium*. Adepții tratamentului cu oxigen hiperbar pretind că el face ca starea pacientului să fie mai puțin toxică și diminuează cantitatea de țesut care necesită excizie. Deși oxigenul hiperbar poate scădea mortalitatea datorată infecției clostridiene la animalele de experiență, nu există studii clinice controlate ale oxigenului hiperbar la oameni. Totuși, chiar și adepții acestui tratament au observat că oxigenul hiperbar nu îmbunătățește rezultatele la pacienții cu infecții necrotizante ale țesutului moale determinate de microorganisme nonclostridiene. Oxigenul hiperbar nu va fi utilizat înainte de debridarea chirurgicală. Unele centre favorizează tratamentul cu oxigen la presiune atmosferică, deoarece o presiune arterială mare a oxigenului poate fi totuși obținută fără a necesita o cameră hiperbară. Dacă este realizată debridarea adecvată, starea pacientului se îmbunătățește de obicei rapid și nu este necesar oxigenul hiperbar. Deși infecțiile clostridiene explică numai o mică proporție din infecțiile necrotizante ale țesutului moale, numărul pacienților care pot beneficia de această formă de tratament este mic.

Tratamentul cu oxigen hiperbar prezintă posibile complicații. Barotrauma poate determina leziune a urechii medii, dacă trompa lui Eustachio este blocată, traumatism al unui sinus, pneumotorax și embolie aeriană. Toxicitatea oxigenului poate determina neurotoxicitate care conduce la scăderea pragului convulsivant și toxicitate pulmonară, dacă tratamentul este prelungit. Un sentiment de claustrofobie și modificări vizuale reversibile sunt alte posibile probleme asociate tratamentului cu oxigen hiperbar.

Tetanosul

Tetanosul este determinat de *Clostridium tetani*, un bacil gram-pozitiv mare care formează spori. În ultimii ani, numărul de cazuri în Statele Unite a scăzut brusc de la peste 450 în 1955 la mai puțin de 100 în 1975. În prezent, există aproximativ 50 de cazuri de tetanos raportate pe an.

C. tetani este de obicei dobândit prin implantarea de microorganisme în țesuturi prin metode de disrupție a barierelor mucoase sau tegumentare. Deși se spune frecvent că tetanosul apare la nivelul plăgilor murdare, necrotice și neglijate, în Statele Unite majoritatea cazurilor apar după puncții, dilacerări și abraziuni. Tetanosul poate să apară după plăgi chirurgicale, injecții și la pacienții care nu prezintă deloc leziuni evidente. Microorganismele proliferează la nivelul situsului de inoculare și teoretic nu prezintă nici o capacitate de a determina o infecție invazivă. Tetanosul clinic reprezintă în egală măsură o intoxicație și o infecție.

C. tetani elaborează două toxine, tetanospasmina și tetanolizina. Tetanospasmina acționează asupra celulelor din cornul anterior al măduvei spinării și asupra trunchiului cerebral. Ea blochează sinapsele inhibitorii la nivelul acestor situsuri conducând la spasme musculare și hiperreflexie. Aceste efecte fiziologice sunt similare cu cele ale intoxicației cu stricnină. Tetanolizina este cardiotoxică și determină hemoliză, dar nu este considerată a fi de importanță clinică majoră.

Perioada medie de incubație pentru ambele cazuri, fatale și nefatale, de tetanos este de 7-8 zile. De obicei, tetanosul apare în forma generalizată, dar uneori apare ca tetanos localizat, cu creșterea tonusului muscular și spasme limitate la mușchii din vecinătatea plăgii și fără semne sistemice. Tetanosul neonatal este recunoscut ca dificultate de supt începând de la vârsta de 3-10 zile și evoluând spre tetanos generalizat.

În tetanosul generalizat simptomele inițiale sunt variabile. Unii pacienți prezintă simptome de agitație și cefalee. La alți pacienți primele simptome constau în spasme musculare cu disconfort vag la nivelul gâtului, regiunii lombare și maxilarelor. Spasmul mușchilor faringieni face dificilă deglutiția. Gâtul rigid este unul din semnele precoce. În mod progresiv sunt afectate alte grupe musculare până când spasmele devin generalizate. Se pot dezvolta ortotonus, opistotonus și emprostotonus. Convulsiile toxice generalizate sunt frecvente, epuizante și imprevizibile. Orice stimul extern slab (o adiere, mișcare bruscă, zgomot sau lumină) și stimulii interni (tuse, deglutiție, distensie vezicală) pot iniția convulsii generalizate. Aceste convulsii pot afecta mușchii laringieni și respiratori și determină asfixie acută fatală.

Pe parcursul acestor spasme, care pot fi extrem de dureroase și chiar pot determina fracturi, pacientul rămâne alert din punct de vedere mental. Pulsul este crescut și există perspirație abundentă. Febra poate fi sau nu prezentă.

Diagnosticul de tetanos se bazează pe tabloul clinic asociat cu absența istoricului de imunizare anterioară. Deși studiile de laborator pot evidenția leucocitoză, ea nu este utilă pentru stabilirea diagnosticului. Demonstrarea microorganismelor gram-pozitive în plagă nu stabilește diagnosticul de tetanos; absența demonstrării existenței bacilului în plagă nu elimină diagnosticul. În consecință, diagnosticul poate fi dificil în tetanosul precoce. Chiar cu tratament adecvat, rata de mortalitate poate depăși 50%.

Tratament. Pacienții cu tetanos clinic necesită îngrijiri perfecte pentru a evita complicațiile. Inițial, tratamentul constă în administrarea a 500-10.000 de unități de imunoglobulină tetanică (TIG) imediat ce a fost pus diagnosticul. Doza eficientă exactă de TIG nu a fost stabilită. Vor fi obținute testele de laborator de rutină, iar pacientul va fi monitorizat. Îngrijirea trebuie asigurată în mod constant în unitatea de terapie intensivă. În trecut, pacienții cu tetanos erau îngrijiți în încăperi liniștite care asigurau un minim de stimulare. În prezent, majoritatea sunt tratați în unitatea de terapie intensivă pe un ventilator, cu relaxante musculare administrate pentru a preveni spasmele musculare.

Cazurile ușoare pot fi tratate cu sedative, dar majoritatea medicilor administrează relaxante musculare. Sunt necesare doze adecvate de analgezice datorită durerii asociate spasmelor musculare. O atenție detaliată trebuie acordată îngrijirii unui pacient paralizat aflat pe un ventilator. Trebuie asigurată nutriția adecvată. Laxativele sunt în general indicate pentru a facilita tranzitul intestinal. Se vor asigura sondajul urinar

și protecția ochilor pentru a preveni desicarea. Ulcerele de decubit se pot produce rapid și trebuie prevenite prin protecție adecvată a tegumentului, igienă și perne. Pacienții pot necesita traheostomie, dacă au nevoie de ventilator pentru o perioadă prelungită. Studiile roentgenografice sunt utilizate pentru a monitoriza dezvoltarea fracturilor. Embolia pulmonară poate fi o problemă la pacienții care prezintă mobilizare minimă. Epuizarea cardiacă și perturbările circulatorii se pot produce prin suprastimulare simpatică. Tratamentul cu oxigen hiperbar nu este recomandat, deoarece el este ineficient. Oxigenul nu are nici un efect asupra toxemiei.

Plaga trebuie tratată pentru a îndepărta cât mai mult posibil din *C. tetani* și țesutul neviabil. Va fi realizată debridarea întregului țesut necrotic. Penicilina G va fi administrată pentru a trata orice bacterie reziduală, dar antibioticele nu reprezintă un substituent pentru buna îngrijire a plăgii.

Prevenire. Imunizarea activă cu toxoid tetanic este o modalitate sigură și eficientă de a preveni tetanosul (Tabelul 5-2). Din păcate mulți copii din Statele Unite nu sunt adecvat vaccinați; imunizarea este, de asemenea, inadecvată în multe țări în curs de dezvoltare.

La o lună după ce s-a pus diagnosticul de tetanus va fi începută imunizarea cu anatoxină tetanică. Cantitatea de toxină tetanică eliberată în timpul unei infecții este atât de mică încât pacientul nu dezvoltă anticorpi.

Tabelul 5-2

Sumarul Recomandărilor Comitetului Consultativ privind practica imunizării pentru profilaxia tetanosului în tratamentul de rutină al plăgilor

Istoricul privind administrarea anatoxinei tetanică adsorbită (doze)	*Plăgi minore curate*		*Toate celelalte plăgi*[a]	
	DT[b]	*TIG*	*DT*[b]	*TIG*
Necunoscut sau < 3 doze	Da	Nu	Da	Da
≥ 3 doze[c]	Nu[d]	Nu	Nu[e]	Nu

[a] Precum plăgi contaminate cu murdărie, fecale, pământ sau salivă, dar nu limitat la acestea; plăgi punctiforme; sfâșieri; plăgi produse prin proiectile, zdrobire, arsuri sau degerături.

[b] Pentru copii în vârstă de < 7 ani este utilizată imunizarea anti difterie, pertusis și tetanos (DTP) [sau difterie și tetanos (DT) dacă vaccinul pertusis este contraindicat]. Pentru persoanele în vârstă de ≥ 7 ani DT este preferat anatoxinei tetanice singure. Anatoxinele difterică și tetanică și vaccinul pertusis acelular (DTaP) pot fi utilizate în locul DTP pentru dozele a-4-a și a-5-a.

[c] Dacă au fost administrate numai 3 doze de anatoxină lichidiană, va fi administrată a 4-a doză de anatoxină, de preferat o anatoxină adsorbită. (Rapeluri mai frecvente nu sunt necesare și pot accentua efectele adverse).

[d] Da, dacă au trecut > 10 ani de la ultima doză.

[e] Da, dacă au trecut > 5 ani de la ultima doză.

DT = vaccinul tetano-difteric (adult)

TIG = imunoglobulina antitetanică

SURSĂ: Reprodus după Centers for Disease Control; Tetanus Surveillance – United States, 1989 și 1990. MMWR 41 (SS-8): 1,1992.

Infecţiile cavităţilor organismului

Peritonita şi abcesul intraabdominal

Peritonita primară este determinată de un singur microorganism și apare cel mai frecvent la copiii mici și la adulții cu ascită sau cu insuficiență renală care au fost tratați prin dializă peritoneală. Peritonita primară poate fi tratată cu antibiotice și alte măsuri medicale.

Peritonita bacteriană secundară este de obicei rezultatul unui defect la nivelul tractului gastrointestinal și necesită intervenție chirurgicală. Obiectivele chirurgiei constau în a controla sursa de contaminare, a îndepărta bacteriile și materialele adjuvante din cavitatea peritoneală și a preveni abcesul postoperator sau peritonita recurentă. Tratamentul antibiotic care este eficient împotriva bacteriilor enterice aerobe și anaerobe are un rol important în tratarea pacienților cu peritonită bacteriană secundară, dar niciodată nu va servi la amânarea sau înlocuirea intervenției chirurgicale. Peritonita care apare (sau persistă) după operația inițială pentru peritonită secundară constituie *peritonita persistentă. Peritonita terțiară* este un sindrom asemănător peritonitei, care apare tardiv ca un rezultat al perturbării răspunsului imun al gazdei și este caracterizată prin peritonită fără semne de patogeni sau peritonită determinată de fungi sau bacterii cu grad redus de patogenicitate.

Drenajul percutanat sau operator împreună cu tratamentul antibiotic sunt necesare pentru tratamentul abceselor intraabdominale. Etiologia, prezentarea clinică, diagnosticul și tratamentul peritonitei și abcesului intraabdominal sunt discutate în Cap.32.

Empiemul

Empiemul este de obicei datorat pneumoniei (vezi Cap. 16). Alte cauze sunt infarctul pulmonar, embolia septică la nivel pulmonar, fistula traheală sau bronșică, fistula anastomotică esofagiană, abcesul hepatic, abcesul subfrenic, traumatismul, fistula bontului bronșic, hemotoraxul infectat și abcesul paravertebral.

Empiemul poate fi încapsulat și localizat sau poate afecta întreaga cavitate pleurală. Inițial, lichidul din torace este fluid, dar, o dată cu creșterea numărului de leucocite polimorfonucleare și depozitarea de fibrină, lichidul devine mai vâscos, iar pleura viscerală și parietală aderă una la cealaltă.

Manifestările clinice ale empiemului se aseamănă inițial cu cele din pneumonie, cu durere toracică de tip pleuritic și febră, dar neresponsivitatea la tratamentul antibiotic poate sugera diagnosticul. Empiemul cronic poate fi manifestat prin dispnee, oboseală, anemie, debilitate și degete hipocratice.

Tratamentul empiemului este direcționat spre evacuarea conținutului empiemului și restabilirea funcției pulmonare normale prin expansiunea plămânului. Majoritatea empiemelor pot fi tratate prin toracotomie cu dren, în special la începutul empiemului când lichidul este fluid, și tratament antibiotic. Evoluția bolii este urmărită în funcție de răspunsul clinic al pacientului și radiografiile toracice. Drenul poate fi convertit în drenaj deschis după 2-3 săptămâni când pleura viscerală și parietală devin aderente, astfel încât plămânul nu se mai colabează.

Drenajul deschis va fi utilizat dacă există pungi multiple cu puroi, dacă puroiul este foarte gros sau dacă empiemul este inadecvat drenat prin toracotomia cu dren. În unele cazuri, poate fi necesar un procedeu de decorticare pentru a

reexpansiona plămânul sau, dacă este prezentă o fistulă bronhopleurală, poate fi necesară o toracoplastie.

Alte infecţii ale spaţiilor închise

Purulența în spațiile închise necesită de obicei drenaj și imunizare cu anatoxină tetanică și tratament antibiotic. Dacă diagnosticul de artrită septică este pus prompt, tratamentul antibiotic singur poate fi suficient pentru a trata infecția. Dacă diagnosticul este tardiv, tratamentul chirurgical este necesar pentru a conserva funcția articulației și a eradica infecția.

Pericardita supurativă necesită în general intervenție chirurgicală. Deși tratamentul antibiotic singur poate fi suficient pentru a trata unele infecții în stadiul inițial, tratamentul chirurgical este de obicei necesar o dată ce s-a produs supurația.

Infecţiile asociate dispozitivelor protetice

Infecțiile dispozitivelor protetice, precum valvele cardiace, pacemakerele, grefele vasculare și articulațiile artificiale, sunt asociate cu morbiditate mare și eșecul obiectivelor operației, deseori conducând la decesul pacientului. Deși tratamentul antibiotic intensiv singur poate uneori vindeca infecția, frecvent ea poate fi eradicată numai prin îndepărtarea completă a întregului material străin și prin tratament antibiotic. Înlocuirea valvelor cardiace cu valve noi porcine sau homografe și tratamentul antibiotic s-au asociat cu oarecare succes. Grefele vasculare au fost ocazional salvate fără îndepărtarea grefei, prin tratament constând în debridare, pansamente îmbibate în betadină și tratament antibiotic, atunci când linia de sutură nu a fost infectată. Articulațiile protetice și pacemakerele infectate au fost ocazional salvate prin irigarea cu antibiotic a articulației sau pacemakerului. De obicei, dispozitivele protetice infectate necesită îndepărtarea completă.

Infecţii dobândite în spital (nosocomiale)

Infecțiile dobândite în spital sunt infecțiile care se dezvoltă într-un spital sau sunt dobândite într-un spital. Aceste infecții sunt costisitoare din punct de vedere al suferinței și al deceselor pe care le pot cauza, precum și din punct de vedere al costului numărului crescut de zile de spitalizare, timpului pierdut de la locul de muncă și al răspunderii legale. În fiecare an, în Statele Unite există un număr estimat de 2 milioane de infecții dobândite în spital, care determină 150.000 de decese. Infecțiile dobândite în spital adaugă o medie de 1,5 zile de spitalizare la pacienții care dezvoltă limfangită, 14,8 zile la pacienții cu septicemie și 16,6 zile la pacienții care prezintă infecții la nivelul mai multor situsuri. Costul anual total al acestor infecții este estimat la câteva bilioane de dolari.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) examinează infecțiile dobândite în spital prin Sistemul Național de Supraveghere al Infecțiilor Nosocomiale

Tabelul 5-3

Componenta de supraveghere pe spitale, medianele ratelor de infecție pe ansamblul spitalelor și pe specialități specifice, după secție

Serviciul	*Nr. Spitale*[a]	*Ratele mediane*				
		Global	*Infecția curentului sanguin*	*Infecția plăgii chirurgicale*	*Infecția tractului urinar*	*Pneumonie*
Medicală	86	3,5	0,3		1,7	0,6
Oncologie	63	5,1	1,0		1,6	0,6
Arsuri/traumatisme	20	14,9	1,4	1,1	4,5	3,1
Chirurgie cardiacă	45	9,8	0,8	2,5	2,1	1,8
Stomatologie	37	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
ORL[b]	72	1,1	0,0	0,3	0,0	0,2
Chirurgie generală	89	6,4	0,4	1,9	1,5	1,1
Urologie	81	2,1	0,1	0,4	0,7	0,2
Neurochirurgie	72	6,4	0,2	0,7	2,9	1,1
Oftalmologie	58	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Ortopedie	88	3,9	0,1	0,8	1,9	0,3
Chirurgie plastică	53	2,0	0,0	0,8	0,4	0,0
Obstretică	72	0,9	0,0		0,2	0,0
Ginecologie	82	2,4	0,0		1,0	0,1
Pediatrie	74	0,4	0,0		0,0	0,0
Incubatoare pentru nou-născuți cu risc crescut	44	14,0	3,9		0,3	1,4
Incubatoare pentru nou-născuți sănătoși	71	0,4	0,1		0,0	0,0

[a] Pentru fiecare secție a fost calculat numărul de infecții nosocomiale la 100 de externări. Au fost incluse numai acele spitale care au raportat cel puțin 50 de externări. Deoarece distribuțiile tuturor acestor rate au fost oblic pozitive, este prezentată mediana, care este o măsură mai bună a tendinței centrale decât media.

[b] Urechi, nas, gât.

SURSA: Reprodus după Centers for Disease Control: Nosocomial infection rates for interhospital comparison: Limitations and possible solutions. Infect Control Hosp Epidemiol 12:609, 1991, cu permisiune.

(Tabelul 5-3). Ratele de infecție sunt cele mai mari în serviciul chirurgical: 44,3 la 1000 de externări. În serviciile chirurgicale infecțiile tractului urinar sunt cele mai obișnuite, urmate de infecția plăgii, infecția tractului respirator inferior, bacteriemia și infecția cutanată. Infecțiile legate de cateterele vasculare sunt frecvent clasificate drept bacteriemie sau infecție cutanată.

Infecţiile plăgii

Clasificare. Timp de mulți ani plăgile au fost clasificate în patru categorii în funcție de numărul teoretic de bacterii care contaminează plăgile: curate, curate-contaminate, contaminate și murdare (Tabelul 5-4). Pe serii mari, ratele infecției plăgii sunt de aproximativ 1,5-3,9% pentru plăgile curate, 3,0-4,0% pentru plăgile curate-contaminate și aproximativ 8,5% pentru plăgile contaminate. Plăgile murdare sunt în general lăsate deschise, dar în cazul lor au fost raportate rate ale infecției plăgii de 28-40% (Tabelul 5-5). Având în vedere că peste jumătate din totalul operațiilor sunt realizate în prezent ca intervenții pe pacienți în ambulator și că pacienții spitalizați sunt externați rapid, majoritatea infecțiilor plăgii sunt recunoscute atunci când pacientul se află în afara spitalului. Datorită costului crescut și a dificultății de detectare a infecțiilor plăgii ce apar în afara spitalului și deoarece chirurgii pot fi penalizați pentru raportarea prea multor infecții ale plăgii, informații precise privind infecția plăgii pot deveni în viitor mai dificil de colectat.

Infecțiile plăgii cuprind infecții ale plăgii care se produc deasupra fasciei (infecția superficială a plăgii) și cele care se produc sub fascie (infecția profundă a plăgii). Unii autori au propus termeni mai cuprinzători, de exemplu infecția „câmpului chirurgical" sau „infecția situsului chirurgical", care vor include toate situsurile operatorii posibil expuse bacteriilor. Acești termeni mai cuprinzători vor include infecțiile superficiale și profunde ale plăgii și infecțiile care nu se produc în directa vecinătate a inciziei chirurgicale (de exemplu abcesul intraabdominal postoperator).

Definiția infecției plăgii chirurgicale. O infecție a plăgii la nivelul inciziei (superficială) trebuie să îndeplinească următoarele criterii: infecția apare la nivelul unei incizii în 30 de zile după operație și afectează tegumentul sau țesutul subcutanat de deasupra stratului fasciei; și oricare din următoarele:

1. Există drenaj purulent de la nivelul inciziei sau al unui dren localizat deasupra stratului fasciei.
2. Un microorganism este izolat din cultura lichidului ce a fost obținut în mod aseptic dintr-o plagă care a fost închisă primar.
3. Plaga este deschisă deliberat de către chirurg, cu excepția situației când culturile din plagă sunt negative.

Infecția profundă a plăgii chirurgicale trebuie să îndeplinească următoarele criterii: infecția apare la nivelul situsului operator în 30 de zile după operație, dacă nici o proteză nu a fost plasată permanent și într-un an, dacă a fost plasat un implant; și infecția afectează țesuturile sau spațiile de la nivelul sau de sub stratul fasciei; și oricare din următoarele:

1. Plagă dehiscentă spontan sau care este deliberat deschisă de către chirurg, atunci când pacientul prezintă febră (>38°C) și/sau există durere sau sensibilitate localizată, cu excepția situației când culturile din plagă sunt negative.
2. La examenul direct, în timpul operației sau la examenul histopatologic se observă un abces sau alte semne de infecție chiar sub incizie.
3. Chirurgul diagnostichează infecția.

Bacteriile pot dobândi acces către plagă din surse endogene sau exogene. Teoretic, toate infecțiile plăgilor curate-contaminate și contaminate și, de asemenea, ale majorității plăgilor curate sunt determinate de bacterii endogene prezente pe tegument sau pe suprafețele mucoase.

Profilaxia

Mediul din sala de operație. Sistemele de aerisire sunt destinate să reducă numărul particulelor de praf pe care microbii pot fi adsorbiți. Aerul din sala de operație ar trebui să aibă o presiune mai mare decât aerul din coridoare astfel încât aerul nefiltrat să nu intre în sala de operație. Sistemele speciale cu flux laminar cu filtre de aer particulate, foarte eficiente (HEPA) sunt frecvent utilizate atunci când sunt implantate articulații protetice, pentru a scădea probabilitatea

Tabelul 5-4

Clasificarea plăgilor chirurgicale în raport cu contaminarea și riscul crescut de infecție

Curate
- *Planificate, închise primar și nedrenate*
- *Netraumatice, neinfectate*
- *Nu se întâlnește inflamație*
- *Nu există deficiențe în asepsie*
- *Nu se deschid tracturile respirator, alimentar, genitourinar sau orofaringian*

Curate-contaminate
- *Tracturile alimentar, respirator sau genitourinar se deschid în condiții controlate și fără contaminare neobișnuită*
- *Apendicectomie*
- *Deschiderea orofaringelui*
- *Deschiderea vaginului*
- *Deschiderea tractului genitourinar în absența uroculturilor pozitive*
- *Deschiderea tractului biliar în absența bilei infectate*
- *Deficiențe minore în tehnică*
- *Drenaj mecanic*

Contaminate
- *Plăgi traumatice deschise, proaspete*
- *Pierderi mari prin scurgere din tractul gastrointestinal*
- *Deschiderea tracturilor genitourinar sau biliar în prezența urinii sau bilei infectate*
- *Deficiențe majore în tehnică*
- *Incizii în care este prezentă inflamație acută nepurulentă*

Murdare și infectate
- *Plăgi traumatice cu țesut devitalizat restant, corpi străini, contaminare cu fecale, sau tratament tardiv sau dintr-o sursă murdară*
- *Deschiderea viscerelor perforate*
- *Inflamație acută bacteriană cu puroi, deschisă în timpul operației*

SURSĂ: *Reprodus după Altemeier WA, Burke JF, Pruitt BA Jr,* Sandusky WR (eds): Manual on Control of Infection in Surgical Patients, ed. a 2-a Philadelphia Lippincott, 1984, p. 28, cu permisiune.

Tabelul 5-5

Ratele[a] de infecție a plăgii chirurgicale pentru 84.691 de operații după Clasificarea Tradițională a Plăgilor și Indicele de Risc NNIS[b]

	Categoria de risc					
Clasa plăgii	*0*	*1*	*2*	*3*	*(G)[c]*	*Toate operațiile*
Curate	1,0	2,3	5,4	–	(0,47)	2,1
Curate-contaminate	2,1	4,0	9,5	–	(0,40)	3,3
Contaminate	–	3,4	6,8	13,2	(0,44)	6,4
Murdare	–	3,1	8,1	12,8	(0,43)	7,1
Toate operațiile	1,5	2,9	6,8	13,0		

[a] Numărul de infecții ale plăgii chirurgicale la 100 de operații.

[b] Indicele de risc al infecției plăgii chirurgicale al Expertizei Naționale a Infecției Nosocomiale include următoarele elemente: clasa plăgii pacientului a fost contaminată sau murdară; pacientului i-a fost atribuit un scor al Societății Americane de Anestezie de 3,4 sau 5 de către anestezist înainte de operație; intervenția a durat mai mult de 75% din durata operației pentru diferite intervenții chirurgicale raportate. Un scor de risc al pacientului (intervalul 0-3) a fost determinat prin însumarea numărului acestor factori de risc prezenți.

[c] Coeficientul de corelare Goodman-Kruskal.

SURSA: Reprodus după Centers for Disease Control: Nosocomial infection rates for interhospital comparison: Limitations and possible solutions. Infect Control Hosp Epidemiol 12:609, 1991, cu permisiune.

de contaminare pe cale aeriană. Reducerea numărului de persoane din sala de operație și limitarea conversațiilor sunt, de asemenea, recomandate de unii experți pentru a scădea numărul microbilor transmiși pe cale aeriană.

Instrumentarul și câmpurile. Instrumentele adecvat sterilizate nu vor fi niciodată o sursă de infecție. În cazul în care câmpurile devin ude, bacteriile se pot deplasa de sub câmpuri către câmpul chirurgical prin mișcare capilară. Teoretic, aceste bacterii pot intra apoi în plagă și pot determina o infecție a plăgii. Câmpurile de unică folosință cu linii de plastic și câmpurile de pânză cu țesătură deasă sunt destinate să minimalizeze acest tip de contaminare bacteriană. Este extrem de dificil să stabilim dacă tipul de câmp afectează ratele de infecție a plăgii. Alegerea câmpurilor se va baza pe alte considerente, precum costul și ușurința procurării lor.

Câmpurile adezive de plastic nu scad incidența infecției plăgii. Cruse a descoperit că utilizarea câmpurilor adezive de plastic pe lângă câmpurile folosite de rutină a fost asociată cu o rată a infecției plăgii de 2,3% (214 din 9252) comparativ cu 1,5% (405 din 26.303) atunci când nu au fost utilizate câmpuri de plastic. Bacteriile de pe tegument pot prolifera, de fapt, în mediul cald, umed asigurat de câmpul de plastic și aceste bacterii pot intra în plagă dacă marginea câmpului de plastic se ridică deasupra marginii plăgii. Totuși, câmpurile de plastic pot fi utile în izolarea surselor potențiale de contaminare precum osteotomii sau fistule din vecinătatea inciziei.

Spălarea mâinilor. Spălarea mîinilor cu săpun și cu un agent antiseptic îndepărtează murdăria și tegumentul descuamat și reduce numărul microbilor de pe tegument. Deși tradiția cere spălarea timp de 10 min. și utilizarea a două perii, spălarea timp de 5 min. și utilizarea unei perii realizează o scădere egală a numărului de bacterii de pe tegument. În practică mulți chirurgi se spală un timp mai scurt, în special după prima operație din ziua respectivă, atunci când majoritatea murdăriei și a tegumentului descuamat au fost deja îndepărtate.

Hexaclorophena, betadina și clorhexidina sunt antisepticele cele mai utilizate pentru spălarea mîinilor. Hexaclorophena prezintă dezavantajul că acționează lent. Ea va fi utilizată zilnic pentru a obține scăderea maximă a bacteriilor de pe tegument. Ea a fost înlocuită în unele spitale datorită acțiunii lente și deoarece poate fi adsorbită prin tegument. Atât betadina cât și clorhexidina determină scăderea promptă a microbilor de pe tegument.

Mănușile. Mănușile vor fi potrivite strâns peste degete și mâini și peste manșeta robei chirurgicale. 30% din mănuși prezintă defecte de material până la sfârșitul operației. Chirurgii sunt potențial expuși la agenții infecțioși purtați de pacienții lor atunci când sângele intră prin aceste orificii și ia contact cu tegumentul lor. Perforațiile mănușilor apar mai probabil în timpul operațiilor lungi, în timpul operațiilor pentru traumatisme și atunci când hemoragia pacientului este mare. CDC și unii experți recomandă purtarea a două perechi de mănuși pentru a scădea probabilitatea de expunere la sângele pacientului.

Alte bariere. Bonetele împiedică părul și crustele tegumentare (și bacteriile aderente) să cadă în plaga pacientului, măștile împiedică picăturile produse în timpul conversației sau tusei să intre în plaga pacientului și robele împiedică tegumentul descuamat și alte particule să intre în plaga pacientului. Nu există date care să demonstreze în mod clar faptul că purtarea acestor bariere scade rata de infecție a plăgii. Două studii recente au descoperit că rata de infecție a plăgii nu crește atunci când chirurgii nu poartă măști. Într-un studiu chirurgii nu au purtat măști pentru o perioadă de 6 luni și rata de infecție a plăgii în acea perioadă a fost comparată cu cea din cei 5 ani precedenți. Rata de infecție a plăgii a scăzut de fapt la 1,8% de la 5,7%. Într-un alt studiu peste 3000 de pacienți au fost aleși în mod aleator pentru a fi operați de chirurgi care poartă măști sau nu poartă măști. Nu a existat nici o diferență în ceea ce privește rata de infecție a plăgii. Dar aceste bariere vor fi purtate în continuare, dacă nu pentru alte motive, măcar pentru a împiedica sângele pacientului să vină în contact cu membrii echipei operatorii.

Staționarea preoperatorie. Pacienții cu spitalizare preoperatorie mai lungă vor dezvolta mai probabil infecții postoperatorii ale plăgii. Acești pacienți pot dobândi bacterii de spital mai virulente și rezistente la antibiotice. Deoarece pacienții cu spitalizare preoperatorie lungă prezintă mai probabil mecanisme de apărare compromise, nu este surprinzător faptul că ei sunt mai predispuși la a dezvolta infecții ale plăgii.

Dușul preoperator. Un duș cu un săpun antiseptic precum clorhexidina sau betadina poate diminua bacteriile rezidente pe tegument. Cruse a raportat că rata de infecție a fost de 1,3% la pacienții care au făcut un duș preoperator cu săpun care conține hexaclorophenă, 2,1% la cei care au făcut un duș cu săpun obișnuit și 2,3% la cei care nu au făcut duș. Dar un alt studiu pe 5536 de pacienți nu a descoperit nici o scădere a ratelor de infecție a plăgii la pacienții care au făcut duș preoperator cu detergent cu 4% clorhexidină.

Infecțiile la distanță. Infecțiile la distanță pot tripla rata de infecție a plăgii. Intervențiile chirurgicale planificate vor fi, în general, amânate până când infecția a fost eliminată. Ariile de dermatită sunt, în general, umede și creșterea bacteriană la nivelul acestor situsuri este amplificată în mod dramatic. Intervențiile chirurgicale planificate vor fi amânate până când dermatita este tratată, în special dacă incizia tegumentului este în vecinătatea sau trece prin astfel de regiuni.

Depilarea. Bărbieritul, tunderea și agenții depilatori sunt utilizați pentru a îndepărta părul. Bărbieritul rămâne metoda de îndepărtare a părului utilizată cel mai frecvent. Dar crestăturile și tăieturile cauzate de bărbierit sunt situsuri unde bacteriile pot prolifera.

Atunci când bărbieritul este realizat în noaptea dinaintea operației, există destul timp pentru proliferarea bacteriană la nivelul oricărei crestături sau tăieturi, iar rata de infecție a plăgii este mai mare decât atunci când bărbieritul este realizat în sala de operație imediat înaintea operației. Atunci când părul este îndepărtat prin tundere cu un aparat de tuns electric, rata de infecție a plăgii poate fi redusă și mai mult.

Prepararea tegumentului. Îndepărtarea germenilor de la nivelul situsului operator impune de obicei spălarea locului cu o soluție de săpun germicid timp de 5-10 min., urmată de badijonarea situsului cu o soluție antimicrobiană precum clorhexidina sau betadina. Badijonarea situsului operator cu o soluție de betadină în alcool, care poate fi realizată în mai puțin de 1 min., este la fel de eficientă precum spălarea timp de 5 min. cu betadină urmată de badijonarea cu soluție de betadină.

Reducerea bacteriilor de la nivelul colonului. Există aproximativ 10^{10}-10^{11} bacterii pe gram de fecale. De aceea, intervențiile pe colon pot expune plaga la numeroase bacterii. Numărul bacteriilor de la nivelul colonului poate fi mult redus prin curățarea colonului de fecale. Pot fi utilizate o varietate de clisme sau purgative, precum soluția de citrat de magneziu, sau soluții electrolitice în polietilen glicol. Acești agenți vor fi utilizați înaintea tuturor intervențiilor chirurgicale planificate pe colon. Antibioticele orale pot reduce suplimentar numărul de bacterii din colon. Cel mai frecvent este utilizată o combinație de neomicină și eritromicină bază, dar alte antibiotice sunt, de asemenea, eficiente.

Îmbunătățirea mecanismelor de apărare ale gazdei. Orice malnutriție va fi corectată pentru a restabili către normal rezistența pacientului la infecție. Obezitatea va fi corectată, deoarece ea este asociată cu o rată crescută de infecție a plăgii. De asemenea, scăderea în greutate diminuează riscul complicațiilor pulmonare. Stările fiziologice anormale care sunt determinate de ciroză, uremie și diabet vor fi corectate în măsura în care este posibil. Pacienții cu boală pulmonară vor fi tratați înaintea intervențiilor chirurgicale planificate pentru a optimiza statusul lor pulmonar. Pacienții fumători vor întrerupe fumatul înaintea operației. Deoarece fumatul inhibă motilitatea ciliară este posibil ca fumătorii să nu fie capabili să-și elimine secrețiile traheale la fel de bine ca nefumătorii. Deși este de dorit să avem pacienți care au scăzut în greutate sau au întrerupt fumatul înaintea operațiilor planificate. acest lucru este extrem de dificil de realizat în practică.

Tehnica chirurgicală. Fiecare incizie chirurgicală lezează țesuturile. Bacteriile contaminează plăgile tuturor intervențiilor teoretic curate-contaminate și contaminate și probabil și ale majorității operațiilor curate. Obiectivul chirurgului va fi acela de a realiza un mediu local al plăgii cât mai nefavorabil posibil pentru proliferarea acestor bacterii.

Incizia va fi realizată în asemenea mod încât să lezeze cât mai puțin țesut posibil și să prevină acumularea agenților care facilitează dezvoltarea bacteriană sau inhibă mecanismele de apărare ale gazdei, precum țesut devitalizat, corpi străini, sânge și ser. Incizia inițială a tegumentului va fi realizată cu un bisturiu prin întreg stratul de piele. Grăsimea subcutanată va fi apoi divizată cu o singură incizie, în profunzime, către fascie. Acest lucru poate să nu fie posibil la pacienții obezi, dar numărul de treceri ale bisturiului va fi menținut la minimum. Este important ca fiecare nouă trecere a bisturiului să se înceapă în profunzimea plăgii astfel încât țesutul să nu fie devitalizat. Unii chirurgi preferă să utilizeze laserul sau electrocauterul pentru incizie. Aceste tehnici pot determina mai puțină hemoragie, dar pot produce mai multă distrucție tisulară. Nu există studii definitive care să arate că o tehnică determină mai puține infecții ale plăgii decât alta.

Înainte de a închide plaga chirurgul va fi exigent cu sine însuși atunci când stabilește faptul că hemoragia s-a oprit. Sângele din incizie furnizează un mediu bun pentru dezvoltarea bacteriană. Chirurgul nu se va baza pe drenuri pentru a îndepărta sângele. Mai probabil sângele se va coagula și va forma un hematom decât să fie îndepărtat printr-un dren.

Marginile plăgii pot deveni uscate conducând la necroză tisulară la nivelul marginilor plăgii. Uscarea poate fi prevenită plasând comprese de laparatomie umede peste marginile plăgii și menținându-le ude. Unii chirurgi pun antibiotice în soluția de spălare. Nu există vreo dovadă solidă că antibioticele locale diminuează probabilitatea infecției. Atunci când plaga este închisă, există un spațiu potențial unde se poate colecta un serom. Nu există studii definitive care să furnizeze informații despre cum afectează suturile subcutanate riscul de infecție a plăgii, dar pare de recomandat plasarea pe cât posibil a cât mai puține corpuri străine în plagă.

Dacă chirurgul este preocupat de posibilitatea unui serom al plăgii, așa cum ar putea să apară în țesutul subcutanat al unui pacient extrem de obez, va fi utilizat un drenaj aspirație-închisă. Drenurile din cauciuc latex (Penrose) nu vor fi utilizate, deoarece bacteriile pot intra în plagă prin traiectul drenului. Utilizarea drenurilor de cauciuc latex conduce la o rată mai mare de infecție a plăgii decât neutilizarea unui dren.

Întreg țesutul devitalizat și corpii străini vor fi îndepărtați din plăgile traumatice. Spălarea cu soluție salină poate facilita îndepărtarea particulelor mici, în special dacă spălarea este realizată cu soluție salină sub presiune. Atunci când nu poate fi asigurată îndepărtarea completă a țesutului devitalizat și a corpilor străini sau când plaga este foarte contaminată cu bacterii, ea poate fi lăsată deschisă și închisă secundar. Dacă plaga este lăsată deschisă, comprese îmbibate în soluție salină vor fi plasate în profunzimea plăgii pentru a menține marginile la distanță. Nu există studii definitive care să demonstreze că utilizarea antibioticelor sau a soluțiilor antiseptice inhibă infecția sau îmbunătățește vindecarea.

Profilaxia cu antibiotice. Administrarea antibioticelor poate scădea incidența infecției postoperatorii a plăgii la pacienții cu anumite intervenții chirurgicale. Există anumite principii care ghidează utilizarea profilaxiei cu antibiotice (Tabelul 5-6). Tratamentul antibiotic profilactic va fi îndreptat împotriva bacteriilor ce ar putea contamina plaga (Tabelul 5-7). Pentru operațiile curate pentru care profilaxia cu antibiotice este adecvată, *Staph. aureus*, *Staphylococcus*

epidermidis și bacteriile enterice gram-negative sunt bacteriile care cel mai probabil determină infecțiile plăgii. Bacteriile enterice gram-negative sunt cele mai probabile cauze de infecție a plăgii după intervențiile chirurgicale gastroduodenale și ale tractului biliar, chirurgia colorectală, apendicectomie și chirurgia ginecologică.

Tabelul 5-6
Principiile profilaxiei cu antibiotice

Alege un antibiotic eficient împotriva patogenilor cel mai probabil a fi întâlniți.
Alege un antibiotic cu toxicitate mică.
Administrează o singură doză complet terapeutică intravenos cu 30-60 min. preoperator.
Administrează o a doua doză de antibiotic dacă operația durează mai mult de 4 h sau de două ori timpul de înjumătățire al antibioticului.
Administrează 2 sau 3 doze postoperator. Nu este necesar să extindem administrarea peste 24 h.
Utilizarea antibioticelor este adecvată atunci când infecția este frecventă sau când consecințele infecției vor fi neobișnuit de severe.

Antibioticele vor fi în general administrate intravenos cu 30-60 minute înainte de operație, astfel încât în momentul în care este realizată incizia cutanată să fie prezente niveluri sanguine și tisulare adecvate. Doza de antibiotic va fi repetată dacă operația durează mai mult de 4 h sau de două ori timpul de înjumătățire al antibioticului sau dacă hemoragia a fost mare. Având în vedere că multe operații sunt în prezent realizate pe pacienți care nu au fost în spital înainte de operație și considerând noile antibiotice disponibile, profilaxia antibiotică orală poate fi, de asemenea, corespunzătoare. Pregătirea intestinului prin curățarea colonului și antibiotice orale (de exemplu, neomicină și eritromicină bază) poate fi realizată la pacienții nespitalizați. Antibioticele profilactice nu vor fi continuate după ziua operației. Principiul cel mai frecvent încălcat constă în administrarea antibioticului mai mult decât este de fapt indicat, ceea ce crește costurile și probabilitatea rezistenței la antibiotice printre tulpinile bacteriene de spital.

Cefalosporinele sunt antibioticele utilizate cel mai frecvent pentru profilaxie datorită spectrului lor antibacterian larg, care asigură activitate împotriva cocilor piogeni gram-pozitivi și bacteriilor enterice gram-negative (unele cefalosporine) și datorită toxicității lor mici. Dar în pofida profilului lor sigur, în cazul acestor antibiotice pot să apară reacții alergice, astfel încât ele nu vor fi utilizate fără discriminare. Cefazolin, o cefalosporină de generația întâi, reprezintă o profilaxie antibiotică eficientă indicată pentru operațiile curate gastroduodenale, pe tractul biliar și cap, gât și pentru plăgile traumatice. Ea poate fi înlocuită cu vancomicina în spitalele unde *Staph. aureus* meticilino-rezistent sau *S. epidermitis* sunt o problemă și la pacienții alergici la peniciline sau cefalosporine. Pentru intervențiile colorectale neomicina administrată oral plus eritromicina bază și/sau cefoxitin sau cefotetan asigură acoperire eficientă.

Cefalosporinele de prima și a doua generație asigură profilaxie eficientă pentru chirurgia ginecologică și cezariană. Cefalosporinele de generația a treia nu sunt mai eficiente decât agenții de generația întâia și a doua și sunt mai scumpe. Multe alte clase de antibiotice sunt, de asemenea, eficiente, dar nici unul nu a câștigat popularitatea cefalosporinelor.

Indicații. Antibioticele profilactice sunt indicate atunci când contaminarea bacteriană a plăgii este probabilă sau pentru pacienții cu operații curate la care este plasat un dispozitiv protetic într-un situs în care infecția ar putea duce la rezultate dezastruoase, ca de exemplu o valvă cardiacă, o grefă vasculară sau o proteză articulară. Contaminarea bacteriană este probabilă în plăgile traumatice atunci când tractul intestinal a fost deschis ca rezultat al unui traumatism, în operațiile planificate pe intestin sau colon, în intervențiile gastroduodenale în care pacientul prezintă floră gastrică crescută, în operațiile cu risc crescut pe tractul biliar și în operațiile ginecologice. Studiile indică faptul că antibioticele profilactice pot scădea incidența tuturor complicațiilor infecțioase în chirurgia curată (hernia și chirurgia sânului), dar incidența infecției plăgii nu este redusă.

Bacteriile de la nivelul stomacului sunt în număr crescut la pacienții care prezintă obstrucție pilorică, aciditate gastrică scăzută (aclorhidrie sau tratament antiacid sau cu blocanți ai receptorilor H_2, cancer gastric) și aciditate normală sau crescută în prezența hemoragiei. Operațiile cu risc crescut pe tractul biliar includ prezența icterului, obstrucția ductului biliar, calculi în ductul biliar comun, reintervenții pe tractul biliar, colecistita acută și vârsta peste 70 de ani.

Controlul infecției. Un program de control al infecției poate ajuta la scăderea ratei infecțiilor plăgii și este cerut de către Joint Commission on Accreditation of Health Organizations. Studii largi au arătat utilitatea controlului regulat al plăgii. Introducerea unui program bun de control al plăgii a scăzut rata infecțiilor plăgii pentru peste 20.000 de plăgi de la 4,9% la 1,9% într-o perioadă de 5 ani.

Alte infecții dobândite în spital

Infecția tractului urinar. Infecția tractului urinar explică 40% din infecțiile dobândite în spital. Două treimi din pacienții cu infecție de tract urinar dobândită în spital au prezentat operații pe tractul urinar inferior, instrumentarea vezicii urinare sau cateterism. Datorită numărului mare de pacienți care se încadrează în una din aceste categorii, există un număr estimat de 400.000 de infecții de tract urinar pe an la pacienții spitalizați. Infecțiile urinare asociate sondelor determină bacteriemie la 2-4% din pacienți și sunt asociate cu o rată de fatalitate a cazurilor de 3 ori mai mare decât cea a pacienților fără bacteriemie.

Bacteriuria apare la 1-5% din pacienți după un singur sondaj pe termen scurt. Riscul de infecție este mai mare la pacientele gravide, la pacienții vâstnici sau debilitați și la pacienții cu anomalii urologice. Riscul de bacteriurie la pacienții cu sonde invazive pe termen lung este de aproximativ 5-10% pentru fiecare zi în care sonda rămâne pe loc. De aceea, sondele urinare vor fi plasate numai atunci când este necesar și vor fi îndepărtate cât mai curând posibil. Dacă este necesar sondajul prelungit al tractului urinar, ca în cazul pacienților comatoși, bărbaților cu incontinență sau pacienților cu leziuni medulare, sondele suprapubiene sau tip condom pot fi utilizate pentru a scădea riscul de infecție.

Introducerea corectă a sondei după curățarea atentă a meatului uretral și îngrijirea postinserție pot scădea riscul de infecție. Spălarea sondei (pentru a îndepărta cheagurile sanguine) va fi realizată numai de către personal calificat.

Tabelul 5-7
Prevenirea infecției plăgii și a sepsisului la pacienții chirurgicali

Natura intervenției chirurgicale	*Patogenii probabili*	*Medicamentele recomandate*	*Doza la adult înainte de operație*[a]
Curată			
Cardiacă			
Valvă protetică, bypass coronarian și alte intervenții pe cord deschis, implantarea unui pacemaker	*Staphylococcus epidermidis, S. aureus, Corynebacterium*, bacili enterici gram-negativi	cefazolin sau cefuroxime sau vancomicină[c]	1-2 g i.v.[b] 1 g i.v.
Toracică noncardiacă	*S. aureus, S. epidermidis*, streptococi, bacili enterici gram-negativi	cefazolin sau cefuroxime sau vancomicină[c]	1-2 g i.v. 1 g i.v.
Vasculară			
Chirurgie arterială implicând aorta abdominală, o proteză sau o incizie la nivel inghinal	*S. aureus, S. epidermidis*, bacili enterici gram-negativi	cefazolin sau vancomicină[c]	1-2 g i.v. 1 g i.v.
Amputația extremității inferioare pentru ischemie	*S. aureus, S. epidermidis*, bacili enterici gram-negativi, clostridii	cefazolin sau vancomicină[c]	1-2 g i.v. 1 g i.v.
Neurochirurgicală			
Craniotomie	*S. aureus, S. epidermidis*	cefazolin sau vancomicină[c]	1-2 g i.v. 1 g i.v.
Ortopedică			
Înlocuirea totală a articulației, fixare internă a fracturilor	*S. aureus, S. epidermidis*	cefazolin sau vancomicină[c]	1-2 g i.v. 1 g i.v.
Oftalmică	*S. aureus, S. epidermidis*, streptococi, bacili enterici gram-negativi, *Pseudomonas*	gentamicină sau tobramicină sau neomicină gramicidin-polimixină B cefazolin	mai multe picături topic în decurs de 2-24 h 100 mg subconjunctival la sfârșitul operației
Curată-contaminată			
Cap și gât			
Deschiderea cavității orale sau faringelui	*S. aureus*, streptococi anaerobi orali	cefazolin sau clindamicină cu sau fără gentamicină	1-2 g i.v. 600-900 mg i.v. 1,5 mg/kg i.v.
Abdominală			
Gastroduodenală	bacili enterici gram-negativi, coci gram-pozitivi	Numai risc crescut: cefazolin	1-2 g i.v.
Tract biliar	bacili enterici gram-negativi, enterococi, clostridii	Numai risc crescut: cefazolin	1-2 g i.v.
Colorectal	bacili enterici gram-negativi, anaerobi	Oral: neomicină și eritromicină bază[d] Parenteral: cefoxitin sau cefotetan	 1-2 g i.v.
Apendicectomie	bacili enterici gram-negativi, anaerobi	cefoxitin sau cefotetan	1-2 g i.v.
Ginecologică și obstetricală			
Histerectomie vaginală sau abdominală	gram-negativi enterici, anaerobi, streptococi grup B, enterococi	cefazolin sau cefotetan sau cefoxitin	1 g i.v.
Cezariană	la fel ca pentru histerectomie	Numai risc crescut: cefazolin	1 g i.v. după clamparea cordonului

Tabelul 5-7 *(continuare)*

Natura intervenției chirurgicale	*Patogenii probabili*	*Medicamentele recomandate*	*Doza la adult înainte de operație*[a]
Avort	la fel ca pentru histerectomie	Trimestrul trei, numai risc[e] crescut: penicilină G apoasă sau	1 milion unități i.v.
		doxiciclină	300 mg p.o.
		Trimestrul doi: cefazolin	1 g i.v.
Chirurgie murdară			
Perforație viscerală[f]	bacili enterici gram-negativi, anaerobi, enterococi	cefoxitin sau	1-2 g i.v. la 6 h
		cefotetan cu sau	1-2 g i.v. la 12 h
		fără gentamicină	1,5 mg/kg i.v. la 8h
		sau clindamicină cu	600 mg i.v. la 6 h
		gentamicină	1,5 mg/kg i.v. la 8h
Plagă traumatică	*S. aureus*, streptococi grup A, clostridii	cefazolin[g,h]	1-2 g i.v. la 8 h

[a] Antimicrobienele profilactice parenterale pot fi administrate ca o singură doză intravenoasă chiar înainte de operație. Pentru intervențiile chirurgicale prelungite vor fi administrate doze intraoperatorii adiționale la fiecare 4-8 h pe durata operației.

[b] Unii specialiști recomandă o doză adițională atunci când pacienții sunt scoși de pe bypass în timpul chirurgiei pe cord deschis.

[c] Pentru spitalele în care *S. aureus* meticilino-rezistent și *S. epidermidis* determină frecvent infecția plăgii sau pentru pacienții alergici la peniciline sau cefalosporine. Administrarea i.v. rapidă poate determina hipotensiune, care ar putea fi periculoasă în special în timpul inducției anesteziei. Chiar dacă medicamentul este administrat în decurs de 60 minute poate apare hipotensiune; tratamentul cu difenhidramină și micșorarea și mai mult a ratei de perfuzie pot fi utile. Pentru intervențiile chirurgicale în care bacilii enterici gram-negativi sunt patogeni imediați, precum chirurgia vasculară implicând o incizie la nivel inghinal, cefazolina va fi inclusă în schema profilactică.

[d] După dietă adecvată și purgative, 1 g din fiecare la 1 PM, 2 PM și 11 AM în ziua dinaintea operației planificate la ora 8 AM.

[e] Pacienții cu boală inflamatorie pelvină în antecedente, gonoree în antecedente sau multipli parteneri sexuali.

[f] Divizat în 100 mg cu 1 h înainte de avort și 200 mg la 30 min după.

[g] Pentru chirurgia „murdară" tratamentul va fi continuat, de obicei, timp de 5-10 zile.

[h] Pentru plăgile prin mușcătură în care patogenii probabili pot include și anaerobii orali, *Eikenella corrodens* (umană) și *Pasteurella multocida* (câine și pisică), unii medici consultanți ai Medical Letter recomandă utilizarea de amoxicilină/acid clavulanic sau ampicilină/sulbactam.

SURSA: Profilaxia antimicrobiană în chirurgie. Med Lett 37:82, 1995.

Infecțiile de tract respirator inferior. Infecțiile tractului respirator inferior sunt pe locul trei printre cele mai obișnuite infecții dobândite în spital, potrivit National Nosocomial Infections Surveillance System. Anestezia, operațiile pe cap și gât și intubația endotraheală postoperatorie interferează cu reflexul de tuse normal, protector și pot permite aspirarea de material contaminat. Durerea asociată cu intervențiile sau traumatismele toracice sau abdominale superioare interferează cu tusea și respirația profundă, ceea ce favorizează colectarea de material în arborele traheobronșic și atelectazia, care la rândul ei predispune la infecție. Edemul pulmonar sau sindromul de detresă respiratorie a adultului sunt determinate de utilizarea nejudicioasă a lichidelor intravenoase, insuficiența cardiacă, traumatismul, sepsisul, insuficiența renală; inhalarea de gaze fierbinți de către pacienții arși predispune, de asemenea, la infecție pulmonară. Fluidul care se acumulează în alveole inhibă capacitatea de fagocitoză a macrofagelor pulmonare.

Pacienții spitalizați pot prezenta bacterii gram-negative ca parte a florei lor orale. Aceste bacterii pot fi aspirate în plămâni în timpul perioadei postoperatorii. Traheostomele și dispozitivele de îngrijire respiratorie predispun și ele la intrarea bacteriilor în tractul respirator inferior.

La pacienții spitalizați cele mai frecvente microorganisme etiologice ale infecțiilor de tract respirator inferior sunt *Staph. aureus, Pseudomonas aeruginosa*, speciile *Klebsiella, Escherichia coli* și speciile *Enterobacter*. Aceste bacterii, în special în unitatea de terapie intensivă, pot fi rezistente la antibioticele utilizate în mod obișnuit. Frecvent, la pacienții spitalizați infecțiile pulmonare nu sunt asociate cu producția de spută și cultura din probele de spută poate să nu reflecte cauza pneumoniei. Sonde-periuță pentru recoltare, special protejate, pot fi introduse în plămâni cu un bronhoscop flexibil, cu rate de sensibilitate pentru diagnosticul pneumoniei între 70 și 90%. Acuratețea este amplificată prin utilizarea bacteriologiei cantitative pentru a diferenția mai bine colonizarea de infecția invazivă; descoperirea a mai mult de 10^3 unități formatoare de colonii/ml indică infecția invazivă. Lavajul bronhoalveolar a crescut acuratețea diagnosticului bronhoscopic.

Infecțiile de tract respirator inferior sunt obișnuite la pacienții intubați din unitatea de terapie intensivă, apărând la 20-25% din pacienți, cu o rată a mortalității de 50%. Multe din aceste pneumonii sunt atribuite nivelurilor mici de aspirație. Decontaminarea orofaringiană utilizând antibiotice și antiseptice topice, neabsorbabile poate reduce contaminarea

traheobronșică cu bacterii gram-negative și pneumonia la acești pacienți.

Infecțiile legate de cateterele vasculare. Incidența infecțiilor legate de cateterele vasculare a crescut mult o dată cu utilizarea din ce în ce mai frecventă a cateterelor vasculare centrale care sunt lăsate pe loc pentru perioade prelungite la pacienții cu mecanisme de apărare compromise. S-a estimat că, pe an, 20 de milioane de pacienți spitalizați suportă un tip sau altul de cateterism vascular. Cateterele vasculare determină un număr estimat de 20.000-50.000 de cazuri de bacteremie dobândită în spital, pe an. Cateterele venoase centrale prezintă o rată de infecție mai mare decât cateterele venoase periferice, iar cateterele din polietilenă prezintă o rată de infecție mai mare decât cateterele Silastic. Cea mai obișnuită sursă a sepsisului de cateter se consideră a fi reprezentată de microorganismele de la nivelul situsului de ieșire tegumentar al cateterului venos, mai curând decât microorganismele cu origine la nivelul unui situs aflat la distanță, care colonizează cateterul pe cale hematogenă.

Staph. aureus și *S. epidermidis* au originea, de obicei, la nivelul tegumentului și determină majoritatea infecțiilor legate de cateter. Majoritatea infecțiilor fungice legate de accesul vascular sunt determinate prin diseminare hematogenă de la nivelul altui situs. De asemenea, bacteriile enterice gram-negative pot infecta cateterele hematogen.

Durata cateterismului, numărul de manipulări ale cateterului, lipsa de experiență a celui ce introduce cateterul, nerespectarea tehnicii aseptice și utilizarea cateterelor multilumen sunt toate asociate cu un risc crescut de infecție. Pansamentele din plastic transparent cresc riscul de infecție de 2-4 ori comparativ cu pansamentele tradiționale cu tifon. Echipele speciale destinate introducerii și menținerii cateterelor pot scădea riscul infecției cateterului. De asemenea, pregătirea tegumentului cu gluconat de clorhexidină și utilizarea antibioticelor topice pot scădea riscul de infecție. Nu există informații care să dovedească faptul că practici precum schimbarea cateterelor la intervale de timp, schimbarea perfuzoarelor la fiecare 24-48 h și utilizarea filtrelor în serie reduc riscul de infecție.

Descoperirea bacteriilor la nivelul vârfului cateterului nu stabilește faptul că el a fost infectat, deoarece bacteriile pot proveni din sângele care în mod inevitabil aderă la vârfurile cateterelor. Unii cercetători au încercat să realizeze, ca metode de diagnostic a infecției legate de cateter, culturi semicantitative din vârfurile cateterelor prin rularea lor pe platouri cu mediu de cultură solid, prin trecerea unor perii sterile prin cateter sau supunându-le sonicației pentru a îndepărta microorganismele aderente înainte de a face culturi cantitative. Dacă există o scurgere în mod clar purulentă în jurul situsului de inserție al cateterului, diagnosticul infecției cateterului vascular poate fi pus fără o cultură pozitivă.

Orice dovadă de flebită sau celulită sau vreo suspiciune de complicații septice determinate de branulele intravenoase va conduce la îndepărtarea promptă a branulelor. Deoarece multe catetere venoase centrale sunt utilizate la pacienți imunocompromiși care sunt predispuși la febră, în general, aceste catetere nu vor fi îndepărtate doar datorită febrei, cu excepția situației când au fost eliminate alte surse posibile de febră. Mulți chirurgi îndepărtează cateterele venoase centrale care sunt suspectate a fi infectate și le înlocuiesc după 24-48 h. Frecvent, cateterele venoase centrale sunt necesare și chirurgul nu-și poate permite luxul de a aștepta până la inserția unui nou cateter. Atunci când un cateter infectat este îndepărtat și alt cateter venos central este imediat introdus la nivelul aceluiași situs, nu se produce de obicei infecția noului cateter.

Infecțiile cateterelor determinate de *S. epidermidis* pot fi tratate uneori numai cu antibiotice sau prin îndepărtarea cateterului. Dacă sunt utilizate antibiotice, este recomandată o cură scurtă (3-7 zile). Infecțiile accesului vascular determinate de *Staph. aureus* necesită întotdeauna tratament antibiotic. În tratamentul infecțiilor de cateter determinate de *Staph. aureus* o controversă este reprezentată de durata tratamentului antibiotic, majoritatea experților recomandând o cură de 2-3 săptămâni. Infecția cateterului vascular determinată de fungi va fi întotdeauna tratată prin îndepărtarea cateterului și administrarea unui agent antifungic, dacă culturile rămân pozitive după îndepărtare sau dacă există infecție cu altă localizare.

MICROBIOLOGIE CHIRURGICALĂ

Infecțiile chirurgicale sunt de obicei determinate de bacterii, dar pot apare și infecții fungice și virale, în special ca infecții postoperatorii la pacienți imunodeprimați. Majoritatea infecțiilor bacteriene sunt determinate de microorganisme care sunt parte din flora endogenă a pacientului – bacterii care sunt rezidenți normali ai tegumentului sau tractului gastrointestinal.

Bacteriile

Bacteriile pot fi clasificate în funcție de caracteristicile de colorare la coloratia Gram (pozitive sau negative), formă (coci, bacili, spirochete) și capacitatea de a crește fără oxigen (aerobe, facultative, anaerobe) sau în funcție de o combinație a acestor caracteristici. Cocii gram-pozitivi, bacilii gram-negativi aerobi și facultativi și bacteriile anaerobe sunt trei grupe în care pot fi plasate majoritatea bacteriilor care determină infecții chirurgicale.

Coci gram-pozitivi

Speciile *Staphylococcus* și *Streptococcus* sunt coci gram-pozitivi (deseori cunoscuți ca piogenici) de interes pentru chirurgi, datorită capacității lor de a determina infecții chirurgicale primare și infecții postoperatorii.

Genul *Staphylococcus* este alcătuit din coci gram-pozitivi facultativ anaerobi, care se găsesc pe suprafețele umede ale organismului, narine anterioare și mucoase. În plus, aceste bacterii pot fi găsite pe suprafața corpului multor specii de mamifere și păsări, în aer și praful clădirilor locuite și în lapte, alimente și apa de canalizare.

Staph. aureus este cel mai obișnuit patogen izolat din infecțiile plăgilor. Un factor principal în patogenicitatea sa este producția de coagulază, deși nu se cunoaște mecanismul prin care producția de coagulază crește virulența. Pe lângă producția de coagulază o varietate de alte componente ale suprafeței celulei și de produși extracelulari sunt legați de patogenicitate.

Peptidoglicanul peretelui celular inhibă producția edemului și migrarea leucocitelor, permițând bacteriilor să prolifereze în țesuturi. Capsulele inhibă opsonizarea și astfel fagocitoza. Unele tulpini produc o exopolizaharidă asociată suprafeței sau glicocalix (material vâscos), care este asociată cu virulența, probabil permițând bacteriei să reziste fagocitozei și să adere la materialele protetice.

Alți produși extracelulari contribuie, de asemenea, la patogenitatea lui *Staph. aureus*. O enterotoxină este respon-

sabilă de intoxicația alimentară. Toxina epidermolitică poate determina o varietate de leziuni tegumentare: cele mai caracteristice sunt bulele exfoliative difuze, observate la copiii cu sindromul pielii opărite. Altă exotoxină, TSS toxina-1, este responsabilă de sindromul șocului toxic. Alți produși extracelulari fac ca *Staph. aureus* să fie rezistent la distrugerea intracelulară mediată de H_2O_2 (catalaza) și determină moartea celulară (leukocidina, alfa toxina, beta toxina).

Staph. epidermidis, un membru al florei de pe tegument și mucoase, a fost multă vreme considerat comensual. Deși nu este la fel de patogenic ca *Staph. aureus, S. epidermitis* determină infecție în prezența unor corpi străini precum catetere de plastic, șunturi ventriculare și proteze articulare și valvulare cardiace. *Staph. aureus* și *S. epidermidis* sunt patogeni importanți din punct de vedere chirurgical. *Staph. aureus* este o cauză principală de infecție a plăgii. El poate determina infecție a tegumentului și țesuturilor moi și abcese ale acestora și ale altor structuri. Bacteriemia poate conduce la infecție a valvelor cardiace și a altor structuri profunde precum os, rinichi și creier.

Membrii importanți din punct de vedere chirurgical ai genului *Streptococcus* includ *S. pyogenes, S. pneumoniae* și grupul *viridans*, care include *S. mutans, S. mitior, S. salivarius, S. sanguis* și *S. milleri*. Streptococii sunt clasificați în funcție de clasificarea Lancefield, care se bazează pe antigenele suprafețelor celulare, și în funcție de capacitatea lor de a determina hemoliza pe agar sânge: în cazul alfa hemolizei o zonă de decolorare verde este observată în jurul coloniilor care conțin eritrocite intacte; în cazul beta hemolizei există o decolorare completă a suprafeței din jurul coloniilor și distrugerea eritrocitelor; iar în cazul gama hemolizei nu există hemoliză. *Strep. pyogenes* aparține grupului A Lancefield și este beta hemolitic. Streptococii de grup A prezintă componente ale suprafeței celulare și produși extracelulari care inhibă mecanismele de apărare ale gazdei sau favorizează diseminarea bacteriilor. Proteina M a suprafeței celulare și capsula ajută streptococii să reziste fagocitozei. Hialuronidaza și streptokinaza favorizează diseminarea infecției. Streptolizina O și streptolizina S sunt hemolizine. Proteinaza streptococică poate fi responsabilă de invazia tisulară. Exotoxinele piogenice prezintă multe proprietăți comune cu endotoxinele bacteriilor gram-negative.

Streptococii de grup A pot determina infecție a aproape oricărui organ, deși tegumentul, țesuturile subcutanate și faringele sunt de departe cele mai frecvente situsuri. *Strep. pyogenes* poate produce faringite și determină scarlatină și febră reumatismală. Erizipelul este o celulită și limfangită streptococică și reprezintă o infecție diseminată cu margini roșii, neregulate, bine definite. Toxina eritrogenă produsă de streptococi este responsabilă pentru eritemul cutanat intens, dar nu este descoperită în toate infecțiile streptococice.

Streptococii sunt patogeni importanți datorită capacității lor de a determina infecții postoperatorii, incluzând celulita, infecția plăgii, endocardite, infecția tractului urinar și bacteriemie. De asemenea, aceste bacterii pot determina infecții primare necrotizante ale țesutului moale și abcese. În unele spitale alți streptococi decât cei de grup A reprezintă principalii patogeni streptococi. *Strep. pyogenes* este în prezent o cauză neobișnuită a infecțiilor necrotizante ale țesutului moale. În secolul XIX și în prima parte a secolului XX streptococii au fost considerați a fi cauza cea mai frecventă a infecției necrotizante a țesutului moale.

Enterococcus faecalis, E. faecium și *E. durans* au fost inițial clasificați ca membri ai genului *Streptococcus*, dar în prezent este recunoscut un gen separat. Ei reprezintă parte din flora normală a tractului gastrointestinal și vaginului. Ei sunt în mod obișnuit descoperiți la pacienții cu infecții peritoneale și pelvine ca parte a florei mixte tipice acestor infecții. Bacteriemia enterococică prezintă un prognostic prost atunci când este asociată cu infecție intraabdominală sau pelvină și este descoperită cel mai adesea la pacienții care au fost spitalizați timp îndelungat. Aceste bacterii sunt o problemă importantă în unitățile de terapie intensivă datorită rezistenței lor la antibiotice.

Bacilii gram-negativi aerobi și facultativ anaerobi

Există numeroase tulpini gram-negative care pot determina boli la om, dar relativ puține sunt de importanță chirurgicală. Pereții lor celulari prezintă constituenții chimici obișnuiți, cel mai important fiind lipopolizaharidul sau endotoxina, care este responsabilă de majoritatea efectelor biologice ale acestor bacterii. Unele genuri prezintă, de asemenea, capsule. Majoritatea sunt membrii ai familiei *Enterobacteriacee* care colonizează în mod normal tractul gastrointestinal. Genurile *Escherichia, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Serratia* și *Providencia* pot fi frecvent cultivate de la pacienți cu peritonită și abcese intraabdominale și pelvine, infecție a plăgii postoperatorii, pneumonie și infecție a tractului urinar.

Familia *Vibrionacee* include *Vibrio* printre genurile ei. Unele specii *Vibrio* sunt descoperite în apa mărilor și pot determina bacteriemie și infecții necrotizante ale țesutului moale la gazdele susceptibile, de regulă cei cu boală hepatică. Ele pot fi descoperite în scoici comestibile de apă sărată și pot determina bacteriemie și deces, dacă acestea sunt ingerate nepregătite.

Familia *Pseudomonadacee* este alcătuită din aerobi obligatorii care nu au capacitatea de a fermenta zaharurile, spre deosebire de membrii *Enterobacteriaceelor. Pseudomonas aeruginosa* este specia din această familie responsabilă pentru majoritatea infecțiilor chirurgicale. Ele pot determina infecții similare cu cele ale bacteriilor enterice gram-negative în asociere cu boală gastrointestinală, pneumonie, infecție a tractului urinar și arsuri. Ele sunt frecvent descoperite la pacienții imunologic compromiși, în special dacă ei au fost spitalizați pentru un timp. Ele determină infecții necrotizante, în special pneumonie și vasculite. Ectima gangrenosum este manifestarea cutanată a vasculitei necrotizante datorate bacteriemiei cu *Pseudomonas* și este caracterizată prin leziuni cutanate necrotice, mici, rotunde. Datorită rezistenței lor la tratamentul antibiotic, infecțiile cu *Pseudomonas* sunt frecvent tratate cu o combinație de două antibiotice.

Bacteriile anaerobe

Bacteriile anaerobe necesită tensiune scăzută a oxigenului pentru creștere. Ele sunt descoperite predominant în cavitatea bucală, vagin și tractul gastrointestinal, unde depășesc cu mult ca număr bacteriile aerobe. Bacteriile anaerobe, care sunt patogene, pot tolera o expunere inițială de până la 3% oxigen. Teoretic toate infecțiile anaerobe au originea endogen. Un potențial de oxido-reducere scăzut este obișnuit tuturor infecțiilor anaerobe. Boala vasculară, frigul, șocul, edemul, țesutul devitalizat, intervenția chirurgicală, corpii străini, boala malignă și creșterea

microorganismelor aerobe pot scădea potențialul de oxido-reducere și predispun la infecție cu aceste microorganisme.

În majoritatea infecțiilor cu bacterii anaerobe sunt prezente bacterii facultative sau aerobe. Bacteriile aerobe sau facultative produc condiții favorabile pentru bacteriile anaerobe prin scăderea potențialului de oxido-reducere. Bacteriile aerobe pot, de asemenea, furniza un factor de creștere necesar pentru alt microorganism sau pot interfera cu rezistența locală sau sistemică a gazdei.

Anaerobii precum grupul *Bacteroides fragilis* prezintă o endotoxină, dar ea diferă chimic de endotoxina bacililor gram-negativi enterici facultativi sau aerobi și prezintă activitate biologică slabă. Peretele celular al bacteriilor anaerobe este important în formarea abceselor.

Genul *Clostridium* este cel mai virulent dintre toți anaerobii. *Clostridium*, care poate fi descoperit în pământ și fecale, poate determina infecție necrotizantă a țesutului moale. Clostridia produce exotoxine care prezintă efecte biologice în culturile de celule. Rolul lor precis în boala clinică este neclar, dar exotoxinele produse de aceste bacterii sunt considerate a fi responsabile de majoritatea manifestărilor locale și sistemice. *C. perfringens, C. septicum* și *C. novyi*, care pot determina infecții necrotizante, produc toxine ce pot distruge membranele celulare și pot liza eritrocitele, colagenaze, hialuronidaze și alte toxine enzime care favorizează diseminarea infecției prin țesuturi.

C. perfringens și *C. difficile* produc o enterotoxină. *C. difficile* determină colită pseudomembranoasă și apare la pacienții tratați cu antibiotice cu spectru larg. Ea produce o citotoxină care este citopatică pentru aproape toate liniile tisulare de culturi de celule. *C. tetani* și *C. botulinum* produc neurotoxine care determină spasme musculare și respectiv paralizie.

La nivelul colonului raportul bacterii anaerobe/bacterii aerobe este între 300:1 și 1000:1. Cei mai obișnuiți patogeni din colon sunt membrii ai genurilor *Bacteroides, Fusobacterium* și *Peptostreptococcus*. Dintre acestea, *Bacteroides* este genul cel mai frecvent cultivat la pacienții cu infecții intra-abdominale. Grupul *Bacteroides fragilis*, alcătuit din *B. fragilis, B. thetaiotaomicron, B. distasonis, B. ovatus* și *B. vulgatus*, explică majoritatea infecțiilor cu acest gen. Anaerobii din colon nu determină aproape niciodată infecții prin ei înșiși, ci numai ca parte a unei flore mixte, deseori cu bacili gram-negativi enterici facultativi.

Fungi

Împreună cu algele și protozoarele, fungii sunt clasificați ca procariote, cele mai primitive microorganisme eukariote. Ei cresc ca organisme unicelulare, ca filamente lungi, ramificate cunoscute ca hife. Pereții lor celulari prezintă puțină similaritate cu cei ai bacteriilor, dar prezintă multe în comun cu celulele mamiferelor. Datorită acestei și altor similarități structurale și biochimice cu celulele mamiferelor (ambele sunt celule eukariote), ei nu sunt sensibili la agenții antibacterieni și mulți agenți antifungici sunt toxici pentru celulele umane.

Fungii pot fi grupați ca patogeni primari, care pot determina boală la indivizii cu mecanisme de apărare intacte, și oportuniști, care determină boală la pacienții cu mecanisme de apărare compromise. Printre patogenii primari sunt *Histoplasma, Coccidioides* și *Blastomyces. Candida, Cryptococcus, Aspergillus* și ficomicetele (*Mucor, Absidia* și *Rhizopus*) determină majoritatea infecțiilor oportuniste.

La pacienții chirurgicali oportuniștii produc majoritatea infecțiilor. *Candida albicans* și alte specii de *Candida* sunt de departe cele mai obișnuite. Ele determină infecții la pacienții care sunt tratați cu antibiotice cu spectru larg și la cei care primesc steroizi și alți agenți imunosupresivi, la pacienții malnutriți, la pacienții cu tumori maligne și la alte gazde compromise. La acești pacienți ele pot produce infecții legate de cateterele vasculare, bacteriemie, infecție intraabdominală, pneumonie și infecție a tractului urinar. Aceste infecții pot fi tratate prin oprirea administrării de antibiotic, corectarea mecanismelor de apărare și tratament cu amfotericina B sau unul din agenții antifungici azole.

Virusuri

Virusurile se disting prin dimensiunea lor mică, prin aceea că sunt paraziți intracelulari obligatorii și prin faptul că prezintă fie acid ribonucleic (ARN), fie acid deoxiribonucleic (ADN), dar nu ambele. Membrii familiei herpesvirus, în special citomegalovirus (CMV), virus herpes simplex, virus varicela-zoster și virus Epstein-Barr, pot determina infecții la pacienții imunodeprimați, precum primitorii de transplant de organe.

CMV determină majoritatea infecțiilor virale la primitorii de transplant de organe. La acești pacienți CMV poate produce leziuni ulcerative ale tractului gastrointestinal, care conduc la hemoragie sau perforație, pentru care ar putea fi necesară intervenția chirurgicală. La primitorii de transplant virusul Epstein-Barr este implicat drept cauză a limfomului policlonal cu celule B.

Virusul hepatitei B, virusul hepatitei C și virusul imunodeficienței umane (HIV) sunt importanți pentru chirurgi datorită posibilității ca ei să se infecteze în urma contactului cu pacientul și a faptului că pacienții pot fi infectați de către medicii care sunt purtători ai acestor virusuri. Profilaxia hepatitei B este disponibilă dacă un lucrător în domeniul sănătății suferă o expunere percutanată sau permucoasă (Tabelul 5-8).

Virusul imunodeficienței umane

O boală aparent nouă a fost prima dată raportată în decembrie 1981 prin descrierea unor infecții oportuniste și sarcom Kaposi, apărând la bărbații homosexuali. De asemenea, acești bărbați au prezentat depleția profundă a limfocitelor T. Virusul imunodeficienței umane (HIV), cauza sindromului de imunodeficiență dobândită (SIDA), a fost izolat în 1983. Începând din 1983, peste 600.000 de indivizi din Statele Unite au dezvoltat SIDA.

HIV este un retrovirus al familiei lentivirus. El este un virus ARN cu un centru cilindric care conține ARN, ADN-polimerază ARN-dependentă (revers transcriptaza) și proteine centrale. Centrul este înconjurat de o anvelopă virală derivată din membrana nucleară a celulelor gazdei. O glicoproteină (GP-120) de pe anvelopă prezintă afinitate pentru receptorul CD4+ de pe limfocitele T. După legarea GP-120 de receptorul CD4+ de pe celulele T helper/inductoare, virusul este internalizat și dezanvelopat. Revers transcriptaza sintetizează ADN complementar cu ARN-ul viral. Acest ADN este încorporat în genomul gazdei, ducând la o infecție ce persistă pe toată durata vieții.

Celulele CD4+ infectate nu sunt capabile să-și exercite funcțiile imune normale, ceea ce conduce la infecții oportuniste și la dezvoltarea sarcomului Kaposi. Dezvoltarea

Tabelul 5-8

Recomandări pentru profilaxia hepatitei B după expunere percutană sau permucoasă

Vaccinare HB / *Statusul persoanei expuse*	*Statusul $AgHB_s$ al sursei expunerii*		
	$AgHB_s$ pozitiv	*$AgHB_s$ negativ*	*Netestat sau necunoscut*
Nevaccinat	Administrați o singură doză de HBIG Începeți seria vaccinurilor HB	Începeți seria vaccinurilor HB	Începeți seria vaccinurilor HB
Anterior vaccinat Responsiv cunoscut	Testați persoana expusă pentru anti-HB_s. Dacă nivelul anti-HB_s este adecvat[a] nu este necesar nici un tratament; dacă el este inadecvat administrați o doză rapel de vaccin HB	Nu este necesar nici un tratament	Nu este necesar nici un tratament
Nonresponsiv cunoscut	Administrați două doze de HBIG sau o doză de HBIG plus o doză de vaccin HB	Nici un tratament nu este necesar	Dacă sursa are risc crescut pentru infecția HB procedați ca și cum s-a demonstrat că este $AgHB_s$ pozitiv
Răspuns necunoscut	Testați persoana expusă pentru anti-HB_s. Dacă nivelul anti-HB_s este adecvat[a], nu este necesar nici un tratament; dacă el este inadecvat, administrați o doză de HBIG plus o doză rapel de vaccin HB	Nu este necesar nici un tratament	Testați persoana expusă pentru anti-HB_s. Dacă nivelul anti-HB_s este adecvat[a], nu este necesar nici un tratament; dacă el este inadecvat administrați o doză rapel de vaccin HB

[a] Un nivel anti-HB_s adecvat este ≥ 10 mU/ml, care este aproximativ echivalent cu 10 unități raport probă (SRU) pe radioimunoanaliză sau rezultat pozitiv la imunoanaliză enzimatică.

HBIG = imunoglobulină antihepatită B; HB = hepatită B

SURSA: De la Centers for Disease Control: Recommendations for protection against viral hepatitis. MMWR 34:313, 1985.

infecțiilor oportuniste și a tumorilor (sarcom Kaposi și limfoame) este însoțită de o scădere a numărului de celule T la mai puțin de 200/mm^3. Cea mai recentă definiție pentru SIDA include toți pacienții infectați cu HIV care prezintă un număr de CD4+ mai mic de 200 celule/mm^3.

Epidemiologie. CDC nu strânge informații despre numărul indivizilor infectați cu HIV, dar estimează că pentru fiecare persoană cu SIDA există aproximativ opt persoane cu infecție HIV care nu au dezvoltat încă SIDA clinică. În Statele Unite există aproximativ 5 milioane de oameni infectați cu HIV. Aproximativ 30,6 milioane de oameni sunt infectați cu HIV în întreaga lume.

HIV a fost izolat din sânge, spermă, salivă, lacrimi, secreții vaginale, lichid alveolar, lichid cefalorahidian, lapte matern, lichid sinovial și lichid amniotic. Numai sângele și produșii de sânge, sperma, secrețiile vaginale și laptele matern au fost corelate cu transmisia.

Grupurile cu cel mai mare risc pentru infecția HIV sunt: (1) bărbații homosexuali și bisexuali, (2) consumatorii de droguri intravenoase, (3) persoanele cu hemofilie și alte tulburări de coagulare, (4) persoanele heterosexuale care au avut contact cu indivizi din primele trei categorii și (5) copiii născuți din mame HIV-pozitive. Primitorii de transfuzii de sânge și produși de sânge de la donatorii HIV pozitivi prezintă aproximativ 95% șansă de a dezvolta infecția HIV. CDC a estimat că numărul cazurilor de SIDA dobândită prin transfuzii ar putea atinge până la urmă 12.000. Deoarece testarea donatorilor de sânge pentru prezența HIV a devenit obligatorie în 1985, infecția HIV dobândită prin transfuzii a fost teoretic eliminată. Riscul actual de transmitere a HIV prin sângele testat în Statele Unite este estimat a fi între 1 la 450.000 și 1 la 660.000.

Seroprevalența HIV variază mult, în funcție de populația specifică studiată, localizarea populației, sex, rasă și origine etnică și anul de studiu. Ratele de seropozitivitate HIV sunt cele mai mici printre donatorii de sânge (0,0041% pentru donatorii feminini regulați, 0,0189% pentru donatorii masculini regulați) și sunt cele mai mari printre hemofilici (50-100% pozitivi), consumatorii de droguri intravenoase (20-60% pozitivi), bărbații homosexuali și bisexuali (30-60% pozitivi).

Au fost realizate relativ puține studii de seroprevalență printre pacienții din spital și camerele de gardă. Ratele de seroprevalență variază mult în funcție de tipul de spital studiat, variind de la 0,24% din 26.275 pacienți în studiul spitalului santinelă al CDC la 9,1% la St. Paul-Ramsey Medical Center. Ne-am putea aștepta ca tipul de spital, localizarea și populația spitalicească specifică să afecteze mult ratele de seropozitivitate HIV. Potrivit ultimului studiu, în spitalul santinelă al CDC din 89.547 de probe de sânge de la pacienții spitalizați, seropozitivitatea globală a fost de 1,3%, dar rata de seropozitivitate HIV a diferitelor spitale a variat de la 0,1 la 7,8%.

Evenimente serologice. Pacienții infectați cu HIV dezvoltă viremie însoțită de o limfadenopatie generalizată, febră și indispoziție. La aproximativ 6-12 săptămâni după infecție se dezvoltă anticorpi față de HIV. În acest interval de timp titrul viral în sânge scade marcat de la 10^4/ml la 10-100/ml. Un titru scăzut de virus persistă până când pacientul dezvoltă SIDA, aproximativ 7-9 ani după infecție. Atunci când se dezvoltă SIDA titrul de virus crește rapid până la un nivel de 10^4/ml. Testarea serologică examinează anticorpii față de HIV, iar seroconversia se produce de obicei în 12 săptămâni de la infecție, dar se știe că poate dura și 6 luni. În timpul acestei perioade („fereastră") este posibil ca pacienții să prezinte virus circulant și să fie potențial infecțioși pentru cei din jurul lor și totuși testele să fie negative pentru HIV. Alte tehnici, care măsoară antigenul viral sau utilizează reacția lanțului polimerazei pentru a căuta acidul nucleic viral, pot detecta HIV mai precoce.

Intervențiile chirurgicale la pacienții infectați cu HIV. Deși chirurgii nu sunt cei care acordă asistență medicală primară indivizilor cu infecție HIV și SIDA, pacienții cu această infecție pot necesita intervenție chirurgicală din motive neînrudite, pentru diagnosticul unei infecții sau pentru tratamentul complicațiilor chirurgicale ale SIDA. În general pacienții cu infecție HIV și SIDA nu necesită vreo pregătire preoperatorie specială. Malnutriția asociată cu infecția HIV poate necesita corectare, dacă timpul o permite. Tratamentul antimicrobian perioperator este administrat din aceleași indicații ca și pentru pacienții fără infecție HIV. În general, acești pacienți nu prezintă dificultăți în ceea ce privește vindecarea plăgii și nu prezintă o rată mai mare a infecțiilor plăgii sau a altor infecții postoperatorii dobândite în spital. Drenurile și plăgile deschise necesită precauție pentru a evita contaminarea cu sângele infectat cu HIV și alte lichide corporale.

Pacienții cu infecție HIV pot necesita intervenție chirurgicală din aceleași motive pentru care oricine altcineva ar putea necesita o operație sau pentru probleme legate de boala lor virală. Aceste probleme includ: (1) peritonita determinată de perforația intestinală, care apare ca un rezultat al infecției CMV; (2) obstrucție gastrointestinală ca un rezultat al sarcomului Kaposi sau limfomului tractului gastrointestinal; (3) hemoragia gastrointestinală datorată CMV, limfomului sau sarcomului Kaposi și (4) infecția intraabdominală sau retroperitoneală cu micobacterii și alte microorganisme oportuniste.

HIV și SIDA la lucrătorii din domeniul sănătății. Către CDC au fost raportați peste 7.250 de lucrători din domeniul sănătății (HCWs) cu SIDA. Ar putea exista peste 50.000 de lucrători din domeniul sănătății infectați cu HIV, bazat pe un număr estimativ de 8 persoane infectate cu HIV pentru fiecare persoană cu SIDA. Până în iunie 1996 au existat 51 de cazuri documentate de HCWs care au dobândit SIDA ocupațional. Există 108 cazuri de SIDA dobândită posibil ocupațional.

HCWs cu SIDA reprezintă aproximativ 5% din numărul total de pacienți cu SIDA din Statele Unite. Totalitatea HCWs reprezintă aproximativ 5,7% din forța de muncă din Statele Unite. Majoritatea HCWs cu SIDA sunt bărbați homosexuali sau bisexuali (Tabelul 5-9). Totuși, semnificativ mai puțini sunt consumatori de droguri intravenoase. O categorie relativ largă „nedeterminată" explică 5,9% din HCWs cu SIDA; jumătate din acești pacienți au fost clasificați ca având unul din alți factori de risc, o pătrime sunt decedați sau au refuzat să fie intervievați și restul de o pătrime sunt încă în curs de investigare.

Până la 30 iunie 1997, 166 de HCWs au dezvoltat infecție HIV ca un rezultat al expunerii ocupaționale, majoritatea ca rezultat al expunerii la sângele pacienților infectați cu HIV. Dintre aceștia, 52 au prezentat infecție dobândită ocupațional, confirmată prin faptul că erau seronegativi în momentul expunerii și au devenit seropozitivi după expunere. Restul de 114 de HCWs nu aveau o probă de sânge recoltată în momentul expunerii, dar alți factori de risc au fost excluși. Majoritatea HCWs infectați sunt asistente sau tehnicieni și 6 sunt chirurgi. Există probabil și alți HCWs cu infecție HIV dobândită ocupațional care nu au fost incluși în setul de informații al CDC.

Tabelul 5-9

Comparație între lucrătorii cu SIDA, din domeniul sănătății și cei ce nu lucrează în domeniul sănătății în funcție de categoria transmiterii

Categoria transmiterii	*Lucrători din domeniul sănătății %*	*Cei ce nu lucrează în domeniul sănătății %*
Contact cu bărbați homosexuali sau bisexuali	71,8	61,1[a]
Consumatori de droguri intravenoase heterosexuali	6,6	21,1[a]
Contact cu bărbați homosexuali sau bisexuali și consumatori de droguri intravenoase	7,4	7,0
Contact heterosexual	5,3	4,5
Primitor de sânge sau produși de sânge	3,0	3,3
Alții	< 1,0	0,0
Nedeterminat	5,9	2,9[a]

[a] $p < 0,001$

SURSA: Howard RJ (ed): *Infections Risks in Surgery, Norwalk*, CT, Appleton & Lange, 1991, p 66, cu permisiune.

Riscul seroconversiei HIV la lucrătorii din domeniul sănătății. Multe studii prospective au examinat riscul real al HCWs de a deveni infectați cu HIV după ce au suferit o expunere percutanată la sânge sau lichide corporale care conțin sânge de la pacienții cu infecție HIV. În 12 rapoarte din 1948 de HCWs care au suferit un total de 1051 de expuneri pe mucoase la sânge sau lichide corporale care conțin sânge de la pacienții infectați cu HIV, 6 (0,29% per expunere) au prezentat seroconversie. Riscul de infecție HIV este asociat cu leziune profundă, sânge vizibil pe instrumente, intervenții care implică un ac plasat direct într-o venă sau arteră, boală terminală a pacientului sursă și neutilizarea postexpunere a zidovudinei (AZT).

Chirurgii sunt frecvent expuși la sângele pacienților și la alte lichide corporale. Majoritatea expunerilor se produc la nivelul tegumentului și numărul lor poate fi minimalizat prin purtarea a două perechi de mănuși și a scuturilor faciale.

Studiile control au arătat că leziunile percutanate se produc în 5,6% din operații și 86% din chirurgi au raportat cel puțin o leziune percutanată pe an.

Prevenirea infecțiilor transmise prin sânge la lucrătorii din domeniul sănătății. Din 1983 CDC a început să emită protocoale destinate să minimalizeze riscul de transmitere a HIV în unitățile din domeniul sănătății. În 1987, CDC a emis protocoale noi, care au fost denumite „precauții generale" (Tabelul 5-10). Aceste protocoale au fost reactualizate și extinse, dar nu au fost în mod substanțial modificate. Ele sunt aplicabile personalului din clinici și laboratoare, personalului din serviciile de urgență și lucrătorilor din domeniul sănătății care realizează proceduri invazive precum și celor care nu sunt incluși în îngrijirea directă a pacientului (de exemplu personalul administrativ, personalul de la bucătărie și lucrătorii de la spălătorie). Deși precauțiile generale au fost emise pentru a reduce transmiterea HIV în unitățile din domeniul sanitar, ele sunt, de asemenea, adecvate pentru reducerea transmiterii altor virusuri transmisibile prin sânge, incluzând virusul hepatitei B (HBV), virusul hepatitei C (HCV) și virusul hepatitei G (HGV), recent descris.

Tabelul 5-10

Protocoalele pentru prevenirea transmiterii HIV

Precauții generale

1. Toți lucrătorii din domeniul sănătății vor utiliza de rutină precauții adecvate de tip barieră pentru a preveni expunerea tegumentului și mucoaselor atunci când este anticipat un contact cu sângele sau alte lichide corporale ale oricărui pacient. Mănușile vor fi purtate în cazul în care se vine în contact cu sângele și lichidele corporale, mucoasele sau tegumentul neintact al tuturor pacienților; pentru manevrarea obiectelor sau suprafețelor murdare cu sânge sau alte lichide corporale; pentru realizarea venopuncției și altor procedee de acces vascular. Mănușile vor fi schimbate după contactul cu fiecare pacient. În timpul procedeelor care probabil vor genera picături aerosolizate de sânge sau alte lichide corporale vor fi purtate măști, ochelari protectori sau scuturi faciale pentru a preveni expunerea mucoaselor cavității bucale, nasului și ochilor. Robele sau șorțurile vor fi purtate în timpul procedeelor care probabil vor genera stropi de sânge sau alte lichide corporale.
2. Mâinile și alte suprafețe tegumentare vor fi spălate imediat și în întregime dacă au fost contaminate cu sânge sau alte lichide corporale. Mâinile vor fi spălate imediat după scoaterea mănușilor.
3. Toți lucrătorii în domeniul sănătății vor lua măsuri de precauție pentru a preveni leziunile produse de ace, bisturie și alte instrumente sau dispozitive tăioase în timpul intervențiilor chirurgicale; atunci când se spală instrumentele utilizate; în timpul aruncării acelor utilizate; atunci când se manevrează instrumente tăioase după intervențiile chirurgicale. Pentru a preveni leziunile prin înțepare cu ace, acele nu vor fi reacoperite, intenționat îndoite sau rupte cu mâna, detașate de seringile de unică folosință sau altminteri manevrate cu mâinile. După ce au fost utilizate seringile și acele de unică folosință, lamele de bisturiu și alte obiecte tăioase vor fi plasate în containere rezistente la străpungere pentru a fi aruncate; containerele rezistente la străpungere vor fi localizate cât mai aproape, din punct de vedere practic, de aria de utilizare. Acele groase reutilizabile vor fi plasate în containere rezistente la străpungere pentru a fi transportate în aria de resterilizare.
4. Deși saliva nu a fost implicată în transmiterea HIV, pentru a minimaliza necesitatea resuscitării de urgență gură-la-gură, piesele bucale, baloanele de resuscitare sau alte dispozitive de ventilație vor fi disponibile pentru utilizare în ariile în care se prevede necesitatea resuscitării.
5. Lucrătorii în domeniul sănătății care prezintă leziuni exsudative sau dermatite supurative se vor abține de la orice îngrijire directă a pacientului și de la manevrarea echipamentului de îngrijire a pacientului până când afecțiunea se rezolvă.
6. Lucrătoarele gravide din domeniul sănătății sunt cunoscute ca prezentând un risc mai mare de a contracta infecția HIV decât lucrătoarele din domeniul sănătății care nu sunt gravide; totuși, dacă o lucrătoare în domeniul sănătății dobândește infecția HIV în timpul sarcinii, sugarul prezintă risc de infecție determinat de transmiterea perinatală. Datorită acestui risc, lucrătoarele gravide din domeniul sănătății vor fi familiarizate în mod special cu precauțiile de minimalizare a riscului de transmitere a HIVși vor adera strict la acestea.

Precauții suplimentare pentru intervențiile invazive

1. Toți lucrătorii din domeniul sănătății care participă la intervenții invazive trebuie să utilizeze de rutină precauții adecvate de tip barieră pentru a preveni contactul tegumentului și mucoaselor cu sângele și alte lichide corporale ale tuturor pacienților. Mănușile și măștile chirurgicale trebuie purtate în cazul tuturor intervențiilor invazive. Ochelarii protectori sau scuturile faciale vor fi purtate în cazul intervențiilor care determină de obicei generarea de picături aerosolizate, stropi de sânge sau alte lichide corporale sau generarea de așchii osoase. Robele sau șorțurile confecționate din materiale care asigură o barieră eficientă vor fi purtate în timpul intervențiilor invazive care probabil vor determina stropi de sânge sau alte lichide corporale. Toți lucrătorii din domeniul sănătății care realizează sau asistă la nașteri pe cale vaginală sau cezariană vor purta mănuși și robe atunci când manevrează placenta sau nou-născutul, până când sângele și lichidul amniotic au fost îndepărtate de pe tegumentul nou-născutului și vor purta mănuși în timpul îngrijirii după naștere a cordonului ombilical.
2. Dacă o mănușă este ruptă sau se produce o înțepătură sau altă leziune, mănușa va fi scoasă și o nouă mănușă va fi utilizată cât mai repede o permite siguranța pacientului; acul sau instrumentul implicat în incident va fi, de asemenea, îndepărtat de pe câmpul steril.

SURSA: Centers for Disease Control: Recommendations for prevention of HIV transmission in health-care settings. *MMWR* 36 (25): 1S, 1987.

Intenția protocoalelor CDC este aceea ca toți pacienții să fie priviți ca potențial purtători de patogeni transmisibili prin sânge, deoarece istoricul medical, examenul fizic și testele de laborator nu pot identifica toți pacienții infectați cu HIV sau alți patogeni transmiși prin sânge și deoarece în situațiile de urgență s-ar putea să nu existe timp pentru testarea pacienților. Deoarece toți pacienții vor fi tratați la fel – ca și cum ei pot avea o infecție transmisă prin sânge – nu este necesară testarea pacienților; testarea nu va altera comportamentul lucrătorului din domeniul sănătății.

Complianța la precauțiile generale a fost examinată în camera de gardă și în mediul spitalicesc. În camera de gardă a unui mare spital orășenesc s-a relevat o complianță de numai 18%, care a scăzut la 9% dacă pacientul sângera dintr-o leziune

externă. Ratele de necomplianță la precauțiile generale au fost raportate a fi de 74% în unitățile de terapie intensivă chirurgicală și de 34% în secțiile chirurgicale. Rata de necomplianță a scăzut la 43% în unitățile de terapie intensivă după un program educațional despre precauțiile generale, dar ea nu s-a modificat în secțiile chirurgicale. Totuși, Wong și asociații au descoperit că frecvența utilizării precauțiilor de tip barieră a crescut de la 54 la 73% și expunerile la sânge au scăzut după ce au fost puse în aplicare precauțiile generale. Deși CDC poate numai să sugereze protocoalele și nu are autoritatea de a impune regulamente, Occupational Safety and Health Administration a impus obligativitatea protocoalelor CDC. Lipsa de aderență la precauțiile generale nu este acceptabilă și este supusă sancțiunilor.

Testarea pacienților pentru patogeni transmiși prin sânge. CDC nu recomandă testarea HIV de rutină la toți pacienții. Testarea HIV a pacienților este recomandată pentru tratarea lucrătorilor din domeniul sănătății care au suferit expunere parenterală sau mucoasă la sânge sau alte lichide corporale de la un pacient, pentru diagnosticul și tratamentul pacienților și pentru consilierea asociată cu eforturile de a preveni și a controla transmiterea HIV în comunități.

Dacă spitalele, medicii sau agențiile de îngrijire a sănătății aleg să realizeze testarea HIV, CDC recomandă anumite principii: (1) obținerea acceptului pacientului pentru testare; (2) informarea pacienților despre rezultate și asigurarea consilierii pentru pacienții seropozitivi; (3) asigurarea confidențialității; (4) asigurarea că pacienții seropozitivi nu vor primi îngrijire deficitară; și (5) evaluarea prospectivă a eficacității programului în reducerea incidenței expunerii lucrătorilor din domeniul sănătății la sânge sau alte lichide corporale ale pacienților care sunt infectați cu HIV. Majoritatea statelor au legi care reglementează testarea pacienților pentru HIV. Multe din aceste legi necesită acceptul informat, în scris al pacientului cu consilierea pretestare și posttestare atât pentru pacienții HIV-pozitivi, cât și pentru cei HIV-negativi.

Tratamentul lucrătorilor din domeniul sănătății expuși la sângele și alte lichide corporale ale pacienților. CDC și alții au emis recomandări pentru tratamentul lucrătorilor din domeniul sănătății expuși la sângele și alte lichide corporale ale pacienților. Spitalele, cabinetele medicale și alți patroni ai lucrătorilor din domeniul sănătății vor stabili o abordare sistematică pentru tratamentul expunerilor adverse, care va fi în acord cu protocoalele CDC și ale Departamentului Muncii și cu legile statului. Departamentul Muncii și CDC au publicat responsabilitățile detaliate ale patronilor privind protejarea lucrătorilor față de contractarea de boli transmise prin sânge la locul de muncă. Patronii vor dezvolta proceduri standard de operare pentru toate activitățile care prezintă potențial de expunere și vor asigura programe educaționale inițiale și periodice ale lucrătorilor.

Dacă se produce o expunere, CDC recomandă recoltarea unei probe de sânge după obținerea acceptului de la individul expus și testarea pentru antigenul de suprafață al hepatitei B ($AgHB_s$) și anticorpi față de HIV. În prezent, pentru că este disponibil un test serologic pentru HCV, pacientul va fi, de asemenea testat pentru acest virus (și probabil și pentru HGV atunci când testele vor deveni disponibile). Vor fi respectate legile locale privind consimțământul indivizilor sursă pentru testare. Vor fi disponibile politici pentru testarea indivizilor sursă atunci când nu poate fi obținut consimțământul (de exemplu, un pacient inconștient). Vor fi asigurate consilierea pretestare, consilierea posttestare și îndrumarea către un specialist a individului sursă, dacă e cazul.

Tratamentul postexpunere HIV. Dacă un lucrător din domeniul sănătății este expus percutanat sau prin stropire în ochi sau pe mucoase de la un pacient care prezintă infecție HIV sau SIDA sau care refuză să fie testat, lucrătorul va primi sfaturi în privința riscului de infecție și va fi evaluat clinic și serologic pentru a căuta semne de infecție HIV cât mai curând după expunere. Lucrătorul va fi sfătuit să raporteze și să solicite evaluare medicală pentru orice boală febrilă acută care apare în 12 săptămâni după expunere. După testul inițial la momentul expunerii, lucrătorii seronegativi vor fi retestați la 6 săptămâni, 12 săptămâni și 6 luni după expunere pentru a determina dacă s-a produs transmiterea. În timpul acestei perioade, lucrătorul se va abține de la donarea de sânge sau spermă și va utiliza protecție adecvată în timpul contactului sexual. Dacă individul sursă este descoperit a fi seronegativ, testarea de bază a lucrătorului expus pe parcursul următoarelor 12 săptămâni va fi realizată la dorință sau la recomandarea celui ce asigură asistența medicală.

AZT este utilizat pentru a trata pacienții cu infecție HIV și a fost propus drept chimioprofilaxie pentru a preveni infecția ocupațională la lucrătorii din domeniul sănătății. Utilizarea AZT postexpunere de către HCWs este asociată cu un risc mai mic de transmitere a HIV. În prezent, CDC recomandă ca HCWs expuși la sângele indivizilor infectați cu HIV să fie tratați cu AZT și lamivudine (3TC). Dacă expunerea este cu risc mare (un volum mare de sânge care conține un titru crescut de HIV), va fi administrat și inhibitorul de protează indinavir. Profilaxia va fi administrată în primele 1-2 h de la expunere. Dacă statusul HIV al pacientului sursă este necunoscut, decizia de a utiliza profilaxia postexpunere se va lua de la caz la caz. Apare o dilemă atunci când individul sursă refuză să fie testat; unele state permit testarea probelor de sânge obținute pentru alte scopuri, dacă un lucrător din domeniul sănătății a fost expus la sângele sau alte lichide corporale ale pacientului și pacientul refuză testarea.

Protocoalele de profilaxie cu AZT recomandă în general administrarea a 200 mg de AZT la fiecare 4 h timp de 28-42 zile. Unele protocoale omit doza de la 4:00 a.m. Deoarece o expunere se poate produce oricând, AZT va fi disponibil 24 de ore pe zi.

Transmiterea patogenilor transmisibili prin sânge de la lucrătorii din domeniul sănătății la pacienți. Patogenii transmisibili prin sânge pot fi transmiși și de la HCWs la pacienți. HIV, HBV și HCV pot fi transmiși unui pacient în timpul intervențiilor invazive atunci când un chirurg suferă o leziune percutanată cu un ac sau un instrument tăios care apoi vine din nou în contact cu pacientul. S-a demonstrat numai faptul că HBV și HCV sunt transmise de la medici la pacienți. Un stomatolog a transmis HIV la 6 pacienți; totuși, mecanismul transmiterii este neclar. Nu există alte rapoarte de transmitere a HIV de la un lucrător în domeniul sănătății la un pacient. Există 4 rapoarte care urmăresc pacienții chirurgilor cu infecție HIV. Nici unul din cei 767 de pacienți testați serologic nu au dezvoltat infecție HIV ca rezultat al faptului că au fost îngrijiți de chirurgi infectați cu HIV. Nici unul din cei peste 1000 de pacienți ai altui chirurg care a decedat de SIDA nu a dezvoltat infecție cu HIV. Au fost urmăriți peste 9000 de pacienți îngrijiți de peste 75 de lucrători cu SIDA din domeniul sănătății și nu a fost raportat nici un caz de transmitere de la lucrătorul din domeniul

sănătății la pacient. Aproximativ 60 din cei 9000 de pacienți erau HIV pozitivi, dar ei erau HIV pozitivi dinainte de a fi îngrijiți de lucrătorul din domeniul sănătății sau prezentau alți factori de risc sau a fost exclusă transmiterea de la lucrătorul din domeniul sănătății.

Tratamentul lucrătorilor din domeniul sănătății infectați cu HIV, HBV sau HCV. Raportul unui stomatolog care a transmis HIV pacienților săi a provocat discuții ample în presa științifică și populară legat de lucrătorii din domeniul sănătății HIV pozitivi, în special chirurgi și stomatologi, deoarece ei participă cel mai probabil la intervenții invazive. Prima dată CDC a emis protocoalele pentru tratamentul personalului infectat cu HIV în 1985. Ulterior el a emis protocoalele pentru tratamentul HCWs infectați cu HIV care participă la intervenții invazive. În primele lui protocoale CDC a recomandat ca personalului din domeniul sanitar care altminteri ar fi apt de muncă și care nu participă la intervenții invazive să i se permită să-și realizeze îndatoririle obișnuite. În protocoalele lui ulterioare CDC a recomandat ca personalul infectat cu HIV care participă la intervenții invazive să fie evaluat de la caz la caz. Aceste recomandări au fost consolidate în 1987 cu sugestia ca decizia privind realizarea îndatoririle obișnuite de către HCWs să fie luată pe baze individuale.

După ce s-a raportat că un stomatolog a transmis HIV pacienților, CDC a emis alt set de recomandări, sugerând că testarea HCWs pentru HIV sau HBV nu este necesară, dar că ei vor fi testați voluntar. (Testarea HCV nu era încă disponibilă în comerț și nu a fost menționată în acest set de recomandări). HCWs care au fost infectați cu HIV sau HBV nu vor realiza intervenții „predispuse la expunere" decât dacă ei au solicitat sfatul unei comisii de experți ai asigurărilor sociale; în plus, pacienții vor fi informați despre seropozitivitatea lor. Recomandările specifică compoziția comisiei asigurărilor sociale, dar nu furnizează protocoale pe baza cărora comisia să-și poată lua deciziile – și, de fapt, definirea în sine a intervențiilor „predispuse la expunere" a întâmpinat rezistență din partea comunității medicale.

TRATAMENTUL ANTIMICROBIAN

Utilizarea agenților antimicrobieni în tratarea infecției chirurgicale nu diferă fundamental față de utilizarea antimicrobienelor în medicina generală. Aceleași considerații de bază se aplică în tratamentul tuturor infecțiilor. Totuși, o diferență constă în aceea că tratamentul antimicrobian este numai un adjuvant în tratamentul infecției chirurgicale; tratamentul operator (sau drenajul percutanat, ghidat radiologic al materialului infectat) este mai important. Obiectivul tratamentului antimicrobian este acela de a preveni sau a trata infecția prin reducerea sau eliminarea microorganismelor până când propriile mecanisme de apărare ale gazdei pot să se elibereze de ultimii patogeni.

Considerațiile de bază în tratamentul antimicrobian sunt eficacitatea, toxicitatea și costul. Eficacitatea este cea mai importantă considerație în alegerea unui agent antimicrobian. Agenții antimicrobieni eficienți trebuie să fie activi împotriva patogenilor care determină infecția și trebuie să fie capabili să ajungă la locul infecției în concentrații adecvate.

Toate antibioticele prezintă toxicitate potențială. Efectele toxice pot fi idiosincratice, precum alergii sau rarele cazuri de aplazie medulară produse de cloramfenicol. De asemenea, ele pot determina leziuni tisulare și ale organelor, precum toxicitatea renală sau ototoxicitatea observată în cazul aminoglicozidelor sau amfotericinei B. Agenții antimicrobieni exercită și presiuni selective asupra ecologiei microbiene a spitalului ceea ce conduce la germenii rezistenți, o problemă care este importantă în special în unitățile de terapie intensivă.

Costul reprezintă considerația finală în alegerea agenților antimicrobieni. Determinarea costurilor tratamentului antimicrobian include mai mult decât costul medicamentului. Trebuie considerate și costurile manevrelor de administrare a medicamentului, timpului de îngrijire, a lichidelor și liniilor intravenoase și ale monitorizării. În plus, orice creștere a timpului de spitalizare care se produce atunci când este utilizat un agent ieftin, care este mai puțin eficient sau care produce mai multă toxicitate, face în final ca agentul să fie un antimicrobian mai scump.

Distribuția agenților antimicrobieni

Tratamentul cu succes al infecțiilor localizate cu agenți antimicrobieni sistemici necesită ca o concentrație adecvată de medicament să fie furnizată la locul infecției. În mod ideal concentrația tisulară a antibioticelor va depăși concentrația inhibitorie minimă. Penetrarea tisulară depinde în parte de legarea antibioticelor de proteine. Numai forma nelegată a antibioticelor va trece prin peretele capilar și va acționa pentru a inhiba creșterea bacteriană. Pe de altă parte, rezultatul terapeutic nu pare a fi corelat cu afinitatea față de proteine, probabil deoarece legarea de proteine este ușor reversibilă. Liposolubilitatea antibioticelor este, de asemenea, un factor important în penetrarea tisulară. El determină capacitatea antibioticelor de a trece prin membrane prin difuziune nonionică sau în plăgi, os, lichid cefalorahidian, ochi, endolimfa auriculară, vegetații ale endocarditei bacteriene și abcese.

Sângele. Rapiditatea excreției și legarea de proteine sunt doi determinanți principali ai concentrației sanguine a agenților antimicrobieni. Legarea de proteine afectează rapiditatea excreției. Antibioticele care sunt intens legate de proteine nu sunt excretate la fel de rapid ca cele cu afinitate mică de legare și astfel prezintă timpi de înjumătățire mai lungi. De aceea, antibioticele cu legare intensă de proteine nu necesită, în general, să fie administrate la fel de frecvent ca cele cu legare redusă de proteine. Eficacitatea penicilinelor, cefalosporinelor și a altor antibiotice care afectează sinteza peretelui celular bacterian depinde mai curând de intervalul de timp în care nivelurile serice sunt peste concentrația inhibitorie minimă, decât de concentrația lor serică maximă. Pe de altă parte, eficacitatea aminoglicozidelor este legată de atingerea concentrațiilor serice maxime, care sunt de 4-8 ori mai mari decât concentrația inhibitorie minimă. Monitorizarea concentrațiilor serice ale aminoglicozidelor este de obicei necesară pentru a ne asigura că aceste concentrații au fost atinse; pacienții prezintă mai frecvent niveluri subterapeutice decât niveluri toxice. Dimpotrivă, unii agenți antimicrobieni, precum nitrofurantoin sau norfloxacin sunt excretați atât de rapid în urină, încât ei nu ajung niciodată la niveluri sanguine (sau tisulare) suficiente pentru a atinge concentrațiile antibacteriene eficiente. Totuși, ei ating concentrații urinare mari și sunt agenți eficienți pentru tratarea infecțiilor tractului urinar.

Urina. Cele mai frecvent utilizate antibiotice (sulfonamide, peniciline, cefalosporine, tetracicline, chinolone, azoli) sunt excretate în principal în urină și ating concentrații

urinare mari – până la de 50-200 de ori concentrațiile lor serice. Excepții notabile sunt eritromicina și cloramfenicolul. Deoarece capacitatea de concentrare este sever compromisă la pacienții cu boală renală, infecțiile tractului urinar sunt mai dificil de tratat la acești pacienți. pH-ul urinar poate fi modificat pentru a facilita activitatea antibiotică. De exemplu, aminoglicozidele sunt mai active într-un mediu alcalin, în timp ce alți agenți antibacterieni urinari (tetracicline, nitrofurantoin, methenamine mandelate) sunt mai activi într-un mediu acid. Din fericire, antimicrobienii cei mai utilizați pentru a trata infecțiile tractului urinar prezintă activitate antimicrobiană de-a lungul unui interval larg de pH.

Bila. În afară de urină, numai bila prezintă în mod regulat concentrații de antibiotic mai mari decât nivelurile serice. Concentrațiile biliare ale multor peniciline (în special nafcilina, piperacilina, mezlocilina și azlocilina), cefalosporine (în special cefazolin, cefamandol, ceforanide, cefoxitin, cefoperazonă și cefadroxil), tetracicline și ale clindamicinului sunt frecvent de câteva ori mai mari decât concentrațiile serice. Nafcilina și rifampicina ating concentrații biliare de 20-100 de ori mai mari decât cele serice. Pătrunderea aminoglicozidelor în bilă este mai redusă, în special în prezența bolii hepatice, și concentrațiile lor biliare sunt de obicei mai mici decât nivelurile serice.

Lichidul interstițial și țesutul. Concentrația serică mare, prelungită și legarea redusă de proteine favorizează difuziunea antibioticelor din ser în țesutul extravascular. Totuși, nivelurile tisulare absolute pot să nu reflecte cu acuratețe potențialul terapeutic al antibioticului, deoarece agentul poate fi strâns legat de țesut și astfel poate să nu fie disponibil pentru legarea de bacterii.

Abcesele. Există puține informații de importanță clinică privind distribuția antibioticelor în abcese. Generalizarea faptului că nici un antibiotic nu penetrează în abcese nu este adevărată. În timp ce penicilinele, cefalosporinele și alte antibiotice penetrează puțin în abcesele mature, altele precum metronidazolul, cloramfenicolul și clindamicina pot atinge concentrații inhibitorii în abcese.

O problemă separată constă în întrebarea dacă, după penetrare, un antibiotic poate să-și păstreze eficacitatea antimicrobiană în condițiile care există într-un abces. pH-ul acid, potențialul redus de oxido-reducere și numărul mare de produși microbieni și tisulari care pot lega antibioticele, toate conduc la scăderea eficacității antimicrobiene. Multiplele tipuri de bacterii dintr-un abces fac mai probabil ca un tip de bacterie să inactiveze un agent eficient împotriva lui sau altei bacterii. Lipsa de eficacitate a penicilinelor și a cefalosporinelor în tratarea majorității abceselor poate fi un rezultat al concentrațiilor mari de beta-lactamaze care se acumulează aici. Metronidazolul și clindamicina pot pătrunde în abcese și își păstrează activitatea antibacteriană, dar ele nu sunt eficiente împotriva bacteriilor gram-negative aerobe, care sunt de obicei prezente împreună cu bacteriile anaerobe, împotriva cărora ele sunt eficiente – astfel încât de obicei abcesele persistă.

Un motiv suplimentar pentru care antibioticele singure sunt rareori eficiente în tratarea abceselor este acela că antibioticele au eficiență maximă împotriva bacteriilor active metabolic, care se divid rapid. Condițiile din abcese sunt de obicei nefavorabile pentru creșterea bacteriană, astfel încât antibioticul nu este capabil să pătrundă și să fie activ împotriva bacteriilor.

Datorită tuturor acestor motive nu ne vom baza numai pe antibiotice pentru tratamentul majorității abceselor. În pofida rapoartelor ocazionale ce descriu succesul unui astfel de tratament, drenajul rămâne modalitatea principală de tratament al abceselor.

Utilizarea antibioticelor în chirurgie

Antibioticele profilactice. Antibioticele sunt frecvent administrate profilactic pacienților supuși intervenției chirurgicale pentru a preveni infecția plăgii, atunci când probabilitatea infecției este mare (de exemplu, atunci când țesuturile au fost expuse bacteriilor, așa cum se întâmplă în timpul chirurgiei pe colon) sau atunci când consecințele infecției sunt mari chiar dacă riscul de infecție este mic (de exemplu, atunci când este implantat un dispozitiv protetic). Utilizarea antibioticelor profilactic pentru a preveni infecția plăgii a fost discutată mai devreme în secțiunea Infecția plăgii. Profilaxia antibiotică va fi administrată pacienților supuși unei operații sau intervenții stomatologice și care au dispozitive protetice plasate anterior, precum valvele cardiace sau protezele articulare.

Utilizarea terapeutică a antibioticelor. Multe infecții pot fi tratate cu succes cu antibiotice orale. Infecțiile chirurgicale severe vor fi tratate cu antibiotice intravenoase. Tratamentul antibiotic inițial este de obicei empiric, deoarece el nu va fi amânat până la completarea studiilor microbiologice (Tabelul 5-11). La pacienții cu peritonită, abcese și infecții necrotizante ale țesutului moale tratamentul antibiotic va fi în general început înainte de a fi obținute culturile. Deoarece culturile sunt de obicei obținute prompt în timpul intervențiilor chirurgicale sau atunci când este realizat drenajul percutanat, este improbabil ca tratamentul antibiotic precedent să afecteze rezultatele culturilor.

Tratamentul empiric. Tratamentul antibiotic empiric rațional necesită familiarizarea cu germenii care pot determina cu cea mai mare probabilitate infecție la nivelul situsului implicat și cu modelele de sensibilitate la antibiotice din spital sau unitatea respectivă (de exemplu, unitatea de terapie intensivă). Infecțiile chirurgicale intraabdominale sunt aproape întotdeauna determinate de bacterii mixte gram-negative și gram-pozitive aerobe și anaerobe. Tratamentul antibiotic inițial va asigura activitate cu spectru larg împotriva acestor bacterii.

Majoritatea infecțiilor necrotizante ale țesutului moale, în special cele care apar după o intervenție intraabdominală sau care apar în jumătatea inferioară a corpului, sunt, de asemenea, datorate florei bacteriene mixte și va fi început tratamentul empiric cu spectru larg. Deoarece clostridia și streptococii pot și ei determina aceste infecții, va fi în general inclusă penicilina G. După ce sunt disponibile rezultatele frotiului Gram și ale culturilor, tratamentul antibiotic poate fi modificat.

Infecțiile dispozitivelor protetice evoluează de obicei mult mai lent decât infecțiile intraabdominale sau necrotizante ale țesutului moale. Cocii gram-pozitivi, în special *Staph. aureus* și *S. epidermidis*, joacă un rol principal în aceste infecții, dar ele pot fi, de asemenea, determinate de bacterii gram-negative.

Numeroase antimicrobiene singure și în combinație sunt disponibile pentru tratamentul inițial și empiric. Societatea Infecțiilor Chirurgicale (SIS) a făcut recomandări pentru utilizarea agenților antimicrobieni pentru tratamentul em-

Tabelul 5-11
Medicamentele antimicrobiene de elecție

Microorganismul infectant	*Medicamentul de primă elecție*	*Medicamente alternative*
Coci gram-pozitivi		
Enterococcus[1]		
Endocardită sau altă infecție severă	Penicilină G sau ampicilină cu gentamicină sau streptomicină	Vancomicină cu gentamicină sau streptomicină teicoplanin[2]; quinupristin/ dalfopristin[3]
Infecție necomplicată a tractului urinar	Ampicilină sau amoxicilină	Nitrofurantoin; o fluorochinolonă[4]
* *Staphylococcus aureus sau epidermidis*		
Neproducător de penicilinază	Penicilina G sau V[5]	O cefalosporină[6,7]; vancomicină; imipenem; clindamicină; o fluorochinolonă[4]
Producător de penicilinază	O penicilină rezistentă la penicilinază[8]	O cefalosporină[6,7]; vancomicină; amoxicilină/acid clavulanic; ticarcilin/acid clavulanic; piperacilină/tazobactam; ampicilină/sulbactam; imepenem; clindamicină; o fluorochinolonă[4]
Meticilino-rezistent[9]	Vancomicină, cu sau fără gentamicină și/sau rifampicină	Trimetoprim-sulfametoxazol; o fluorochinolonă[4], minociclină[10]
Streptococcus pyogenes (grup A) și grupurile C și G[11]	Penicilina G sau V[5]	Clindamicină; eritromicină; o cefalosporină[6,7]; vancomicină; claritromicină[12]; azitromicină
Streptococcus grup B	Penicilina G sau ampicilină	O cefalosporină[6,7]; vancomicină; eritromicină
Streptococcus grup viridans	Penicilina G cu sau fără gentamicină	O cefalosporină[6,7]; vancomicină
Streptococcus bovis	Penicilina G	O cefalosporină[6,7]; vancomicină
Streptococcus anaerobic sau *Peptostreptococcus*	Penicilina G	Clindamicină; o cefalosporină[6,7]; vancomicină
* *Streptococcus pneumoniae*[13] (*pneumococcus*)	Penicilina G sau V[5,13]	
Coci gram-negativi		
		Amoxicilină/acid clavulanic; eritromicină; claritromicină; azitromicină; o tetraciclină[10]; cefuroxime[6]; cefotaxime[6]; ceftizoxime[6]; ceftriaxone[6]; cefuroxime axetil[6]; cefixime[6]; o fluorochinolonă
* *Neisseria gonorrhoeae* (*gonococcus*)	Ceftriaxona[6] sau cefixime[6]	Cefotaxime[6]; o fluorochinolonă[4]; spectinomicină; penicilina G
Bacili gram-pozitivi		
Clostridium perfringens[14]	Penicilina G	Clindamicină; metronidazol; imipenem; o tetraciclină[10]; cloramfenicol[15]
Clostridium tetani[16]	Penicilină G	o tetraciclină[10]
Clostridium difficile[17]	Metronidazol	Vancomicină; bacitracină
Listeria monocytogenes	Ampicilină cu sau fără gentamicină	Trimetoprim-sulfametoxazol
Bacili gram-negativi enterici		
* *Bacteroides*		
tulpini orofaringiene[18,19]	Penicilina G sau clindamicină	Cefoxitin[6]; metronidazol; cloramfenicol[15]; cefotetan[6]; ampicilină/sulbactam
tulpini gastrointestinale	Metronidazol	Clindamicină; imipenem; ticarcilină/ acid clavulanic; piperacilină/tazobactam; cefoxitin[6]; cefotetan[6]; ampicilină/ sulbactam; piperacilină; cloramfenicol[15]; ceftizoxime[6]; cefmetazole[6]
* *Campylobacter fetus*	Imipenem	Gentamicină
* *Campylobacter jejuni*	O fluorochinolonă[4]; sau eritromicină	O tetraciclină[10]; gentamicină

Microorganismul infectant	*Medicamentul de primă elecție*	*Medicamente alternative*
* *Enterobacter*	Imipenem[20]	Cefotaxime[6,20]; ceftizoxime[6,20]; ceftriaxone[6,20]; sau ceftazidine[6,20]; gentamicină, tobramicină sau amikacină; trimetoprim-sulfametoxazol; ticarcilină[21]; mezlocilina[21] sau piperacilină[21]; aztreonam[20]; o fluorochinolonă
* *Escherichia coli*[22]	Cefotaxime, ceftizoxime, ceftriaxone sau ceftazidime	Ampicilină cu sau fără gentamicină, tobramicină sau amikacină; carbenicilină[21]; ticarcilină[21], mezlocilină[21] sau piperacilină[21]; gentamicină, tobramicină sau amikacină; amoxicilină/acid clavulanic[21]; piperacilină/ tazobactam[21]; ampicilină/sulbactam[20]; trimetoprim-sulfametoxazol; imipenem[20]; aztreonam[20]; o fluorochinolonă[4]; altă cefalosporină[6,7]
* *Helicobacter pylori*[23]	Tetraciclină HCl[10] cu metronidazol și subsalicilat de bismut	Tetraciclină HCl cu claritromicină[12] și subsalicilat de bismut; amoxicilină și metronidazol cu subsalicilat de bismut
* *Klebsiella pneumoniae*	Cefotaxime, ceftizoxime, ceftriaxone sau ceftazidime[6,20]	Imipenem; gentamicină, tobramicină sau amikacină; amoxicilină/acid clavulanic[20]; ticarcilină/acid clavulanic[21]; piperacilină/ tazobactam[21]; ampicilină/ sulbactam[20]; trimetoprim-sulfametoxazol; aztreonam[20]; o fluorochinolonă[4]; mezlocilina[21] sau piperacilină[21]; altă cefalosporină[6,7]
* *Proteus mirabilis*[22]	Ampicilina[24]	O cefalosporină[6,7,20]; ticarcilină[21], mezlocilina[21], sau piperacilină[21]; gentamicina, tobramicina sau amikacina; trimetoprim-sulfametoxazol; imipenem[20]; aztreonem[20]; o fluorochinolonă[4]; cloramfenicol[15]
* *Proteus*, indol-pozitiv (inclusiv *Providencia rettgeri, Morganella morganii și Proteus vulgaris*)	Cefotaxime, ceftizoxime, ceftriaxona sau ceftazidime	Imipenem[20]; gentamicina, tobramicina sau amikacina; carbenicilina[21]; ticarcilina[21], mezlocilina[21] sau piperacilină[21]; amoxicilina/acid clavulanic[20]; ticarcilina/ acid clavulanic[21]; piperacilina/tazobactam[21]; ampicilina/sulbactam[20]; aztreonam[20]; trimetoprim-sulfametoxazol; o fluorochinolonă[4]
* *Providencia stuartii*	Cefotaxime, ceftizoxime, ceftriaxonă sau ceftazidime	Imipenem, ticarcilina/acid clavulanic[21], piperacilina/tazobactam[21]; gentamicina, tobramicina sau amikacina; carbenicilina[21]; ticarcilina[21], mezlocilina[21] sau piperacilină[21]; aztreonam[20]; trimetoprim-sulfametoxazol; o fluorochinolonă[4]
* *Salmonella typhi*[25]	O fluorochinolonă[4] sau ceftriaxonă[6]	Cloramfenicol[15]; trimetoprim-sulfametoxazol; ampicilină; amoxicilină
* Alte *Salmonelle*[26]	Cefotaxima[6] sau ceftriaxona[6] sau o fluorochinolonă[4]	Ampicilina sau amoxicilina; trimetoprim-sulfametoxazol; cloramfenicol[14]
* *Serratia*	Cefotaxime, ceftizoxime, ceftriaxona sau ceftazidime	Gentamicina sau amikacina, imipenem[27]; aztreonam[27]; trimetoprim-sulfametoxazol; carbenicilina[28], ticarcilina[28], mezlocilina[28] sau piperacilina[28]; o fluorochinolonă[4]
* *Yersinia enterocolitica*	Trimetoprim-sulfametoxazol	O fluorochinolonă[4]; gentamicina, tobramicina sau amikacina; cefotaxime sau ceftizoxime[6]
Alți bacili gram-negativi		
* *Acinetobacter*	Imipenem[20]	Amikacina, tobramicina sau gentamicina; ticarcilina[21], mezlocilina[21] sau piperacilina[21]; ceftazidime[20]; trimetoprim-sulfametoxazol; o fluorochinolonă[4]; minociclină[10]; doxiciclină[10]

Tabelul 5-11 *(continuare)*

Microorganismul infectant	*Medicamentul de primă elecție*	*Medicamente alternative*
Alți bacili gram-negativi (Continuare)		
* *Aeromonas*	Trimetoprim-sulfametoxazol	Gentamicina sau tobramicina; imipenem; o fluorochinolonă[4]
Bartonella		
Agent al angiomatozei bacilare (*Bartonella henselae sau quintana*)[29]	O eritromicină	Doxiclină[10]
Bacilul zgârieturii de pisică (*Bartonella henselae*)[29,30]	Ciprofloxacina[31]	Trimetoprim-sulfametoxazol, gentamicină; rifampicină
* *Brucella*	O tetraciclină[10] cu streptomicină sau gentamicină	O tetraciclină[10] cu rifampicină; cloramfenicol[15] cu sau fără streptomicină; trimetoprim-sulfametoxazol cu sau fără gentamicină; rifampicină cu o tetraciclină[10]
* *Burkholderia cepacia*	Trimetoprim-sulfametoxazol	Cefrazidime[6]; cloramfenicol[15]
Calymmatobacterium granulomatix (granulomul inghinal)	O tetraciclină[10]	Streptomicină sau gentamicină; trimetoprim-sulfametoxazol; eritromicină
* *Eikenella corrodens*	Ampicilină	O eritromicină, o tetraciclină[10]; amoxicilină/acid clavulanic; ampicilină/sulbactam; ceftriaxone
* *Francisella tulanrensis* (tularemia)	Streptomicină	Gentamicină; o tetraciclină[10]; cloramfenicol[15]
* *Fusobacterium*	Penicilina G	Metronidazol; clindamicină; cefoxitin[6]; cloramfenicol[15]
Gardnerella vaginalis (vaginoza bacteriană)	Metronidazol oral[32]	Clindamicină sau metronidazol topic; clindamicină oral
* *Haemophilus ducreyi* (șancroid)	Eritromicină sau ceftriaxonă	O fluorochinolonă[4] sau azitromicină
* *Haemophilus influenzae*		
Meningită, epiglotită, artrită și alte infecții severe	Cefotaxime sau ceftriaxone[6]	Cefuroxime[6] (dar nu pentru meningită), cloramfenicol[15]
Infecții ale tractului respirator superior și bronșite	Trimetoprim-sulfametoxazol	Cefuroxime[6]; amoxicilină/acid clavulanic; cefuroxime axetil[6]; cefaclor[6]; cefotaxime[6]; ceftizoxime[6]; ceftriaxonă[6]; cefixime[6]; ampicilină sau amoxicilină; o tetraciclină[10]; claritromicină[12]; azitromicină; o fluorochinolonă[4]
Specii de *Legionella*	Eritromicină cu sau fără rifampicină	Claritromicină[12]; azitromicină; ciprofloxacină[31]; trimetoprim-sulfametoxazol;
Leptotrichia buccalis	Penicilina G	O tetraciclină[10]; clindamicină; eritromicină
Pasteurella multocida	Penicilina G	O tetraciclină[20]; o cefalosporină[6,7]; amoxicilină/acid clavulanic; ampicilină/sulbactam
* *Pseudomonas aeruginosa*		
Infecția tractului urinar	O fluorochinolonă[4]	Carbenicilină, ticarcilină, piperacilină sau mezlocilină; ceftazidime[6]; imipenem; aztreonam, tobramicină, gentamicină, amikacină
Alte infecții	Ticarcilina, mezlocilina sau piperacilina cu tobramicină, gentamicină sau amikacină[33]	Ceftazidime[6], imipenem sau aztreonam cu tobramicină, gentamicină sau amikacină; ciprofloxacina[31]
Pseudomonas mallei (răpciuga)	Streptomicină cu o tetraciclină[10]	Streptomicină cu cloramfenicol[15]
* *Pseudomonas pseudomallei* (melioidosis)	Ceftazime[6]	Cloramfenicol[14] cu doxiciclină[10] și trimetoprim-sulfametoxazol; amoxicilină/acid clavulanic; imipenem
Spirillum minus (febra mușcăturii de șobolan)	Penicilina G	O tetraciclină[10], streptomicină
* *Stenotrophomonas maltophilia* (*Pseudomonas maltophilia*)	Trimetoprim-sulfametoxazol	Minociclină[10], ceftazidime[6], o fluorochinolonă[4]

Microorganismul infectant	*Medicamentul de primă elecție*	*Medicamente alternative*
Streptobacillus moniliformis (febra mușcăturii de șobolan; febra Haverhill)	Penicilina G	O tetraciclină[10]; streptomicină
Vibrio cholerae[34] (holera)	O tetraciclină[10]	Trimetoprim-sulfametoxazol; o fluorochinolonă[4]
Vibrio vulnificus	O tetraciclină[10]	Cefotaxime[6]
Yersinia pestis (pesta)	Streptomicină	O tetraciclină[10]; cloramfenicol[15]; gentamicină
Bacili acid alcoolo-rezistenți		
* *Mycobacterium tuberculosis*[35]	Isoniazidă cu rifampicină și pirazinamidă și/sau etambutol sau streptomicină[15]	Ciprofloxacină sau ofloxacină[31]; cicloserina[15]; capreomicina[15] sau kanamicină[15] sau amikacină[15]; etionamida[15]; clofazimina[15]; acid aminosalicilic[15]
* *Mycobacterium kansasii*	Isoniazida cu rifampicină și/sau etambutol sau streptomicină	Claritromicina[12]; etionamida[15], cicloserina[15]
* *Mycobacterium avium* complex	Claritromicina[12] sau azitromicina și unul sau mai multe din următoarele: etambutol, rifabutin, ciprofloxacina[31]	Rifampicina, clofazimine[15], amikacina[15]
Profilaxie	Rifaburină sau cloritronicină[12]	Azitromicină
* *Mycobacterium fortuitum* complex	Amikacină cu doxiciclină[10]	Cefoxitin[6], rifampicină; o sulfonamidă
Mycobacterium marinum (balnei)[36]	Minocicline[10]	Trimetoprim-sulfametoxazol; rifampicină, claritromicină[12]; doxiciclină[10]
Mycobacterium leprae (lepra)	Dapsone cu rifampicină și/sau clofazimine	Minociclină[10]; ofloxacină[31,37]; sparfloxacină[38]; claritromicină[12,39]
Actinomycetes		
Actinomycetes israelli(actinomicoza)	Penicilina G	O tetraciclină[10], eritromicină, clindamicină
Nocardia	Trimetoprim-sulfametoxazol	Sulfisoxazol, amikacină[15], o tetraciclină[10], imipenem, cicloserină[15]
Chlamydiae		
Chlamydia psittaci (psitacoza, ornitoza)	O tetraciclină[10]	Cloramfenicol[15]
Chlamydia trachomatis (trahomul)	Azitromicină	O tetraciclină[10] (topic plus oral); o sulfonamidă (topic plus oral)
(inclusiv conjunctivită)	Eritromicină (oral sau i.v.)	O sulfonamidă
(pneumonie)	Eritromicină	O sulfonamidă
(uretrita, cervicita)	Doxiciclină[10] sau azitromicină	Eritromicină; ofloxacină[31]; sulfisoxazol; amoxicilină
(limfogranulomatoza venerică)	O tetraciclină[10]	Eritromicină
Chlamydia pneumoniae (tulpina TWAR)	O tetraciclină[10]	Eritromicină; claritromicină[12]; azitromicină
Ehrlichia		
Ehrlichia chaffeensis	O tetraciclină[10]	
Agentul ehrlichiozei granulocitare umane[40]	O tetraciclină[10]	
Mycoplasma		
Mycoplasma pneumoniae	Eritromicină sau o tetraciclină[10]	Claritromicină[12]; azitromicină
Ureaplasma urealyticum	Eritromicină	O tetraciclină[10]; claritromicină[12]
Rickettsia		
Febra pătată a Munților Stâncoși, tifos endemic (murine), tifos epidemic (transmis prin păduche), tifos tropical, febra de tranșee, febra Q	O tetraciclină[10]	Cloramfenicol[15], o fluorochinolonă[4]
Spirochete		
Borrelia burgdorferi (boala Lyme)	Doxiciclină[10] sau amoxicilină	Cefuroxime axetil[6]; ceftriaxonă[6]; cefotaxime[6]; penicilină G; azitromicină; claritromicină[12]
Leptospira	Penicilina G	O tetraciclină[10]
Treponema pallidum (sifilis)	Penicilina G[5]	O tetraciclină[10]; ceftriaxonă[6]

Tabelul 5-11 *(continuare)*

Microorganismul infectant	*Medicamentul de primă elecție*	*Medicamente alternative*
Fungi		
Candidiasis (localizare profundă)	Amfotericina B (cu sau fără flucytosine)	Fluconazol
Histoplasma capsulatum	Ketoconazol	Intraconazol
Cryptococcus neoformans	Amfotericina B (cu flucytosine)	
Alte micoze localizate profund	Amfotericina B (cu flucytosine?)	
Coccidioides immitis	Amfotericina B (i.v. și intratecal)	Fluconazol, intraconazol
Alte micoze localizate profund	Amfotericina B sau retoconazol	Fluconazol, intraconazol
Blastomyces dermatidis	Ketoconazol	Amfotericina B, intraconazol
Aspergillus	Amfotericina B (cu flucytosine?)	Intraconazol
Sporothrix schenckii		
Limfocutanat	Iodură de potasiu	Intraconazol, fluconazol
Localizare profundă	Amfotericina B	Ketoconazol, intraconazol
Pseudallescheria boydii	Miconazol	Amfotericina B
Mucormycosis	Amfotericina B	
Viruși		
Citomegalovirus	Ganciclovir	Foscarnet
Virusul hepatitei B sau C	Alfa-2a sau alfa-2b interferon	
Virus herpes simplex		
Genital	Acyclovir	Vidarabine, foscarnet
Encefalită	Acyclovir	Vidarabine
Diseminată, adult	Acyclovir	Vidarabine, foscarnet
Virusul imunodeficienței umane	Zidovudine	Dideoxyinosine
Virusul varicela-zoster	Acyclovir	Vidarabine

* Rezistența poate fi o problemă; vor fi realizate antibiograme.

[1] Testarea sensibilității pe plăci poate să nu furnizeze informații adecvate; în infecțiile severe vor fi utilizate analiza beta-lactamazei și testele de diluție.

[2] Un medicament în curs de evaluare în Statele Unite (Targocid-Hoechst Marion-Roussel).

[3] Un medicament în curs de evaluare în Statele Unite disponibil prin Rhoöne-Poulenic Rover (610-454-3071).

[4] Pentru majoritatea infecțiilor, ofloxacina sau ciprofloxacina. Pentru infecțiile tractului urinar pot fi utilizate norfloxacin, lomefloxacin sau enoxacin. Ciprofloxacina și ofloxacina sunt disponibile pentru utilizarea intravenoasă. Nici unul din acești agenți nu este recomandat pentru copii sau femei gravide.

[5] Penicilina V este preferată pentru tratamentul oral al infecțiilor determinate de stafilococi neproducători de penicilinază și alți coci gram-pozitivi. Pentru tratamentul inițial al infecțiilor severe penicilina G, administrată parenteral, este de primă elecție. Pentru o acțiune ceva mai lungă în infecțiile severe datorate streptococilor de grup A, pneumococi sau *Treponema pallidum*, procain penicilina G, o formulă intramusculară, este administrată o dată sau de două ori pe zi. Benzatin penicilina G, un preparat absorbit mai lent, este de obicei administrată într-o singură injecție lunară pentru profilaxia febrei reumatismale, o dată pentru tratamentul faringitei cu streptococi de grup A și o dată sau de mai multe ori pentru tratamentul sifilisului.

[6] Cefalosporinele sunt utilizate ca alternative la peniciline la pacienții alergici la penicilină, dar acești pacienți pot prezenta, de asemenea, reacții alergice la cefalosporine.

[7] Pentru tratamentul parenteral al infecțiilor stafilococice sau streptococice nonenterococice poate fi utilizată o cefalosporină de „primă generație", precum cephalotin sau cefazolin; pentru endocardita stafilococică unii medici consultanți ai *Medical Letter* preferă cephalotin. Pentru tratamentul oral pot fi utilizate cephalexin sau cephradine. Cefalosporinele „de generația a-2-a" cefamandol, cefprozil, cefuroxime, cefuroxime axetil, cefonicid, cefotetan, cefmetazol, cefoxitin și loracarbef sunt mai active comparativ cu medicamentele de primă generație împotriva bacteriilor gram-negative. Cefuroxim și cefamandol sunt active împotriva tulpinilor de *Haemophilus influenzae* rezistente la ampicilină, dar cefamandolul a fost asociat cu deficiență de protrombină și hemoragie ocazională. Cefoxitin, cefotetan și cefmetazol sunt active împotriva *Bacteroides fragilis*, dar cefotetan și cefmetazol au fost și ele asociate cu deficiență de protrombină. Cefalosporinele de „generația a-3-a" cefotaxime, cefoperazone, ceftizoxime, ceftriaxona și ceftazidime prezintă activitate mai mare decât medicamentele de generația a-2-a împotriva bacililor gram-negativi enterici. Ceftazidime are activitate slabă împotriva multor coci gram-pozitivi și anaerobi, și ceftizoxime are activitate slabă împotriva *S. pneumoniae* penicilino-rezistent (DW Haas et al, *Clin Infect Dis* 20:671, 1995). Cefixime și cefpodoxime sunt cefalosporine orale cu mai multă activitate decât cefalosporinele de generația a-2-a împotriva bacililor gram-negativi facultativi; ele nu prezintă activitate utilă împotriva anaerobilor sau *P. aeruginosa*, iar cefixime nu prezintă activitate utilă împotriva stafilococilor. Cu excepția cefoperazonei (care, ca și cefamandolul poate determina hemoragie) și ceftazidimei, activitatea tuturor cefalosporinelor disponibile în prezent împotriva *P. aeruginosa* este slabă sau variabilă.

[8] Pentru utilizarea orală împotriva stafilococilor producători de penicilinază este preferată cloxacilina sau dicloxacilina; pentru infecțiile severe va fi utilizată o formulă parenterală de nafcilină sau oxacilină. Ampicilina, amoxicilina, bacampicilina, carbenicilina, ticarcilina, mezlocilina și piperacilina nu sunt eficiente împotriva stafilococilor producători de penicilinază. Combinațiile de acid clavulanic și amoxicilină sau ticarcilină, sulbactam cu ampicilină și tazobactam cu piperacilină sunt active împotriva acestor microorganisme.

[9] Multe tulpini de stafilococi coagulazo-pozitivi și stafilococi coagulazo-negativi sunt rezistente la penicilinele penicilinazo-rezistente; aceste tulpini sunt, de asemenea, rezistente la cefalosporine și imipenem.

[10] Tetraciclinele nu sunt în general recomandate femeilor gravide sau copiilor mai mici de 8 ani.

[11] Pentru infecția severă a țesutului moale datorată streptococilor de grup A, clindamicina poate fi mai eficientă decât penicilina. Totuși, streptococii de grup A pot fi rezistenți la clindamicină; de aceea unii medici consultanți ai *Medical Letter* sugerează utilizarea atât a clindamicinei, cât și a penicilinei pentru a trata infecțiile severe ale țesutului moale. De asemenea, streptococii de grup A pot fi rezistenți la eritromicină, azitromicină și claritromicină.

[12] Nu este recomandată pentru utilizarea în timpul sarcinii.

[13] Tulpinile prezintă frecvent rezistență intermediară sau mare la penicilină. Infecțiile determinate de tulpinile cu rezistență intermediară la penicilină pot să răspundă la cefotaxime sau ceftriaxone. Cefuroxime sau dozele mari de penicilină pot fi eficiente pentru tratamentul pneumoniei. Tulpinile foarte rezistente și, înainte de a fi cunoscută sensibilitatea, toți pacienții cu meningită vor fi tratați cu vancomicină cu sau fără rifampicină asociată cu o cefalosporină. La pacienții alergici la penicilină, eritromicina, azitromicina sau claritromicina sunt deseori utile pentru infecțiile respiratorii, dar vancomicina cu sau fără rifampicină este recomandată pentru tratamentul meningitei. Unele tulpini de *S. pneumoniae* sunt rezistente la eritromicină, clindamicină, trimetoprim-sulfametoxazol, claritromicină, azitromicină și cloramfenicol. Toate tulpinile testate până în prezent sunt sensibile la quinupristin/dalfopristin.

[14] Debridarea este principală. Sunt necesare doze mari de penicilină G. Tratamentul cu oxigen hiperbar poate fi un adjuvant util la debridarea chirurgicală în tratamentul tipului necrotic, diseminat.

[15] Datorită posibilității efectelor adverse grave acest medicament va fi utilizat numai pentru infecțiile severe, atunci când sunt ineficiente medicamente mai puțin nocive.

[16] Pentru profilaxie sunt necesare un rapel cu toxoid tetanic și, pentru unii pacienți, imunoglobulină tetanică (umană).

[17] Pentru a scădea apariția enterococilor rezistenți la vancomicină în spitale, mulți medici consultanți ai *Medical Letter* recomandă în prezent utilizarea metronidazolului ca prim tratament al majorității pacienților cu colită cu *C. difficile*, vancomicina orală fiind utilizată numai pentru pacienții sever bolnavi sau cei care nu răspund la metronidazol. Vezi de asemenea, *Med Let* 31:94, 1989.

[18] Speciile *Bacteroides* din orofaringe pot fi rezistente la penicilină; clindamicina va fi utilizată pentru pacienții grav bolnavi, cu infecții care pot fi datorate acestor microorganisme sau atunci când răspunsul la penicilină este întârziat.

[19] Atunci când infecția este la nivelul sistemului nervos central, în general este recomandat metronidazolul.

[20] La pacienții grav bolnavi, majoritatea medicilor consultanți ai *Medical Letter* ar adăuga gentamicină, tobramicină sau amikacină.

[21] La pacienții grav bolnavi, majoritatea medicilor consultanți ai *Medical Letter* ar adăuga gentamicină, tobramicină sau amikacină (dar vezi nota de subsol 33).

[22] Pentru infecția acută, necomplicată a tractului urinar, înainte de a cunoaște microorganismul infectant, drogul de primă elecție este trimetoprim-sulfametoxazol.

[23] Eradicarea lui *Helicobacter pylori* cu diferite combinații antibacteriene, administrate de obicei concomitent cu un blocant al receptorilor H_2 sau un inhibitor al pompei de protoni, a condus la vindecarea rapidă a ulcerelor peptice active și la rate mici de recurență (JH Walsh și WL Peterson, *N Engl J Med* 333:984, 1995).

[24] Dozele mari (6 g sau mai mult) sunt necesare de obicei pentru infecțiile sistemice. La pacienții grav bolnavi, unii medici consultanți ai *Medical Letter* adaugă gentamicină, tobramicină sau amikacină.

[25] Ampicilina sau amoxicilina poate fi eficientă în cazurile ușoare. Ciprofloxacina sau amoxicilina este medicamentul de elecție pentru purtătorii de *Salmonella typhi.*

[26] Majoritatea cazurilor de gastroenterită cu *Salmonella* se remit spontan fără tratament antimicrobian.

[27] La pacienții grav bolnavi, majoritatea medicilor consultanți adaugă gentamicina sau amikacina.

[28] La pacienții grav bolnavi, majoritatea medicilor consultanți ai *Medical Letter* adaugă gentamicină sau amikacină (dar vezi nota de subsol 33).

[29] KA Adal et al, *N Engl. J Med* 330:1509, 1994.

[30] Rolul antibioticelor nu este clar. (AM Margileth, *Pediatr Infect Dis J.* 11:474, 1992).

[31] De obicei nu este recomandat pentru utilizarea la copii sau femei gravide.

[32] Metronidazolul este eficient pentru vaginoza bacteriană, deși nu este de obicei activ împotriva *Gardnerella* in vitro.

[33] Pentru administrarea intravenoasă nici gentamicina, tobramicina, netilmicina, nici amikacina nu vor fi amestecate în același flacon cu carbenicilina, ticarcilina, mezlocilina sau piperacilina. Atunci când sunt utilizate în doze mari sau la pacienții cu disfuncție renală, aceste peniciline pot inactiva aminoglicozidele.

[34] Tratamentul antibiotic este un adjuvant și nu un substituent pentru reechilibrarea hidroelectrolitică promptă.

[35] Pentru mai multe detalii vezi *Med Let* 37:67, 1995.

[36] Majoritatea infecțiilor sunt autolimitate fără tratament medicamentos.

[37] B Ji et al, *Antimicrob Agents Chemother* 38:662, 1994.

[38] Un medicament în curs de investigare în Statele Unite.

[39] GP Chan et al, *Antimicrob Agents Chemother* 38:515, 1994.

[40] JS Bakken et al, *JAMA* 272:212, 1994.

[41] Pentru tratamentul infecției precoce la adultele negravide doxiciclina este preferată; pentru infecția complet dezvoltată cu artrită sau meningită este preferată ceftriaxona.

SURSĂ: Adaptat după Alegerea medicamentului antibacterian, Med Lett 38:25, 1996.

piric al infecțiilor intraabdominale. SIS nu recomandă utilizarea medicamentelor precum cefazolin și alte cefalosporine de generația întâia, penicilină, cloxacilină și alte peniciline antistafilococice, ampicilină, eritromicină și vancomicină, deoarece aceste medicamente nu asigură o acoperire adecvată pentru microorganismele aerobe și anaerobe.

Metronidazolul și clindamicina nu vor fi utilizate ca agenți unici pentru infecția mixtă, deoarece ei nu au activitate împotriva microorganismelor enterice aerobe. Alte antibiotice, precum aminoglicozide, aztreonam, cefuroxime, cefonicid, cefamandol, ceforanide, cefotetan, cefotaxime, ceftizoxime, cefoperazonă, ceftriaxonă, ceftazidime și polimixina nu vor fi utilizate singure datorită acoperirii inadecvate pe bacilii gram-negativi anaerobi. Datorită informațiilor clinice inadecvate care documentează eficacitatea și datorită preocupărilor privind rezistența, SIS nu recomandă utilizarea ca agenți unici pentru tratamentul antibiotic antibiotice precum piperacilina, mezlocilina, azlocilina, ticarcilina și carbenicilina, în pofida siguranței lor relative și a spectrului de activitate antibacteriană in vitro. In vitro cloramfenicolul are un spectru de activitate adecvat, dar nu este acceptabil, deoarece el poate produce efecte adverse severe.

Agenții acceptabili pentru infecțiile intraabdominale dobândite în comunitate includ cefoxitin, cefotetan, cefmetazol și ticarcilină/acid clavulanic. Totuși, aceste antibiotice nu vor fi utilizate la pacienții a căror infecție intraabdominală se dezvoltă în spital după un tratament antibiotic anterior. Pentru aceste infecții și infecțiile intraabdominale severe vor fi utilizate antibiotice precum imipenem-cilastatin (Primaxin). Este acceptabilă terapia combinată, precum metronidazolul sau clindamicina plus un aminoglicozid sau un agent antibacterian antianaerobi plus o cefalosporină de generația a 3-a sau clindamicină plus un monobactam. Considerațiile privind costul și toxicitatea pot face ca una dintre aceste recomandări să fie preferată față de altele. Combinația antibiotic antianaerob plus un aminoglicozid plus penicilină sau ampicilină este recomandată numai dacă infecția enterococică este suspectată pe baza unui frotiu Gram sau este considerată a fi relevantă clinic (de exemplu, asociată cu bacteriemia cu enterococcus). Infecțiile intraabdominale dobândite în comunitate sunt rareori asociate cu infecție enterococică severă.

Tratamentul definitiv. Poate fi necesar ca tratamentul antimicrobian să fie modificat atunci când sunt disponibile informații privind frotiul Gram, cultura și sensibilitatea (Tabelul 5-12). Datele privind sensibilitatea pot determina faptul că unul din antibioticele care au fost utilizate până în prezent nu este activ împotriva unei bacterii izolate. În plus, după ce sunt disponibile rezultatele de laborator poate fi posibilă trecerea la un antibiotic mai puțin toxic sau mai ieftin.

Infecțiile cu origine în unitatea de terapie intensivă sunt frecvent determinate de bacterii rezistente la antibiotice. Acest lucru este adevărat în special pentru *Staph. aureus* dobândit în spital, care este frecvent rezistent la meticilină. Pentru infecțiile stafilococice dobândite în spital se va începe în general cu vancomicină, dacă *Staph. aureus* meticilinorezistent este o problemă în spital, până când sunt disponibile date definitive privind sensibilitatea. Dacă Staph. aureus este sensibil la penicilina G sau meticilină, acești agenți vor fi utilizați, deoarece ei sunt mai eficienți și mai ieftini decât vancomicina. În general două medicamente sunt utilizate pentru

Tabelul 5-12

Antimicrobienele intravenoase utilizate în mod obișnuit în chirurgie

Clasa agentului	*Agentul specific*	*Denumire comercială*	*Doza zilnică totală uzuală*	*Interval, h*	*Ajustarea dozei pentru insuficiența renală*	*Efectul hemodializei*
Peniciline						
Peniciline naturale	Penicilina G	Numeroși fabricanți	1,2-24 milioane de unități	2-6h	Minor	Da
Peniciline rezistente la penicilinaze	Meticilina,	Staphcillin	4-12	4-6	Minor	Da
	Nafcilina	Unipen, Nafcil Naftopen, Nallpin	4-12 g	4-6	Minor	Nu
	Oxacilina	Prostaphlin, Bactocil, altele	4-12 g	4-6	Minor	Nu
Peniciline cu spectru lărgit						
Aminopenicilina	Ampicilina	Polycillin, Omnipen, Principen, altele	2-12 g	2-6	Minor	Da
Peniciline antipseudomonas	Carbenicilina	Geopen	400-500mg/kg	4-6	Major	Da
	Ticarcilina	Ticar	200-300mg/kg	4-6	Major	Da
	Azlocilina	Azlin	200-300mg/kg	4-6	Minor	Da
	Piperacilina	Pipracil	200-300mg/kg	4-6	Minor	Da
Peniciline cu inhibitori de beta-lactamaze	Ampicilină-sulbactam	Unasyn	6-12g	6	Minor	Da
	Ticarcilină-clavulanat	Timentin	200-300mg/kg	4-6	Major	Da
	Piperacilină-tazobactam	Zosyn	12-15g	6	Minor	Da

Clasa agentului	*Agentul specific*	*Denumire comercială*	*Doza zilnică totală uzuală*	*Interval, h*	*Ajustarea dozei pentru insuficiența renală*	*Efectul hemo-dializei*
Cefalosporine						
Cefalosporine de prima	Cephazolin	Ancef, Kefzol	2-6g	6-8	Major	Da
generație	Cephalotin	Keflin	2-12g	4-6	Minor	Da
	Cephapirin	Cephadyl	2-12g	4-6	Minor	Da
	Cephradine	Anspor, Velosef	2-8g	4-6	Major	Da
Cefalosporine de	Cefamandol	Mandol	1-5-12g	4-8	Minor	Da
generația a-2-a	Cefmetazol	Zefazone	6-8g	6-12	Majo	Da
	Cefonicid	Monocid	0,5-2g	24	Majo	Nu
	Ceforanide	Precef	1-2g	12	Major	Da
	Cefotetan	Cefotan	2-4g	12	Major	Da
	Cefoxitin	Mefoxin	6-8g	4-8	Major	Da
	Cefuroxime	Zinacef, Kefurox	2,25-8g	6-8	Major	Da
Cefalosporine de	Moxalactam	Moxam	4-12g	8-12	Major	Da
generația a-3-a	Cefotaxime	Claforan	2-12g	4-8	Minor	Da
	Ceftizoxime	Cefizox	2-12g	6-12	Major	Da
	Ceftriaxone	Rocephin	1-4g	12-24	Nu	Da
Cefalosporine de	Cefoperazone	Cefobid	2-12g	6-12	Nu	Nu
generația a-3-a cu activitate antipseudomonas	Ceftazidime	Fortaz, Tazidime, Tazicef	2-6g	8-12	Major	Da
Carbepeneme	Imipenem-cilastin	Primaxin	2-4g	6-8	Major	Da
Monobactame	Aztreonam	Azactam	6-8g	6-8	Minor	Da
Aminoglicozide	Amikacina	Amikin	15mg/kg	6-8	Major	Da
	Gentamicină	Garamycin	3-5mg/kg	8	Major	Da
	Netilimicină	Netromycin	4-6,5mg/kg	8-12	Major	Da
	Tobramicină	Nebcin	3-5mg/kg	8	Major	Da
Fluorochinolone	Ciprofloxacina	Cipro	800mg	12	Minor	Da
Tetracicline	Tetraciclină	Achromycin	0,5-2g	6-12	Major	Nu există informații
	Minocilină	Minocin	100mg	12	Minor	Nu
Macrolide	Eritromicină	E-mycin, Erythrocin	2-4g	6	Nu	Nu
Agenți antibacterieni	Clindamicină	Cleocin	600-1200mg	6-12	Nu	Nu
diverși	Metronidazol	Flagyl	15mg/kg doză de încărcare, apoi 30mg/kg/zi	6	Minor	Da
	Cloramfenicol	Chloromycetin	50mg/kg	6	Minor	Nu
	Vancomicină	Vancocin	2g	6-12	Major	Nu
Agenți antifungici						
Polien	Amfotericina B	Fungizone	0,5-1,5mg/kg (perfuzie lentă)	24	Major	Nu
	Amfotericina B complex lipidic	Abelcet				
Azoli	Fluconazole	Diflucan	400mg în prima zi, apoi 200mg	24	Major	Da
	Ketoconazole (numai oral)	Nizoral	prin infuzie 200mg	24	Nu	Nu
	Intraconazole (numai oral)	Sporanox	200mg	24	Nu	Nu
Antimetabolice	Flucytosine (numai oral)	Ancobon	150mg/kg		Major	Da
Agenți antivirali	Vidarabine	Vira-A	10-15mg/kg (perfuzie în decurs de 12-24h)	24	Minor	Da
	Acyclovir	Zovirax	5-10mg/kg (perfuzie 1h)	8	Minor	Da
	Ganciclovir	Cytovene	10mg/kg (perfuzie)	12	Major	Da
	Foscarnet	Foscavir	180mg/kg (perfuzie)	8	Major	

a trata infecțiile cu *P. aeruginosa*, un medicament beta-lactam antipseudomonas, precum mezlocilina sau ceftazidime, în combinație cu un aminoglicozid, în încercarea de a preveni dezvoltarea rezistenței și de a profita de avantajul unui posibil sinergism.

Administrarea medicamentelor

Calea de administrare. Pentru pacienții chirurgicali grav bolnavi agentul antimicrobian va fi administrat intravenos pentru a asigura niveluri serice adecvate. Absorbția pe alte căi este variabilă la pacienții grav bolnavi al căror tract gastrointestinal nu funcționează adecvat și care prezintă probleme cu menținerea presiunii sanguine. Dacă pacienții necesită tratament antimicrobian prelungit, alte căi pot fi utilizate după ce ei au început să se recupereze sau tratamentul antimicrobian intravenos pe termen lung poate fi administrat la un pacient în ambulator.

Recomandările furnizate de producător vor fi utilizate drept ghid de orientare pentru dozele adecvate de agenți antimicrobieni. În general, există un interval larg între concentrațiile terapeutice și cele toxice în cazul medicamentelor precum penicilinele și cefalosporinele. Alți agenți, precum aminoglicozidele, prezintă un interval de siguranță mult mai îngust între nivelurile terapeutice și cele toxice. Pentru aceste antibiotice doza calculată la adulți se bazează pe greutatea corporală ideală. Pentru copii doza de antibiotic se bazează frecvent pe suprafața corporală.

Durata. Există puține date care definesc durata adecvată a tratamentului antibiotic. Majoritatea infecțiilor chirurgicale pot fi tratate eficient în 5-7 zile de tratament antibiotic. În general, putem opri fără riscuri antibioticele atât timp cât pacientul face progrese clinice și are temperatură și număr de leucocite normale, iar funcția gastrointestinală a revenit la normal la pacienții cu peritonită. Dacă ameliorarea clinică nu este evidentă în 4-5 zile de la operație și febra și leucocitoza persistă după mai mult de 5 zile de tratament, va fi căutat un motiv al eșecului evident al tratamentului.

Eșecul tratamentului. Deși lipsa de răspuns a unei infecții bacteriene la un anumit antibiotic este frecvent privită ca o dovadă că a fost ales antibioticul greșit, de obicei alți factori sunt responsabili. Pacienții cu infecții intraabdominale, care rămân febrili sau au leucocitoză persistentă prezintă de obicei peritonită recurentă (terțiară) sau un abces intraabdominal care necesită drenaj. Pacienții cu infecții necrotizante ale țesutului moale pot prezenta infecții persistente. Vor fi investigate alte cauze de febră, precum pneumonia, infecția tractului urinar, infecțiile legate de cateterele vasculare, febra medicamentoasă și tromboflebita.

În final, antibioticul poate fi inadecvat. El poate fi antibioticul greșit sau se poate să fi fost administrat într-o doză inadecvată sau pe o cale inadecvată. Bacteria poate să nu fie sensibilă la antibiotic în concentrația atinsă la nivelul locului de infecție sau situsul poate să devină suprainfectat cu o altă bacterie care nu este sensibilă la antibiotic.

Toxicitatea medicamentoasă. În mod normal antibioticele sunt excretate în principal de rinichi și se acumulează în serul pacienților cu funcție renală alterată. De aceea, în cazul multor antibiotice este necesar să reducem doza sau să creștem intervalul dintre doze la pacienții cu insuficiență renală (există multe scheme care detaliază cum să estimăm dozele de antibiotice intens excretate de rinichi, dar nici una din ele nu este perfectă). Medicamentele toxice precum aminoglicozidele nu vor fi utilizate la pacienții cu insuficiență renală sau funcție renală alterată sau, dacă sunt utilizate, concentrațiile lor serice sau plasmatice trebuie obținute frecvent pentru a verifica dacă nu au fost atinse nivelurile toxice.

Abordarea generală a utilizării antibioticelor la pacienții cu insuficiență renală constă în a administra o primă doză de 80-100% din cantitatea uzuală și apoi a estima momentul și cantitatea celei de a 2-a doze în funcție de diferitele scheme bazate pe timpul normal de injumătățire al antibioticului.

Imunoterapia şi tratamentul biologic al infecţiei

Anticorpii față de produșii bacterieni și față de mediatorii sepsisului sunt modalități terapeutice noi (și extrem de costisitoare) care sunt în prezent în curs de evaluare. Până în prezent, rezultatele au fost dezamăgitoare. Nu există în prezent agenți imunoterapeutici aprobați pentru tratarea infecțiilor. Un anticorp anti-endotoxină anterior aprobat (HA-1A) a fost scos de pe piață.

Alte molecule sau antagoniști ai moleculelor răspunsului inflamator sau septic sunt investigate în laborator sau sunt în faza de studiu clinic. Deși nici unul nu este în prezent disponibil pentru uzul clinic, ele se pot dovedi a fi eficiente în viitor.

Bibliografie

Lecturi selectate

Bennett JV, Brachman P (ed): *Hospital Infections*, ed. a 3-a Boston, Little, Brown, 1992.

Howard RJ (ed): *Infectious Risks in Surgery*. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1991.

Howard RJ (ed): Surgical infectious. *Surg Clin North Am* 68:1, 1988.

Howard RJ, Simmons RL (ed): *Surgical Infectious Disease*, ed. a 3-a Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1995.

Istoric

Earle AS: The germ theory in America: Antisepsis and asepsis (1867-1900). *Surgery* 65:508, 1969.

Wangensteen OH, Wangensteen SD: Military surgeons and surgery, old and new: An instructive chapter in management of contamined wounds. *Surgery* 62: 1102, 1967.

Wangensteen OH, Wangensteen SD, Kinger CF: Some pre-Listerian and post-Listerian antiseptic wound practices and the emergence of asepsis. *Surg Gynecol Obstet* 137:677, 1973.

Considerații generale

Brown JM, Grosso MA, et al: Cytokines, sepsis and the surgeon. *Surg Gynecol Obstet* 169:568, 1989.

Ganz T, Selsted ME, et al: Neutrophils and host defense. *Ann Intern Med* 109:127, 1988.

Howard RJ: Host defense against infection. *Curr Probl Surg* 17:267, 1980.

Lubran MM: Bacterial toxins. *Ann Clin Lab Sci* 18:58, 1988.

Moldawer LL: Biology of proinflammatory cytokines and their antagonists. *Crit Care Med* 22:S3, 1994.

Schletter J, Heine H, et al: Molecular mechanisms of endotoxin activity. *Arch Microbiol* 164: 383, 1995.

Tomlinson S: Complement defense mechanisms. *Curr Opin Immunol* 5:83, 1993.

Tracey KJ, Lorry S: The role of cytoine mediators in septic shock. *Adv Surg* 23:21, 1990.

Westphal O, Jann K, et al: Chemistry and immunochemistry of bacterial lipopolysaccharides as cell wall antigens and endotoxins. *Progress in Allergy* 33:9, 1983.

Tipurile de infecții chirurgicale

Infecțiile tegumentului și ale țesutului moale

Ahrenholz DH: Necrotizing soft-tissue infections. *Surg Clin North Am* 68:199, 1988.

Bisno Al, Stevens DL: Streptococcal infections of skin and soft tissue. *N Engl J Med* 334:240, 1996.

Brook I, Frazier EH: clinical and microbiologic features of necrotizing fasciitis. *J Clin Microbiol* 33:23S2, 1995.

Canoso JJ, Barza M: Soft tissue infections. *Rheum Dis Clin North Am* 19:193, 1993.

Dellinger EP: Severe necrotizing soft tissue infections: Multiple disease entities requiring a common approach. *JAMA* 246:1717, 1981.

Gozal D, Ziser A, et al: Necrotizing fasciiitis. *Arch Surg* 121:233, 1986.

Hacker SM: Common infections of the skin: Characteristics, causes and cures. *Postgrad Med* 96:43, 1994.

Kindwell EP: Uses of hyperbaric oxygen therapy in the 1990s. *Clev Clin J Med* 59:517, 1992.

Llera JL, Levy RC: Treatment of cutaneous abscess: A double-blind clinical study. *Ann Emerg Med* 14:15, 1985.

McHenry CR, Piotrowski JJ, et al: determinants of mortality for necrotizing soft-tissue infections. *Ann Surg* 221:558, 1995.

Noble WC: Gram-negative bacterial skin infections. *Semin Dermatol* 12:336, 1993.

Sudarsky LA, Laschinger JC, et al: Improved results from a standardized approach in treating patients with necrotizing fasciitis. *Ann Surg* 206:661, 1987.

Tetanosul

Bleck TP: Tetanus: pathophysiology, management and prophylaxis. *Dis Mon* 37:545, 1991.

Centers for Disease Control: Tetanus surveillance - United States, 1989-1990. *MMWR* 41 (SS-8):1, 1992.

Roos KL: Tetanus. *Semin Neurol* 11:206, 1991.

Peritonita și abcesul intraabdominal

Bunt TJ: Urgent relaparotomy: The high-risk no-choice operation. *Surgery* 98:555, 1985.

Christou NV, Barie PS, et al: Surgical Infection Society intra-abdominal infection study: Prospective evaluation of management techniques and outcome. *Arch Surg* 128:193, 1993.

Dellinger EP, Wertz ME, et al: Surgical infection stratification system for intra-abdominal infection. *Arch Surg* 129:21, 1985.

Fry DE: Noninvasive imaging tests in the diagnosis and treatment of intra-abdominal abscesses in the postoperative patient. *Surg Clin North Am* 74:693, 1994.

Hau T, Ahrenholz DH, et al: Secondary bacterial peritonitis: the biologic basis of treatment. *Curr Probl Surg* 16:1, 1979.

Hau T, Haaga JR, et al: Pathophysiology, diagnosis and treatment of abdominal abscess. *Curr Probl Surg* 21:1, 1984.

Hau T, Ohman C, et al: Planned relaparotomy vs relaparatomy on demand in the treatment of intra-abdominal infections. *Arch Surg* 130:1193, 1995.

McLean TR, Simmons K, et al: Management of postoperative intra-abdominal abscess by routine percutaneous drainage. *Surg Gynecol Obstet* 176:167, 1993.

Montgomery RS, Wilson SE: Intra-abdominal abscess: image – guided diagnosis and therapy. *Clin Infect Dis* 23:28, 1996.

Sawyer RJ, Rosenlof LK, et al: Peritonitis in the 1990s: Changing pathogens and changing strategies in the critically ill. *Am Surg* 58:82, 1992.

Schein M: Management of severe intra-abdominal infection. *Surg Annu* 24:47, 1992.

Wittman D, Schein M, et al: Management of secondary peritonitis. *Ann Surg* 244:10, 1996.

Alte infecții ale spațiilor închise

Esterhai JL, Gelb I: Adult septic arthritis. *Orthop Clin North Am* 22:503, 1991.

Gainor BJ: Septic arthritis: Common pitfalls. *Orthop Rev* 18:555, 1989.

Hanssen AD: Surgical treatment of septic arthritis and infected prostheses. *Curr Opin Rheumatol* 2:154, 1990.

Ho G Jr: Bacterial arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 5:449, 1993.

Schurman DJ, Smith RL: Surgical approach to the management of septic arthritis. *Orthop Rev* 16:241, 1987.

Infecțiile asociate dispozitivelor protetice

Dougherty SH: Pathobiology of inftion in prothetic devices. *Rev Infect Dis* 10:1102, 1988.

Sugarman B, Young EJ: Infections associated with prosthetic devices and magnitude of the problem. *Infect Dis Clin North Am* 3:189, 1989.

Young EJ, Sugarman B: Infections in the prosthetic devices. *Surg Clin North Am* 68:167, 1988.

Infecțiile dobândite în spital

Bjornson H: Pathogenes, prevention and management of catheter-associated infection. *New Horiz* 1:271, 1993.

Bonten MJ, Gaillard CA, et al: problems in diagnosing nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: A review. *Crit Care Med* 22:1683, 1994.

Centers for Disease control: Nosocomial infection rates for interhospital comparison: Limitations and possible solutions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 12:609, 1991.

Chambers FA, Hone R, et al: Nosocomial pneumonia in intensive care: a review. *Ir J Med Sci* 164:215, 1995.

Craven DE, Steger KA, et al: Preventing nosocomial pneumonia: state of the art and perspectives for the 1990s. *Am J Med* 91:44S, 1991.

Fagon JY, Chastre J, et al: Nosocomial penumonia and mortality among patients in intensive care. *JAMA* 275:866, 1996.

Garner JS, Jarvis WR, et al: CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 16:128, 1988.

Gross PA: Epidemiology of hospital-acquired penumonia. *Semin Respir Infect* 2:2, 1987.

Haley RW, Culver DH, et al: The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infection in US hospitals. *Am J Epidemiol* 121:182, 1985.

Hampton AA, Sheretz RJ: Vascular- access infection in hospitalized patients. *Surg Clin North Am* 68:57, 1988.

Martone WJ, Garner JS(eds): Proceedings of the third decennial international conference on nosocomial infection. *Am J Med* 91 (3B):1S, 1991.

Raad II, Baba M, et al: Diagnosis of catheter-related infections: the role of surveillance and targeted quantitative skin cultures. *Clin Infect Dis* 20:593, 1995.

Rello J, Ricart M, et al: Nosocomial bacteremia in a medical – surgical intensive care unit: Epidemiologic characteristics and factors influencing mortality in 111 episodes. *Intensive Care Med* 20:94, 1994.

Salzman MB, Rubin LG: Intravenous catheter-related infections. *Adv Ped Infect Dis 10*:337, 1995.

Septimus EJ: Nosocomial bacterial penumonias . *Semin Respir Infect* 4:245, 1989.

Stamm WE:Catheter-associated urinary tract infections: Epidemiology, pathogenes and prevention. *Am J Med* 91:65S, 1991.

Weinstein RA:Epidemiology and control of nosocomial infections in adult intensive care units. *Am J Med* 91:179S, 1991.

Infecțiile plăgii

Anonymous: Consensus paper on the surveillance of surgical infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 13:599, 1992.

Condon RE, Haley RW, et al: Does infection control, control infection? *Arch Surg* 123:250, 1988.

Cruse PJE, Foord R: The epidemiology of wound infection: A 10-year prospective of 62939 wound. *Surg Clin North Am* 60:27, 1980.

Culver DH, Horan TC, et al:Surgical wound infection rate by wound class, operative procedure and patient risk index. *Am J Med* 91 (3B): 158S, 1991.

Garibaldi RA, Cushing D, et al: Risk factors for postoperative infection. *Am J Med* 91 (3B):158 S, 1991.

Gil-Egea MJ, Pi-Sunyer MT, et al: Surgical wound infections: Prospective study of 4468 clean wounds. *Infect Control* 8:277, 1987.

Gurevich I:Surgical site infections: Simplifying the definitions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 16:669, 1995.

Haley RW, Culver DH, et al: Identifying patients at high risk of surgical wound infections: A simple multivariate index of patient susceptibility and wound contamination. *Am J Epidemiol* 121:206, 1985.

Nichols RL. Surgical wound infection. *Am J Med* 91:54S, 1991.

Olson MM, Lee JT Jr: Continuous, 10-year wound infection surveillance: Results, advantages and unanswered questions. *Arch Surg* 125:794, 1990.

Sands K, Vineyard G, et al: Surgical site infections occuring after hospital discharge. *J Infect Dis* 173:963, 1996.

Sawyer RG, Pruett TL: Wound infections. *Surg Clin North Am* 74:519, 1994.

Taylor GD, Kirkland TA, et al: The effect of surgical wound infection on postoperative hospital stay. *Can J Surg* 38:149, 1995.

Microbiologie chirurgicală

Ahrenholz DH, Simmons RL: Mixed and synergistic infections in Howard RJ, simmons RL (eds): *Surgical Infections Disease,* ed. a 3-a Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1995, cap. 7, p. 103.

Bennion RS, Thompson JE, et al: Gangrenous and perforated appendicitis with peritonitis: Treatment and bacteriology. *Clin Ther* 12 (suppl C): 31, 1990.

Brook I: A 12-year study of aerobic and anaaerobic bacteria in intraabdominal and postsurgical abdominal wound infection. *Surg Gynecol Obstet* 169:387, 1989.

Brook I: Pathogenesis and management of polymicrobial infections due to aerobic and anaerobic bacteria. *Med Res Rev* 15:73, 1995.

Finrgold SM, George WL, et al: *Anaerobic infections*, Parts I and II . Dis Mon 31 (10-11), 1985.

Martin WJ, Young LS: Enteric gram-negative bacteria and pseudomonades, in Howard RJ, Simmons RL (eds): *Surgical Infectious Diseases*, ed. a 3-a Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1995, cap. 5, p. 63.

McLean KL, Sheeham GJ, et al: Intra-abdominal infections: A review . *Clin Infect Dis* 19:100, 1994.

Nichols RL, Smith JW: Anaerobes from a surgical perspective . *Clin Infect Dis* 18 (suppl 4):S280, 1994.

Wells CL, Howard RJ: Overview of etiologic agents of surgical infections, in Howard RJ, Simmons RL (eds): *Surgical Infectious Diseases*, ed. a 3-a Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1995, cap. 1, p. 1.

Wolf M, Ramphal R, et al: The pyogenic cocci, in Howard RJ, Simmons RL (eds): *Surgical Infectious Diseases*, ed. a 3-a Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1995, cap. 4, p. 47.

Virusul imunodeficienței umane și virusurile hepatitei

Centers for Disease Control: Recommendations for prevention of HIV transmission in health –care settings. *MMWR* 36 (2S): 1S, 1987.

Centers for Disease Control: Recommendations for preventing transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus to patients during exposure-prone invasive procedures. *MMWR* 40 (RR-8):1, 1991.

Centers for Disease Control: The HIV/ AIDS epidemic: The first 10 years. *MMWR* 40:357, 1991.

Centers for Disease Control and Prevention: *HIV/AIDS Surveillance Report* 9:1-37, 1997.

Centers for Disease Control and Prevention: Update: Provisional Public Health Service recommendations for chemoprophylaxis after occupational exposure to HIV. *MMWR* 45:468, 1996.

Chamberland ME, Ciesielski CA, et al: Occupational risk of infection with human immunodeficiency virus. *Surg Clin North Am* 75:1057, 1995.

Howard RJ: Transmisible infections between patients and health care workers, in Howard RJ, Simmons Rl (eds): *Surgical Infectious Diseases*, ed. a 3-a Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1995, cap. 27, p. 503.

Howard RJ: Disease transmitted in the operating room, in Malangoni MA (ed): *Critical Issues in Operating Room Management*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996.

Howard RJ, Fry DE, et al: Hepatitic C infection in health care workers. *J Am Coll Surg* 184:540, 1997.

Lackritz EM, Satten GA, et al: Estimated risk of transmission of the human immunodeficiency virus in screened blood in the United States. *N Engl J Med* 333: 1721, 1995.

LaRaja RD, Rotherenberg RE, et al: The incidence of intraabdominal surgery in acquired immunodeficiency syndrome: A statistical review of 904 patients. *Surgery* 105:175, 1989.

Panlilio AL, Foy DR, et al: Blood contact during surgical procedures, *JAMA* 265:1533, 1991.

Popjoy SL, Fry DE: Blood contact and exposure in the operating room. *Surg Gynecol Obstet* 172:480, 1991.

Quebbeman EJ, Telford GL, et al: Risk of blood contamination and injury to operating room personnel. *Ann Surg* 214:614, 1991.

Rhodes RS, Bell DM (eds): Prevention of transmission of bloodborne pathogens. *Surg Clin North Am* 75:1047, 1995.

Shapiro CN: Occupational risk of infection with hepatitis B and hepatitis C virus. *Surg Clin North Am* 75:1995.

St Louis ME, Rauch KJ, et al: Seroprevalence rates of human immunodeficiency virus infection at sentinel hospitals in the United States. The Sentinel Hospital Surveillance Group. *N Engl J Med* 323:213, 1990.

Wilson SE, Robinson G, et al: Acquired immune deficiency syndrome (AIDS): Indications for abdominal surgery, pathology and outcome. *Ann Surg* 210:428, 1989.

Wong ES, Stotka JL, et al: Are universal precautions effective in reducing the number of occupational exposures among health care workers? A prospective study of physicians on a medical services. *JAMA* 265:1123, 1991.

Antibioticele

Anonymous: Antimicrobial prophylaxis in surgery. *Med Lett* 37:79, 1995.

Anonymous: The choice of antibacterial drugs. *Med Lett* 38:25, 1996.

Bernstein JM, Erk SD: Choice of antibiotics, pharmacokinetics and dose adjustments in acute and chronic renal failure. *Med Clin North Am* 74:1059, 1990.

Bohneen JMA, Solomkin JS, et al: Guidelines for clinical care: Antiinfective agents for intra-abdominal infection. A Surgical Infection Society Policy Statement. *Arch Surg* 127:83, 1992.

Karam GH, Sanders CV, et al: Role of newer antimicrobial agents in the treatment of mixed aerobic and anaerobic infections. *Surg Gynecol Obstet* 172 (suppl):57, 1991.

Neu HC: Emerging trends in antimicrobial resistance in surgical infections. A review. *Eur J Surg Suppl* (573):7, 1994.

Platt R, Kaiser AB (eds): International symposiumon perioperative antibiotic prophylaxis. *Rev Infect Dis* 13:S779, 1991.

Sheridan RL, Tompkins RG, et al: Prophylactic antibiotics and their role in the prevention of surgical wound infection. *Adv Surg 27:*43, 1994.

Solomkin JS, Meakins JL Jr, et al: Antibiotic trials in intra-abdominal infections: A critical evaluation of study design and outcome reporting. *Ann Surg* 200:29, 1983.

Terrell CL, Hughes CE: Antifungal agents used for deep-seated mycotic infections. Mayo Clin Proc 67.69, 1992.

Terrell CL (ed): Symposium on antimicrobial agents. Parts I-IV. *Mayo Clin Proc* 66:930, 1047, 1152, 1249, 1991.

CAPITOLUL 6

Traumatismul

Jon M. Burch, Reginald J. Franciose şi Ernest E. Moore

Evaluarea iniţială şi reechilibrarea pacientului agresat
Evaluarea secundară
Mecanismele şi tipurile de leziuni
Evaluarea regională şi teste diagnostice speciale
Tratament
Consideraţii generale
Transfuzia
Profilaxia
Repararea vasculară
Operaţiile stadializate
Tratamentul nechirurgical
Capul
Regiunea cervicală
Leziuni nepenetrante
Leziuni penetrante
Apertura toracică
Toracele
Abdomenul
Completarea laparatomiei şi consideraţii postoperatorii
Pelvisul
Extremităţile
Evaluarea prognosticului şi al rezultatelor
Muşcături şi înţepături de animale şi insecte
Rabia
Şerpii
Înţepăturile de insecte şi animale
Insecte din ordinul Hymenoptera (viespi, albine, furnici)
Pisici de mare
Războinicul portughez
Păianjeni
Scorpionii

Traumatismul sau agresiunea a fost definită ca o lezare a organismului determinată de un schimb de energie cu mediul înconjurător, care depăşeşte rezistenţa organismului. Traumatismul rămâne cea mai obişnuită cauză de deces pentru indivizii cu vârste între 1 şi 44 ani, şi a treia cauză de deces ca frecvenţă pentru toate vârstele. Guvernul Statelor Unite clasifică decesul accidental în următoarele categorii: accidente şi efecte adverse; sinucidere, omucidere şi intervenţie legală; şi toate celelalte cauze externe. Accidentele şi efectele adverse explică aproximativ 100.000 de decese pe an, dintre care accidentele rutiere reprezintă aproximativ 50%. Omuciderile, sinuciderile şi alte cauze sunt responsabile pentru alte 50.000 de decese pe an. Totuşi, ratele de deces sunt un indicator slab al amplitudinii problemei, deoarece majoritatea pacienţilor agresaţi supravieţuiesc. De exemplu, în 1985 au existat aproximativ 140.000 de decese legate de traumatisme, dar 57 milioane de leziuni raportate şi 23 milioane de spitalizări. Pentru acelaşi an costurile totale legate de excluderea din câmpul muncii pentru toţi pacienţii agresaţi au fost estimate la 158 miliarde de dolari. Traumatismul este o problemă majoră de sănătate publică.

EVALUAREA INIŢIALĂ ŞI REECHILIBRAREA PACIENTULUI AGRESAT

Tratamentul pacienţilor traumatizaţi este început deseori la locul accidentului de către personalul serviciilor medicale de urgenţă (EMS) şi este completat de către specialişti în reabilitare. Deşi cursul Advanced Trauma Life Support (ATLS) al American College of Surgeons Committee on Trauma este adresat medicilor de îngrijire primară din comunităţile rurale, formatul său şi principiile sale de bază sunt aduse la cunoştinţa tuturor medicilor. Tratamentul iniţial al pacienţilor sever agresaţi constă în evaluarea primară, reechilibrare, evaluare secundară, evaluare diagnostică şi îngrijire definitivă. Conceptele sunt prezentate într-un mod secvenţial, dar în realitate ele se desfăşoară deseori simultan. Procesul începe cu identificarea şi tratamentul afecţiunilor care constituie o ameninţare imediată pentru viaţă. Cursul ATLS se referă la această etapă ca fiind evaluarea primară sau ABC-Căi Aeriene, cu protecţia coloanei cervicale, Respiraţie şi Circulaţie. Orice problemă ameninţătoare pentru viaţă identificată în evaluarea iniţială trebuie tratată înainte de a trece mai departe.

Controlul căilor aeriene. Asigurarea unei căi aeriene adecvate este prima prioritate în evaluarea primară. Eforturile de a restabili integritatea cardiovasculară vor fi inutile dacă conținutul în oxigen al sângelui este inadecvat. Simultan, toți pacienții cu traumatisme închise necesită imobilizarea coloanei cervicale până când leziunea este exclusă. Acest lucru poate fi realizat cu un guler rigid (Philadelphia) sau săculeți cu nisip plasați pe ambele părți ale capului, care este legat de o scândură pusă sub pacient. Gulerele moi nu imobilizează coloana cervicală.

Pacienții care sunt conștienți și prezintă voce normală nu necesită evaluare suplimentară sau atenție precoce orientată către căile lor aeriene. Excepțiile de la acest principiu includ pacienții cu leziuni penetrante ale regiunii cervicale și un hematom în expansiune, semne de leziune chimică sau termică a cavității bucale, nărilor sau hipofaringelui, emfizem subcutanat întins în regiunea cervicală, traumatism maxilofacial complex sau hemoragie la nivelul căilor aeriene. Acești pacienți pot prezenta inițial o cale aeriană satisfăcătoare, dar care ulterior poate deveni obturată, dacă tumefacția sau edemul țesutului moale evoluează. În aceste cazuri, intubația electivă va fi realizată înainte de a fi evidentă dovada compromiterii căilor aeriene.

Pacienții care prezintă o voce anormală sau status mental alterat necesită evaluare suplimentară a căilor aeriene. Inspecția prin laringoscopie directă dezvăluie deseori sânge, vărsătură, limba, corpi străini sau tumefacția țesutului moale drept surse de obstrucție a căilor aeriene. La mulți pacienți aspirația poate oferi o ameliorare imediată. Statusul mental alterat este cea mai obișnuită indicație pentru intubație, datorită incapacității pacientului de a-și proteja căile aeriene. Opțiunile pentru accesul căilor aeriene includ intubația nazotraheală, orotraheală sau intervenția chirurgicală. Intubația nazotraheală poate fi realizată numai la pacienții care respiră spontan și este contraindicată la pacientul apneic. Deși intubația nazotraheală este frecvent utilizată de către paramedici la locul accidentului, utilizarea de primă elecție a acestei tehnici în camera de gardă a devenit limitată la acei câțiva pacienți care necesită suportul de urgență al căilor aeriene și la care este contraindicată curarizarea.

Intubația orotraheală poate fi de asemenea realizată la pacienții cu leziuni potențiale ale coloanei cervicale, asigurându-ne că este menținută imobilizarea în linie, manuală a coloanei cervicale. Avantajele intubației orotraheale constau în vizualizarea directă a corzilor vocale, posibilitatea de a utiliza sonde endotraheale cu diametru mai mare, aplicabilitate la pacienții apneici și familiarizarea majorității medicilor cu această tehnică. Dezavantajul intubației orotraheale constă în aceea că pacienții conștienți necesită de obicei bloc neuromuscular sau sedare profundă. Într-o mare măsură, inducția în secvență rapidă a anesteziei cu intubație orotraheală a devenit standardul în centrele experimentate în traumatisme și care dispun de pulsoximetrie. Avantajul principal constă în controlul rapid, definitiv al căilor aeriene. Dezavantajele includ imposibilitatea de a intuba, aspirația și complicațiile date de medicamentele necesare. Cei care realizează inducția în secvență rapidă trebuie să fie complet familiarizați cu detaliile și contraindicațiile procedeului.

Pacienții la care încercările de intubație au eșuat sau care sunt excluși datorită leziunilor faciale extinse necesită o cale aeriană chirurgicală. Cricotiroidotomia (Fig. 6-1) și ventilația transtraheală percutanată sunt preferate față de traheostomie

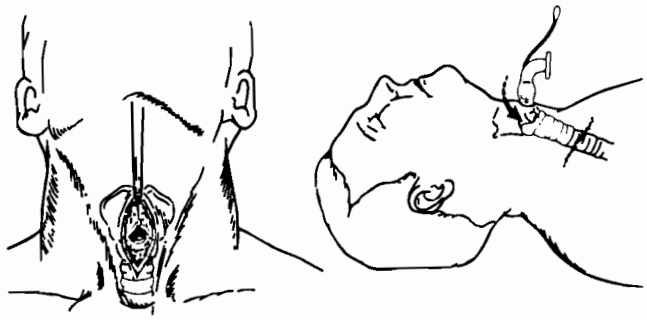


Fig. 6-1. Cricotiroidotomia este recomandată ca o cale aeriană chirurgicală de urgență. Inciziile verticale sunt preferate pentru a evita lezarea venelor jugulare anterioare, care sunt localizate chiar lateral de linia mediană. Hemoragia de la nivelul acestor vase va împiedica un câmp vizual bun și va prelungi procedeul. Atunci când se face o incizie în membrana cricotiroidiană, lama va fi înclinată spre inferior pentru a evita lezarea corzilor vocale.

în majoritatea situațiilor de urgență, datorită simplității și siguranței lor. Un dezavantaj al cricotiroidotomiei constă în incapacitatea de a plasa o sondă mai mare de 6 mm în diametru, datorită aperturii limitate a spațiului cricotiroidian. De asemenea, cricotiroidotomia este contraindicată la pacienții sub vârsta de 12 ani, datorită riscului de lezare a cartilajului cricoid și a riscului ulterior de stenoză subglotică.

Ventilația transtraheală percutanată este realizată prin introducerea unui cateter intravenos cu lumen mare prin membrana cricotiroidiană în trahee și atașarea lui printr-o tubulatură la o sursă de oxigen capabilă să furnizeze 50 psi sau mai mult. Un orificiu practicat în tubulatură permite ventilația intermitentă prin ocluzionarea și eliberarea orificiului. Oxigenarea adecvată poate fi menținută pentru mai mult de 30 minute. Deoarece expirul se produce pasiv, ventilația este limitată și poate apare retenția dioxidului de carbon. Traheostomia de urgență a căzut în dizgrație datorită dificultăților ei tehnice; ea poate fi necesară în cazurile de separare laringotraheală sau fracturi laringiene, atunci când cricotiroidotomia ar putea determina lezare suplimentară sau pierderea completă a căii aeriene.

Respirația. După obținerea unei căi aeriene sigure, trebuie asigurată oxigenarea și ventilația adecvată. Toți pacienții agresați vor primi oxigen suplimentar și vor fi monitorizați prin pulsoximetrie. Următoarele afecțiuni pot constitui o amenințare imediată pentru viață datorită ventilației inadecvate: (1) pneumotoraxul în tensiune, (2) pneumotoraxul deschis sau (3) voletul costal/contuzia pulmonară. Aceste diagnostice pot fi puse prin combinarea examenului fizic cu radiografia toracică.

Diagnosticul de pneumotorax în tensiune este implicat de către descoperirea depresiei respiratorii în combinație cu oricare din următoarele semne fizice: deviația traheei de partea opusă părții afectate; murmur vezicular absent sau diminuat de partea afectată; distensia venelor gâtului sau hipotensiune sistemică; sau emfizem subcutanat de partea afectată. Toracostomia imediată cu plasarea unui dren este indicată fără a mai aștepta confirmarea radiologică (Fig. 6-2). În cazul pneumotoraxului în tensiune plămânul colabat acționează ca o valvă unidirecțională astfel încât fiecare inspir permite ca o cantitate adițională de aer să se acumuleze în spațiul pleural. Presiunea intrapleurală normală, negativă devine pozitivă, împingând hemidiafragmul homolateral caudal și structurile mediastinale către toracele contralateral.

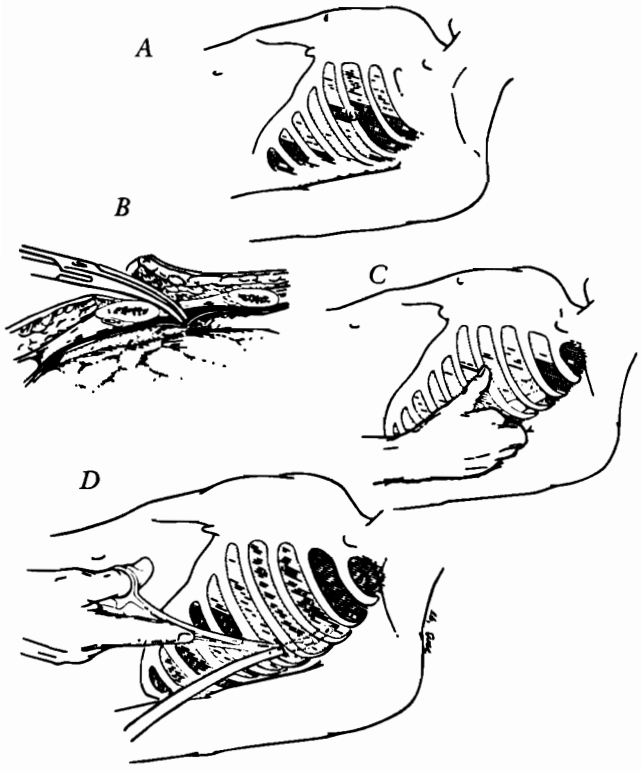


Fig. 6-2. *A.* În cazul unui traumatism toracostomia cu plasarea unui dren este realizată în spațiul intercostal 4 sau 5 pe linia axilară anterioară pentru a evita lezarea iatrogenă a ficatului sau splinei. *B.* O pensă curbă este utilizată pentru a intra în spațiul pleural. Ea este orientată peste marginea superioară a coastei pentru a evita lezarea fasciculului neurovascular intercostal localizat chiar sub coastă. *C.* Incizia va fi explorată cu degetul pentru a identifica aderențele pleurale. *D.* Este utilizat un dren toracic de dimensiunea 36F-40F. Drenul este orientat spre superior și posterior cu ajutorul unei pense mari.

Plămânul contralateral este apoi comprimat și cordul este rotat în jurul venelor cave superioară și inferioară, scăzând întoarcerea venoasă și debitul cardiac, în același timp determinând distensia venelor jugulare. Un pneumotorax simplu nerecunoscut se poate transforma într-un pneumotorax în tensiune dacă pacientul este plasat pe un ventilator mecanic cu presiune pozitivă. De asemenea, un pneumotorax în tensiune se poate dezvolta la un pacient care respiră spontan.

Un pneumotorax deschis sau o plagă toracică aspirativă se produce în cazul pierderii întregii grosimi a peretelui toracic, ceea ce permite o comunicare liberă între spațiul pleural și atmosferă. Aceasta compromite ventilația prin două mecanisme. Pe lângă colabarea plămânului de partea lezată, dacă diametrul leziunii este mai mare decât cea mai îngustă porțiune a căilor aeriene superioare, aerul se va deplasa preferențial prin situsul leziunii, mai curând decât prin trahee, și va altera ventilația de partea contralaterală. Ocluzia leziunii poate determina transformarea unui pneumotorax deschis într-un pneumotorax în tensiune. Tratamentul adecvat la locul accidentului implică plasarea unui pansament ocluziv peste plagă, care este fixat pe trei laturi. Pansamentul ocluziv permite ventilația eficientă în inspir, în timp ce partea nefixată permite ca aerul acumulat să iasă din spațiul pleural, prevenind un pneumotorax în tensiune. Tratamentul definitiv necesită închiderea plăgii și toracostomia cu plasarea unui dren.

Voletul costal apare atunci când patru sau mai multe coaste sunt fracturate în cel puțin 2 locuri. Mișcarea paradoxală a acestui segment al peretelui toracic care flotează liber poate fi suficientă pentru a compromite ventilația. O importanță fiziologică mai mare o are faptul că pacienții cu volet costal prezintă frecvent o contuzie pulmonară subiacentă. Contuzia pulmonară cu sau fără fracturi costale poate compromite oxigenarea sau ventilația până în măsura în care sunt necesare intubația și ventilația mecanică. Insuficiența respiratorie a acestor pacienți poate să nu fie imediată și este justificată reevaluarea frecventă. Radiografia toracică inițială subestimează de obicei gradul contuziei pulmonare și leziunea tinde să se dezvolte cu timpul și cu reechilibrarea lichidiană.

Circulația. După ce s-au stabilit o cale aeriană sigură și ventilația adecvată, este determinat statusul circulator. O primă aproximare superficială a statusului cardiovascular al pacientului este obținută prin palparea pulsurilor periferice. O presiune sanguină sistolică de 60 mmHg este necesară pentru a fi palpabil pulsul la carotidă, 70 mmHg pentru pulsul la femurală și 80 mmHg pentru pulsul la radială. În acest punct din tratamentul pacientului hipotensiunea este presupusă a fi determinată de hemoragie. Presiunea sanguină și pulsul vor fi măsurate la cel puțin fiecare 15 minute.

Controlul extern al hemoragiei va fi obținut înainte de restabilirea volumului circulator. Compresia manuală și imobilizarea cu atele controlează frecvent hemoragia de la nivelul extremităților la fel de eficient precum garourile și cu mai puțină leziune tisulară. Pensarea oarbă va fi evitată datorită riscului la care sunt supuse structurile adiacente, în special nervii. Nu poate fi ignorată importanța controlului digital al hemoragiei pentru leziunile penetrante ale capului, gâtului, aperturii toracice, regiunii inghinale și extremităților. Acest lucru va fi realizat cu un deget înmănușat plasat prin plagă direct pe vasul care sângerează, aplicând numai suficientă presiune pentru a controla hemoragia activă. Chirurgul care realizează această manevră trebuie să mențină controlul digital mergând alături de pacient în drumul spre sala de operație pentru tratamentul definitiv. Dilacerările scalpului prin galea aponeurotica tind să sângereze profund; acestea pot fi controlate temporar cu cleme Rainey sau cu o sutură continuă cu nylon gros pe toată grosimea plăgii.

La un adult accesul intravenos pentru reechilibrarea lichidiană este început cu 2 catetere periferice, de 16 gauge sau mai mari. Simultan va fi recoltat sânge și trimis pentru determinarea grupei sanguine și hematocritului. Deoarece fluxul de lichid printr-un tub este proporțional cu diametrul și invers proporțional cu lungimea, liniile venoase pentru reechilibrarea volemică vor fi scurte și cu un diametru mare. Pentru pacienții care necesită reechilibrare lichidiană energică sunt preferate denudarea venei safene la nivelul gleznei (Fig. 6-3) sau introducerea percutanată a unui cateter în vena femurală. Vena safenă se descoperă în mod constant la 1 cm anterior și 1 cm superior de maleola medială. Catetere scurte de 10 gauge pot fi plasate rapid chiar la un pacient care se exsangvinează și are venele colabate. Accesul venos la nivelul extremităților inferioare asigură reechilibrare volemică eficientă în cazurile leziunilor venoase abdominale, incluzând vena cavă inferioară. Cateterele venoase centrale jugulare și subclavii sunt mai puțin preferate pentru accesul inițial la pacienții traumatizați, deoarece plasarea lor poate interfera cu munca membrilor echipei care realizează alte intervenții de salvare a vieții. Un al doilea cateter venos central va fi plasat în sala de operație în cazul în care este realizată legarea venei cave.

La pacienții pediatrici hipovolemici mai mici de 6 ani canularea percutanată a venei femurale este contraindicată

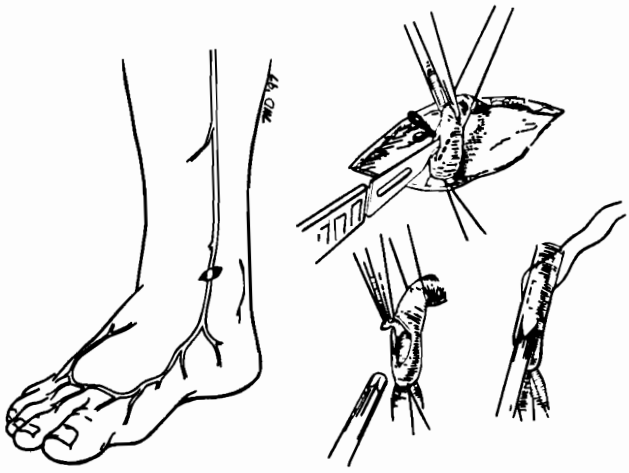


Fig. 6-3. Denudările venei safene sunt situsuri excelente pentru stabilirea accesului necesar reechilibrării lichidiene. Vena este în mod constant descoperită la 1-1,5 cm anterior de maleola medială. Vor fi utilizate catetere intravenoase scurte de 10-14 gauge și ele vor fi fixate și cu suturi și cu leucoplast pentru a preveni deplasarea.

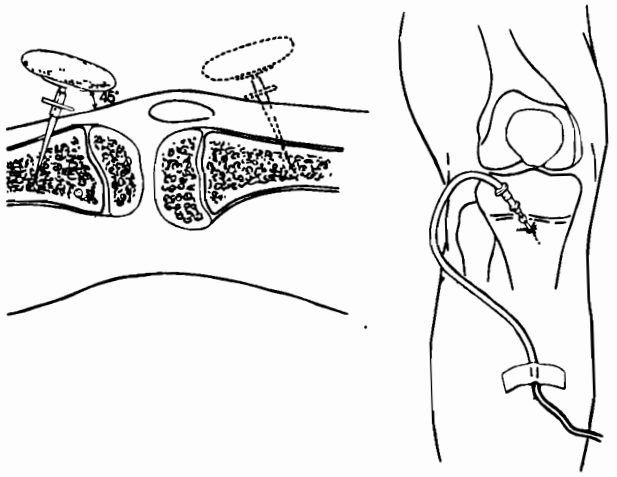


Fig. 6-4. Infuziile intraosoase sunt indicate pentru copiii sub 6 ani la care una sau două încercări de acces intravenos au eșuat. Tibia proximală reprezintă localizarea preferată; femurul distal poate fi utilizat dacă tibia este fracturată. Acul va fi orientat în sens opus platoului epifizar pentru a evita lezarea. Poziția este satisfăcătoare dacă măduva osoasă poate fi aspirată sau dacă soluția salină poate fi ușor perfuzată fără semne de extravazare. Pentru infuzia intraosoasă sunt disponibile câteva dispozitive diferite, iar chirurgul va fi familiarizat cu fiecare model.

datorită riscului de tromboză venoasă. Dacă 2 încercări de acces periferic percutanat sunt nereușite, canularea intraosoasă va fi realizată la nivelul tibiei proximale sau a femurului distal, dacă tibia este fracturată (Fig. 6-4). Aceasta este o tehnică de urgență sigură; totuși, după ce a fost stabilit un acces alternativ canula va fi îndepărtată datorită riscului de osteomielită.

Reechilibrarea lichidiană inițială. Reechilibrarea lichidiană inițială constă în administrarea în bolus intravenos a 1 litru de soluție salină normală, soluție Ringer lactat sau alte cristaloide izotone la un adult, sau 20 ml/kg de greutate corporală de soluție Ringer lactat la un copil. În Statele Unite sunt utilizate numai cristaloide, în timp ce în alte părți ale lumii sunt deseori adiționate coloide. Aceasta se repetă o dată la adult și de două ori la copil înainte de a administra masă eritrocitară. Obiectivul reechilibrării lichidiene este acela de a restabili perfuzia tisulară. Semnele și simptomele clasice de șoc sunt tahicardia, hipotensiunea, tahipneea, modificările statusului mental, diaforeza și paloarea. Nici unul din aceste semne sau simptome luat singur nu poate prezice statusul perfuziei organelor pacientului, dar atunci când sunt privite împreună ele pot ajuta la evaluarea răspunsului pacientului la tratament. Se presupune că pacienții care prezintă un răspuns bun la perfuzia lichidiană, adică normalizarea semnelor vitale, limpezirea senzoriului, semne de perfuzie periferică bună (degete calde la mâini și picioare cu reumplere capilară normală) au o perfuzie adecvată.

Există câteva obiecții de reținut atunci când facem această presupunere. Deși tahicardia poate fi cel mai precoce semn de continuare a hemoragiei, indivizii cu condiție fizică bună, în special atleții antrenați cu o frecvență a pulsului mică în repaus, pot manifesta numai o tahicardie relativă. Pacienții aflați pe medicație beta-blocantă pot să nu fie capabili să-și crească frecvența cardiacă ca răspuns la stress. La copii, bradicardia sau bradicardia relativă poate să apară în cazul hemoragiei severe și este un semn de prost augur, deseori anunțând colapsul cardiovascular. Dimpotrivă, hipoxia, durerea, teama și medicamentele stimulante (de exemplu, cocaina, amfetaminele) produc o tahicardie nelegată de nevoile fiziologice. Hipotensiunea nu este un semn precoce, cert, de hipovolemie. La pacienții sănătoși volumul sanguin trebuie să scadă cu 30-40% înainte să apară hipotensiunea (Tabelul 6-1). Pacienții mai tineri cu tonus simpatic bun își pot menține presiunea sanguină sistemică în cazul deficitelor intravasculare severe, până când ei sunt în pragul stopului cardiac. Dimpotrivă, graviditatea crește volumul sanguin circulant și trebuie să se producă pierderea unui volum relativ

Tabelul 6-1

Semnele și simptomele diferitelor clase de șoc

	Clasa I	*Clasa II*	*Clasa I*	*Clasa IV*
Hemoragia	până la 750 ml	750-1500 ml	1500-2000 ml	> 2000 ml
Hemoragia (%VS)	până la 15%	15-30%	30-40%	> 40%
Frecvența pulsului	< 100	> 100	> 120	> 140
Presiunea sanguină	normală	normală	scăzută	scăzută
Presiunea pulsului	normală sau crescută	scăzută	scăzută	scăzută
Frecvența respiratorie	14-20	20-30	30-40	> 35
Debitul urinar	> 30 ml/h	20-30 ml/h	5-15 ml/h	neglijabil
SNC/ Statusul mental	ușor anxios	moderat anxios	anxios și confuz	confuz și letargic

mai mare de sânge înainte să devină evidente semnele și simptomele hemoragiei.

Modificările acute ale statusului mental pot fi determinate de hipoxie, hipercapnie sau hipovolemie, sau ele pot fi un semn precoce de presiune intracraniană crescută (ICP). Un status mental anormal va impune o reevaluare imediată a ABC-ului și luarea în considerare a unei leziuni în curs de dezvoltare a sistemului nervos central. O deteriorare a statusului mental poate fi subtilă și poate să nu evolueze într-un mod previzibil; de exemplu, un pacient anterior calm și cooperant poate deveni anxios și combativ pe măsură ce se dezvoltă hipoxia, sau un pacient care este agitat și violent datorită medicamentelor sau alcoolului poate deveni somnolent dacă se dezvoltă șocul hipovolemic. Debitul urinar este un indicator cantitativ și relativ de încredere al perfuziei organelor. Debitul urinar adecvat este de 0,5 ml/kg/h la un adult, 1 ml/kg/h la un copil și 2 ml/kg/h la un sugar mai mic de 1 an.

Pe baza răspunsului inițial la reechilibrarea lichidiană, pacienții agresați, hipovolemici pot fi încadrați în trei mari categori: responsivi, responsivi tranzitori și nonresponsivi. Indivizii care sunt stabili sau prezintă un răspuns bun la tratamentul lichidian inițial, evidențiat prin normalizarea semnelor vitale, statusului mental și debitului urinar, mai probabil nu prezintă hemoragie continuă semnificativă, și se poate trece la evaluări diagnostice suplimentare, pentru leziuni oculte. La celălalt capăt al spectrului sunt nonresponsivii, cu hipotensiune persistentă. Acest grup necesită diagnostic și tratament imediat pentru a preveni un rezultat fatal. Cele mai complexe dificultăți în luarea unei decizii apar la pacienții care răspund tranzitor și apoi se deteriorează. De obicei în acest caz reechilibrarea realizată este sub necesar sau hemoragia continuă. La pacienții cu traumatism deschis este, de obicei, evidentă necesitatea intervenției chirurgicale pentru controlul hemoragiei. Pacienții cu traumatism închis, cu leziuni multisistemice necesită totuși planificare atentă. În acest grup este probabil să apară cel mai mare număr de decese evitabile.

Hipotensiunea persistentă. ***Nonresponsivi.*** Spectrul afecțiunilor din această categorie variază de la leziune multisistemică incompatibilă cu supraviețuirea la probleme simple precum un pneumotorax în tensiune. La acești pacienți hipotensiunea persistentă este de obicei cardiogenă sau este rezultatul hemoragiei necontrolate. O evaluare a venelor jugulare ale pacientului și a presiunii venoase centrale (PVC) diferențiază de obicei aceste două categorii. PVC-ul determină presarcina ventriculului drept; la pacienții traumatizați altminteri sănătoși, determinarea ei furnizează informații obiective în privința statusului volemic global al pacientului. Cateterele venoase centrale sunt inadecvate pentru administrarea unor volume mari de lichid, dar ele au valoare pentru determinarea PVC-ului. Un pacient hipotensiv cu venele jugulare colabate și un PVC mai mic de 5 cmH_2O este hipovolemic și probabil prezintă hemoragie continuă. Un pacient hipotensiv cu venele jugulare destinse sau un PVC mai mare de 15 cmH_2O probabil se află în șoc cardiogen. PVC-ul poate fi fals crescut dacă pacientul este agitat și depune efort sau administrarea de lichide este exagerată; citirile izolate trebuie interpretate cu precauție.

La pacienții traumatizați este indicat diagnosticul diferențial al șocului cardiogen cu: (1) pneumotoraxul în tensiune, (2) tamponada cardiacă, (3) contuzia sau infarctul miocardic și (4) embolia aeriană. Pneumotoraxul în tensiune este cea mai frecventă cauză de insuficiență cardiacă. Tamponada cardiacă traumatică este cel mai adesea asociată cu leziune penetrantă a cordului. Pe măsură ce sângele iese din cordul lezat el se acumulează în sacul pericardic. Deoarece pericardul nu se poate destinde în mod acut, presiunea din sacul pericardic crește pentru a o egala pe cea din camera lezată. De obicei, această presiune este mai mare decât cea din atriul drept; umplerea atriului drept este alterată și presarcina ventriculului drept este scăzută. Aceasta conduce la scăderea debitului ventriculului drept și PVC crescut. De asemenea, presiunea intrapericardică crescută împiedică fluxul sanguin miocardic, ceea ce conduce la ischemie subendocardică și o scădere suplimentară a debitului cardiac. Acest ciclu poate evolua insidios în cazul leziunii venei cave sau a atriului, sau acut în cazul leziunii oricărui ventricul. În cazul tamponadei acute mai puțin de 100 ml de sânge în sacul pericardic pot produce o compromitere hemodinamică letală. Prezentarea uzuală este aceea a unui pacient cu o leziune penetrantă în vecinătatea cordului, care este hipotensiv și prezintă venele jugulare destinse sau un PVC crescut. Semnele clasice ale triadei Beck (hipotensiune, venele jugulare destinse și zgomote cardiace asurzite) și pulsul paradoxal nu sunt indicatori de încredere ai tamponadei acute. Ecografia realizată în camera de gardă utilizând o fereastră subxifoidiană sau parasternală este extrem de utilă dacă semnele sunt clar pozitive (Fig. 6-5), dar semnele echivoce sunt obișnuite. Precoce în evoluția tamponadei presiunea sanguină și debitul cardiac se îmbunătățesc tranzitor prin administrarea de lichide, ceea ce poate determina chirurgul să pună sub semnul întrebării diagnosticul – sau poate liniști chirurgul dându-i un fals sentiment de securitate.

După ce s-a stabilit diagnosticul de tamponadă cardiacă va fi realizată pericardocenteza (Fig. 6-6). Evacuarea a 15-25 ml de sânge poate îmbunătăți spectaculos profilul hemodinamic al pacientului. Pericardiocenteza va fi realizată chiar dacă pacientul se stabilizează prin încărcarea volemică, deoarece ischemia miocardică subclinică poate determina aritmii letale subite, iar pacienții cu tamponadă se pot decompensa în mod imprevizibil. În timp ce este realizată pericardocenteza vor fi făcute pregătiri pentru transportul de

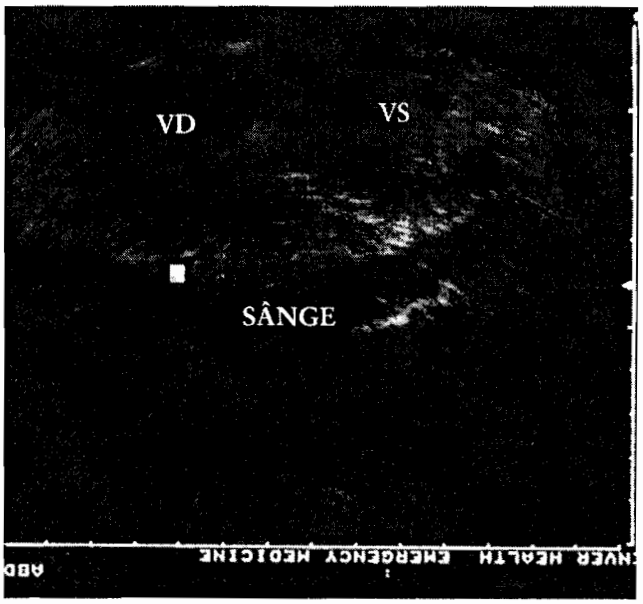


Fig. 6-5. Ecografia pericardică subxifoidiană dezvăluie o tamponadă cardiacă mare.

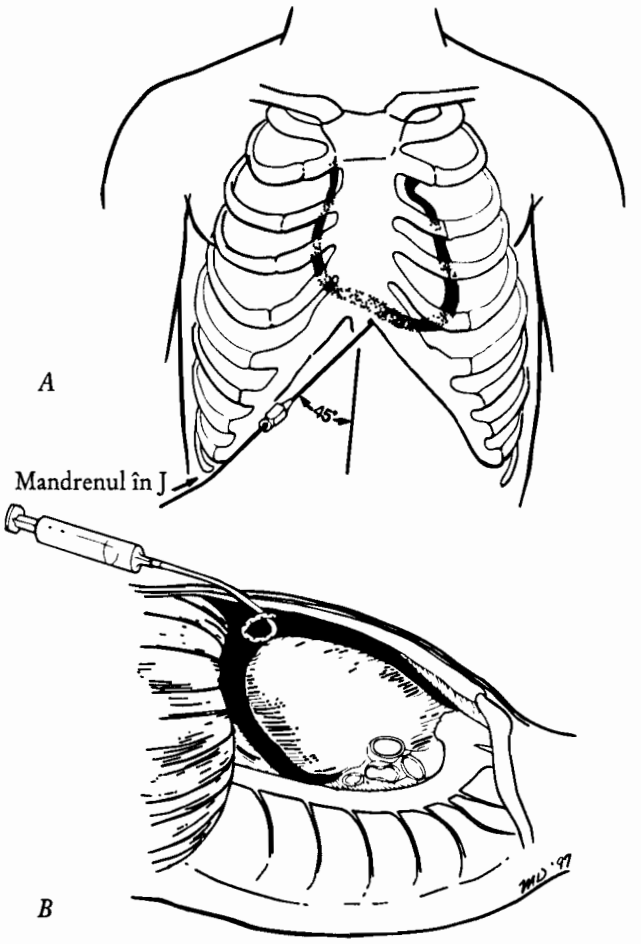


Fig. 6-6. Pericardiocenteza este indicată pacienților cu semne de tamponadă cardiacă. *A.* Sunt disponibile truse care utilizează tehnica Seldinger. *B.* După poziționarea mandrenului în J este plasat un cateter în coadă de purcel, cu orificii multiple. Sângele poate fi aspirat în mod repetat până când pacientul este operat.

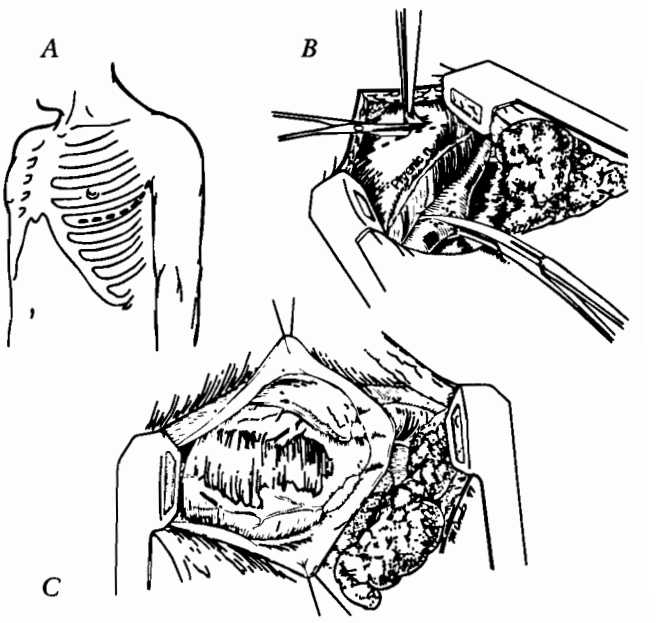


Fig. 6-7. *A.* Toracotomiile în departamentul de urgență sunt realizate prin spațiul intercostal 4 sau 5 utilizând abordul anterolateral. *B.* Dacă toracotomia este realizată pentru o leziune abdominală este prinsă aorta toracică descendentă. Dacă presiunea sanghină crește peste 70 mmHg pacientul este transportat către sala de operație pentru laparatomie. Pentru pacienții la care presiunea sanghină nu atinge 70 mmHg tratamentul ulterior este inutil. Dacă toracotomia este realizată pentru o leziune cardiacă, pericardul este deschis longitudinal și anterior de nervul frenic. *C.* Cordul poate fi apoi rotat în afara pericardului pentru cardiorafie.

urgență către sala de operație. Pericardocenteza de urgență are succes în decomprimarea tamponadei în aproximativ 80% din cazuri; majoritatea eșecurilor sunt rezultatul sângelui coagulat în pericard. Dacă pericardocenteza nu reușește și pacientul rămâne cu hipotensiune severă (presiune sanguină sistolică < 70 mmHg) sau prezintă alte semne de instabilitate

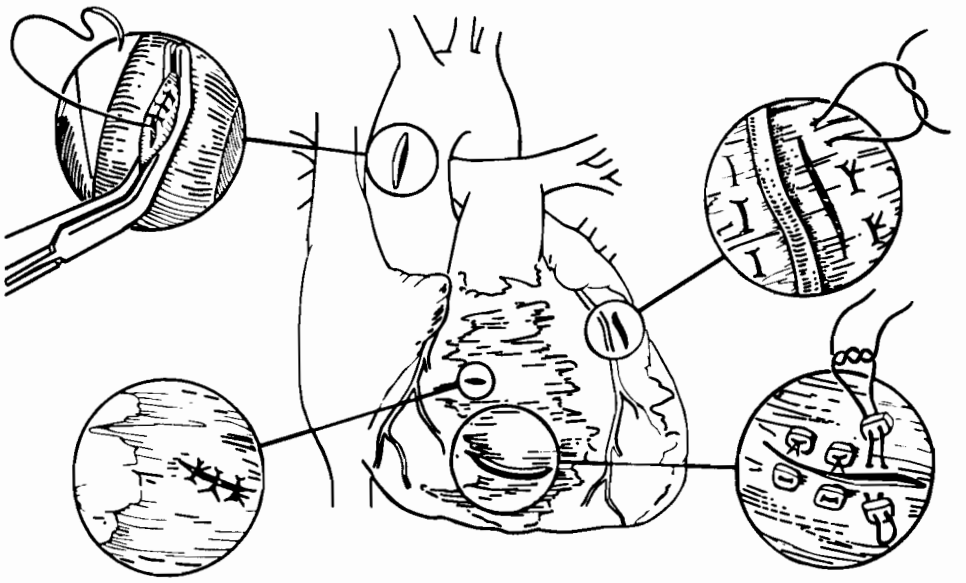


Fig. 6-8. O varietate de tehnici pot fi necesare pentru repararea leziunilor cardiace. Plăgile din vecinătatea arterelor coronare trebuie reparate cu suturi tip saltea (în U) orizontale plasate sub arteră pentru a evita infarctizările distal de locul reparat. Suturile prin intermediul unor tampoane pot fi necesare pentru a împiedica firele de sutură să iasă din miocard, în special la nivelul ventriculului drept.

hemodinamică, va fi realizată toracotomia în camera de gardă (Fig. 6-7). Aceasta este cel mai bine realizată utilizând o toracotomie anterolaterală stângă și o pericardiotomie longitudinală anterior de nervul frenic, urmată de evacuarea sacului pericardic și control temporar al leziunii cardiace. Pacientul este apoi transportat către sala de operație pentru repararea definitivă (Fig. 6-8).

Contuzia miocardică prin impact miocardic direct se produce la aproximativ o treime din pacienții ce suferă traumatism toracic închis. Criteriile de diagnostic pentru contuzia miocardică includ anomalii electrocardiografice specifice, adică, aritmii ventriculare, fibrilație atrială, bradicardie sinusală și bloc de ramură. Tahicardia sinusală tranzitorie nu indică contuzia. Determinările seriate ale enzimelor cardiace (fracția CPK-MB) sunt lipsite de sensibilitate și nu prezic complicațiile în aceste condiții; ele nu sunt recomandate. Deși diagnosticul este frecvent, complicațiile acute amenințătoare de viață ale aritmiilor ventriculare și ale insuficienței de pompă cardiacă apar la mai puțin de 5% și respectiv mai puțin de 1% din pacienții ce suferă traumatism toracic major închis. Aritmiile sunt tratate prin supresie farmacologică. Tratamentul șocului cardiogen produs prin insuficiența de pompă cardiacă include plasarea precoce a unui cateter Swan-Ganz în artera pulmonară pentru a optimiza administrarea lichidelor, suport inotrop și ecocardiografie de urgență pentru a exclude ruptura septului sau a peretelui liber, ruptura valvelor sau tamponada cardiacă. Pacienții cu șoc cardiogen refractar ar putea necesita plasarea unui balon intraaortic de contrapulsație, pentru a scădea travaliul miocardic și a crește perfuzia coronariană.

Infarctul miocardic acut este el însuși frecvent cauza accidentelor rutiere sau a altor traumatisme la pacienții mai în vârstă. Deși terapia inițială ideală constă în a asigura tratamentul optim pentru infarctul în evoluție, deciziile privind tratamentul litic și angioplastia de urgență trebuie individualizate în funcție de celelalte leziuni ale pacientului.

Embolia aeriană este o complicație letală frecvent omisă a leziunii pulmonare. Ea se produce atunci când aerul dintr-o bronhie lezată intră într-o venă pulmonară lezată adiacentă și revine către cordul stâng. Acumularea aerului în ventriculul stâng împiedică umplerea diastolică și în timpul sistolei aerul este pompat în arterele coronare, perturbând perfuzia coronariană. Scenariul tipic constă într-un pacient cu o leziune toracică penetrantă care pare stabil hemodinamic, dar brusc intră în stop cardiac după ce a fost intubat sau plasat pe ventilație cu presiune pozitivă. De asemenea, embolii aerieni au fost descriși în asociere cu traumatismul toracic închis și pot să se producă în orice moment atunci când este manipulată o leziune venoasă pulmonară. Pacientul va fi plasat în poziție Trendelenburg pentru a reține aerul în vârful ventriculului stâng. Toracotomia de urgență este urmată de clamparea transversală a hilului pulmonar de partea lezată pentru a preveni introducerea suplimentară de aer. Aerul este aspirat din vârful ventriculului stâng cu un ac de 18 gauge și o seringă de 50 ml. Masajul energic pe cord deschis este utilizat pentru a forța ieșirea bulele de aer din arterele coronare. De asemenea, cel mai înalt punct al rădăcinii aortei este aspirat pentru a preveni intrarea aerului în arterele coronare sau embolizarea cerebrală. Pacientul va fi menținut în poziție Trendelenburg și cu hilul clampat până când este controlată leziunea venoasă pulmonară.

O stare de hipotensiune persistentă și vene jugulare colabate determinată de hemoragia necontrolată este asociată cu o mortalitate mare. Căutarea rapidă a sursei sau surselor de hemoragie, inclusiv inspecția vizuală cunoscând mecanismul leziunii, ecografia abdominală, radiografia toracică anteroposterioară și pelvină, indică de obicei regiunile organismului responsabile de hemoragie. Vor fi administrate eritrocite de grup 0 (0 negativ pentru femeile la vârsta procreației) sau eritrocite izogrup, iar pacientul va fi dus direct spre sala de operație pentru explorare. Pentru pacienții cu o presiune sanguină sistolică în mod persistent mai mică de 70 mmHg, în pofida administrării de cristaloide și sânge, va fi luată în considerare toracotomia în camera de gardă. Cea mai clară indicație pentru această intervenție este traumatismul toracic deschis, iar supraviețuirea este raportată la 30%. Un număr mic de pacienți cu plăgi abdominale supraviețuiesc, dar rolul toracotomiei în camera de gardă în contuzia abdominală este controversat. Obiectivul toracotomiei efectuate în camera de gardă pentru leziunile toracice constă în controlul hemoragiei; pentru leziunile abdominale obiectivul constă în susținerea circulației centrale și limitarea hemoragiei abdominale prin clamparea aortei toracice descendente. Va fi făcut orice efort pentru a muta în 30 de minute locul de clampare al aortei sub nivelul arterelor renale. Perioade de timp mai lungi de clampare proximal de viscerele abdominale sunt rareori asociate cu supraviețuirea. Decizia de a realiza o toracotomie în camera de gardă poate fi asistată de utilizarea algoritmului din Fig. 6-9.

Responsivi tranzitor. Pacienții hipotensivi care răspund tranzitor la administrarea de lichide prezintă de obicei un grad de hemoragie activă. Cei cu leziuni penetrante vor fi duși în sala de operație pentru explorare. Cei cu leziuni nepenetrante multiple constituie o dilemă diagnostică și terapeutică. Acești pacienți necesită deseori evaluare sofisticată, precum tomografie computerizată (CT) și angiografie. Cele mai mari pericole există în timpul acestor evaluări diagnostice și a transportului necesar, deoarece monitorizarea este compromisă și mediul nu este optim pentru a face față unor probleme acute. Chirurgul trebuie să însoțească pacientul și să fie pregătit să întrerupă examinarea dacă reapare hipotensiunea. Dacă aceasta se întâmplă, pacientul va primi masă eritrocitară izogrup și va fi transportat imediat în sala de operație pentru a localiza hemoragia. O sală de operație va fi imediat disponibilă atunci când acești pacienți sosesc în camera de gardă.

Reechilibrarea volemică tradițională (descrisă mai sus) a pacienților care suferă traumatisme deschise ale trunchiului a fost pusă sub semnul îndoielii. S-a presupus că orice hipotensiune este periculoasă și trebuie tratată, de preferat cu sânge sau cristaloide, dar unii au obiectat susținând că mecanismele hemostazei controlează frecvent hemoragia în stadiul inițial, iar creșterea presiunii venoase și ulterior arteriale prin reechilibrare lichidiană poate afecta hemostaza precară. În plus, hemoragia activă se amplifică pe măsură ce presiunea venoasă și arterială cresc. Studiile de laborator susțin aceste concepte. Într-un studiu randomizat prospectiv al pacienților hipotensivi care au suferit traumatisme deschise ale trunchiului și au necesitat tratament chirurgical, până la începerea operației jumătate din pacienți au primit reechilibrare volemică, iar celeilalte jumătăți nu i s-au administrat lichide, dar nu a existat nici un avantaj din punct de vedere al supraviețuirii la cei reechilibrați în mod tradițional. Analiza pe subgrupe a sugerat că prezența tamponadei cardiace a indus o limitare a supraviețuirii. Pacienții cu hipotensiune profundă (presiune sanguină sistolică < 70 mmHg) prezintă risc de moarte subită. Hipotensiunea controlată reprezintă un compromis optim.

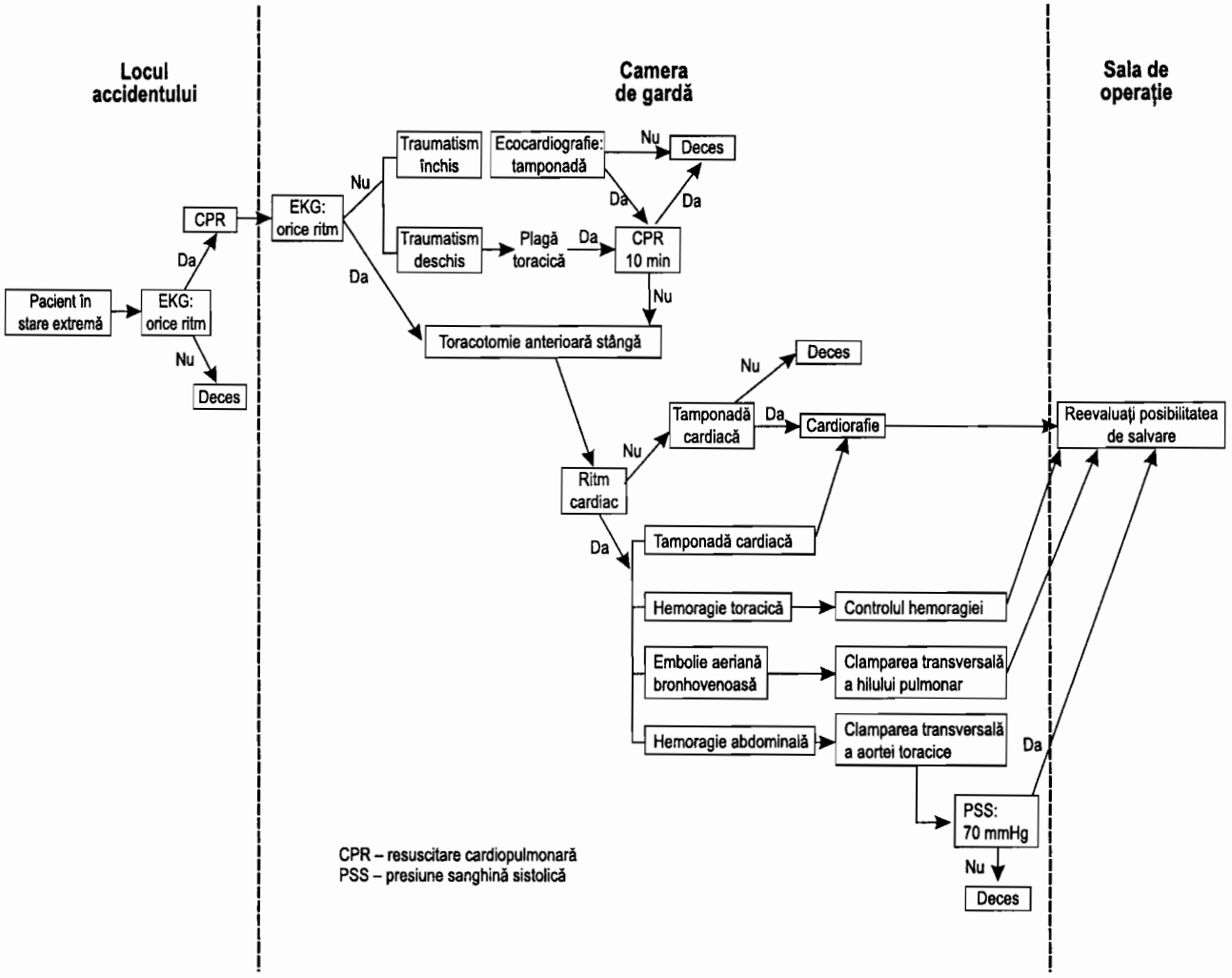


Fig. 6-9. Algoritmul pentru realizarea toracotomiei în camera de gardă.

Evaluarea secundară

După ce condițiile care constituie o amenințare imediată pentru viață au fost rezolvate sau excluse, pacientul este examinat în mod sistematic pentru a identifica leziunile ocultе. O atenție specială ar trebui acordată regiunii dorsale a pacientului, axilelor și perineului, deoarece leziunile din aceste arii sunt ușor de omis. Pacienților li se va practica tușeu rectal digital pentru a evalua tonusul sfincterian și pentru a căuta prezența sângelui, perforației sau a unei prostate ascensionate. Va fi introdusă o sondă Foley pentru a decomprima vezica urinară, a obține o probă de urină și a monitoriza debitul urinar. Pacienților stabili cu risc de leziune uretrală li se va efectua o uretrografie înainte de sondare. Semnele de leziune uretrală includ sânge la nivelul meatului, hematom perineal sau scrotal sau o prostată ascensionată. În cazul șocului hipovolemic persistent va fi realizată o încercare inițială de sondaj Foley; dacă aceasta nu reușește va fi plasată o cistostomă suprapubiană percutanată. Va fi introdusă o sondă nazogastrică pentru a scădea riscul de aspirație gastrică și a permite inspectarea conținutului pentru a căuta sânge ce sugerează leziune gastroduodenală ocultă.

Radiografii selective sunt obținute precoce în cursul evaluării în camera de gardă. Pentru pacienții cu traumatism închis sever vor fi obținute cât mai curând posibil radiografii antero-posterioare toracice și pelvine. Pentru pacienții cu plăgi prin împușcare la nivelul trunchiului sunt justificate radiografii postero-anterioare și laterale ale toracelui și abdomenului. Este util să marcăm situsurile de intrare și ieșire ale plăgilor penetrante cu cleme metalice sau agrafe astfel încât să poată fi estimată traiectoria proiectilului sau a lamei.

Mulți pacienți traumatizați nu pot furniza informații specifice despre natura mecanismului lor de lezare. Personalul medical de urgență și polițiștii sunt antrenați pentru a evalua scena accidentului și ei vor fi interogați. Pentru accidentele rutiere se vor stabili viteza în momentul accidentului, unghiul de impact (dacă există), utilizarea centurilor de siguranță, desfășurarea airbag-ului, starea volanului și a parbrizului, forța impactului, dacă pacientul a fost ejectat din automobil, și dacă a existat vreun decedat la locul accidentului. De asemenea, este importantă starea fiziologică a pacientului la locul accidentului. Semnele vitale și statusul mental constatate în camera de gardă pot fi comparate cu cele de la locul accidentului; ameliorarea sau agravarea furnizează informații prognostice foarte importante.

Mecanismele și tipurile de leziuni

Evaluarea și luarea deciziilor sunt mult mai dificile în traumatismele închise decât în traumatismele deschise. Mai multă energie este transferată asupra unei suprafețe mai largi în timpul unui traumatism închis decât în cazul unei plăgi prin împușcare sau a unei plăgi prin înjunghiere. Ca urmare,

traumatismul închis este asociat cu leziuni multiple, larg distribuite, în timp ce în traumatismele deschise leziunea este localizată la nivelul traiectului glonțului sau cuțitului în plăgile penetrante. Pacienții care au suferit un traumatism închis sunt separați în categorii în funcție de riscul lor de leziuni multiple, transferul înalt sau scăzut de energie. Leziunile care implică transferul înalt de energie includ accidentele automobil-pieton, accidentele rutiere în care accelerația mașinii depășește 20 de mile pe oră sau în care pacientul a fost ejectat, accidentele de motocicletă și căderile de la înălțimi mai mari de 20 de picioare. Cei mai mari factori de risc ce reflectă amploarea agresiunii produse la locul accidentului și asociată cu leziuni amenințătoare de viață sunt decesul unui alt ocupant al vehiculului și un timp de decarcerare mai mare de 20 minute.

Pacienții care au suferit traumatism cu transfer înalt de energie prezintă anumite tipuri de leziuni legate de mecanism, de exemplu, atunci când conducătorii auto fără centură de siguranță suferă impacturi frontale, capul se izbește de parbriz, toracele și abdomenul superior se lovesc de volan, iar picioarele sau genunchii vin în contact cu tabloul de bord. Leziunile rezultate includ frecvent fracturi faciale, fracturi ale coloanei cervicale, dilacerări ale aortei toracice, contuzie miocardică, leziuni splenice și hepatice și fracturi ale centurii pelvine și ale extremităților inferioare. Descoperirea uneia din aceste leziuni va impune o căutare a celorlalte.

Traumatismele cu transfer scăzut de energie, ca de exemplu lovirea cu o bâtă sau căderea de pe bicicletă, nu determină de obicei leziuni larg distribuite, dar pot totuși să se producă dilacerări posibil letale ale organelor interne, deoarece transferul net de energie către acea localizare poate fi substanțial.

Leziunile penetrante sunt clasificate în funcție de agentul vulnerant în plăgi prin înjunghiere, plăgi prin împușcare cu proiectile nefragmentabile sau fragmentabile. Plăgile prin împușcare cu proiectile nefragmentabile sunt subîmpărțite la rândul lor în leziuni prin viteză mare și mică, deoarece viteza glontelui este mult mai importantă decât greutatea lui în determinarea energiei cinetice. Experiența din centrele urbane de traumatologie indică faptul că plăgile prin împușcare cu proiectile nefragmentabile cu viteză mare (viteza glontelui mai mare de 2000 picioare/sec) sunt rare în rândul civililor. Leziunile prin împușcare cu proiectile fragmentabile sunt împărțite în plăgi produse de aproape (< 7 metri) și de la distanță. Plăgile prin împușcare cu proiectile fragmentabile produse de aproape sunt comparabile cu plăgile produse de un proiectil unic cu viteză mare, deoarece întreaga energie a sarcinii este furnizată unei suprafețe mici, adesea cu rezultate devastatoare. Plăgile prin împușcare cu proiectile fragmentabile produse de la distanță determină o arie largă de răspândire a fragmentelor în care multe alice nu nimeresc victima, iar cele care o fac sunt dispersate și cu energie comparativ joasă.

Evaluarea regională și teste diagnostice speciale

Studiile diagnostice adiționale sunt deseori indicate pe baza mecanismului leziunii, localizării leziunilor, screening-ului radiologic și stării generale a pacientului. Pacientul este supus unui risc constant atunci când i se aplică testele diagnostice speciale. Chirurgul va fi prezent și va fi pregătit să modifice planurile de acțiune după cum o cer circumstanțele. Statusul hemodinamic, respirator și mental determină cea mai adecvată linie de conduită.

Capul. Un scor bazat pe Glasgow Coma Scale (GCS) va fi determinat pentru toți pacienții lezați (Tabelul 6-2). El este calculat prin însumarea scorurilor pentru cel mai bun răspuns motor, cel mai bun răspuns verbal și deschiderea ochilor. Scorurile variază de la 3 (cel mai mic) la 15 (normal). Scoruri de 13-15 indică leziune craniană ușoară, 9-12, leziune moderată, și mai mic de 9, o leziune severă. GCS este util pentru triaj și prognostic.

Examinarea capului se va concentra asupra leziunilor neurologice ce pot fi tratate. Prezența semnelor de lateralizare este importantă, de exemplu o pupilă dilatată unilateral, areactivă la lumină, mișcarea asimetrică a extremităților fie spontan fie ca răspuns la stimuli nocivi, sau un reflex Babinski unilateral sugerează o leziune ocupatoare de spațiu, intracraniană tratabilă sau leziuni structurale majore. Sindroamele de tip accident vascular cerebral vor impune căutarea disecției de carotidă sau trombozei utilizând scannare duplex sau angiografie. Otoreea, rinoreea, „ochii de racoon" și semnul Battle (echimoză retroauriculară) pot fi observate în cazul fracturilor de bază de craniu. Deși nu necesită neapărat tratament, aceste fracturi prezintă un risc crescut de meningită în perioada postinjurie. Capul și fața vor fi sistematic palpate pentru a căuta fracturi. Pacienților cu o leziune craniană închisă semnificativă (GCS mai mic de 14) li se va face un examen CT. Pentru leziunile penetrante vor fi obținute, de asemenea, radiografii simple de craniu, deoarece ele pot furniza informații pe care CT-ul nu le dezvăluie.

Leziunile patologice cerebrale prin traumatism închis includ hematoame, contuzii, hemoragie în spațiile ventricular și subarahnoidian și leziune axonală difuză (DAI). Hematoamele sunt la rândul lor clasificate în funcție de localizare. Hematoamele epidurale se produc atunci când sângele se acumulează între craniu și dură și sunt determinate de lezarea arterei meningiale medii sau a altor artere mici din acel spațiu potențial de către o fractură de craniu (Fig. 6-10). Hematoamele subdurale se produc între dură și cortexul cerebral și sunt determinate prin lezare venoasă sau dilacerarea parenchimului cerebral (Fig. 6-11). Datorită leziunii cerebrale subiacente prognosticul este mult mai grav în cazul hematoamelor subdurale. Hematoamele intraparenchimatoase și contuziile pot apare oriunde în creier. Hemoragia se poate produce în ventriculi, și deși nu este de obicei masivă, acest sânge poate determina hidrocefalie postinjurie. Hemoragia difuză în spațiul subarahnoidian poate produce vasospasm și poate reduce fluxul sanguin cerebral. DAI este determinată de decelerarea cu viteză mare și reprezintă lezare axonală directă. Pe CT poate fi observată o ștergere a interfeței dintre substanța albă/cenușie, cu hemoragii punctiforme, multiple, mici. Deși prognosticul este dificil de prezis, semnele precoce ale DAI pe CT sunt asociate cu un rezultat prost. Rezonanța magnetică nucleară (MRI) poate identifica deseori DAI cu precizie mai mare decât CT-ul.

Leziunile penetrante semnificative sunt produse de obicei de către gloanțe trase cu pistolul, dar un arsenal de alte arme sau instrumente poate leza substanța cerebrală prin orbită sau prin regiunea temporală subțire a craniului. Deși diagnosticul este de obicei evident, în unele situații plăgile de la nivelul canalului auditiv, cavității bucale și nasului pot fi insesizabile. Prognosticul este variabil, dar majoritatea plăgilor supratentoriale care lezează ambele emisfere sunt fatale.

Regiunea cervicală. În evaluarea regiunii cervicale a victimei unui traumatism închis, atenția va fi concentrată asupra

Tabelul 6-2
Glasgow Coma Scale*

		Adulți	*Sugari/Copii*
Deschiderea ochilor	4	spontan	spontan
	3	la comandă verbală	la comandă verbală
	2	la durere	la durere
	1	nu	nu
Verbal	5	orientat	alert, vocalizare normală
	4	confuz	plânge, dar poate fi liniștit
	3	cuvinte inadecvate	în mod persistent iritabil
	2	cuvinte neinteligibile	agitat, neliniștit, geme
	1	nu	nu
Răspuns motor	6	execută comenzi	spontan, intenționat
	5	localizează durerea	localizează durerea
	4	retrage	retrage
	3	flexie anormală	flexie anormală
	2	extensie anormală	extensie anormală
	1	nu	nu

* Scorul este calculat prin însumarea scorurilor celui mai bun răspuns motor, celui mai bun răspuns verbal și deschiderea ochilor. Scorurile variază de la 3 (cel mai mic) la 15 (normal).

semnelor și simptomelor unei leziuni oculte a coloanei cervicale. Datorită consecințelor devastatoare ale cvadriplegiei toți pacienții vor fi presupuși a prezenta leziuni ale coloanei cervicale până la proba contrarie. Prezența durerii sau sensibilității pe linia mediană posterioară va impune o evaluare radiologică completă. Nu există nici un test perfect pentru a detecta toate leziunile. O serie de imagini ale coloanei cervicale, inclusiv imaginea laterală cu vizualizarea C7-T1, imaginea antero-posterioară și imaginea odontoidiană transorală, este suficientă pentru a detecta majoritatea fracturilor și subluxațiilor semnificative. Dacă durerea sau sensibilitatea persistă în pofida unui aspect normal pe radiografiile simple va fi realizat un CT. CT-ul identifică majoritatea fracturilor, dar poate omite unele subluxații. O combinație între o radiografie simplă și imaginea CT poate identifica teoretic toate leziunile. O excepție de la aceasta o constituie leziunea ligamentară pură. Aceste leziuni rare și periculoase pot să nu fie vizibile cu ajutorul tehnicilor imagistice

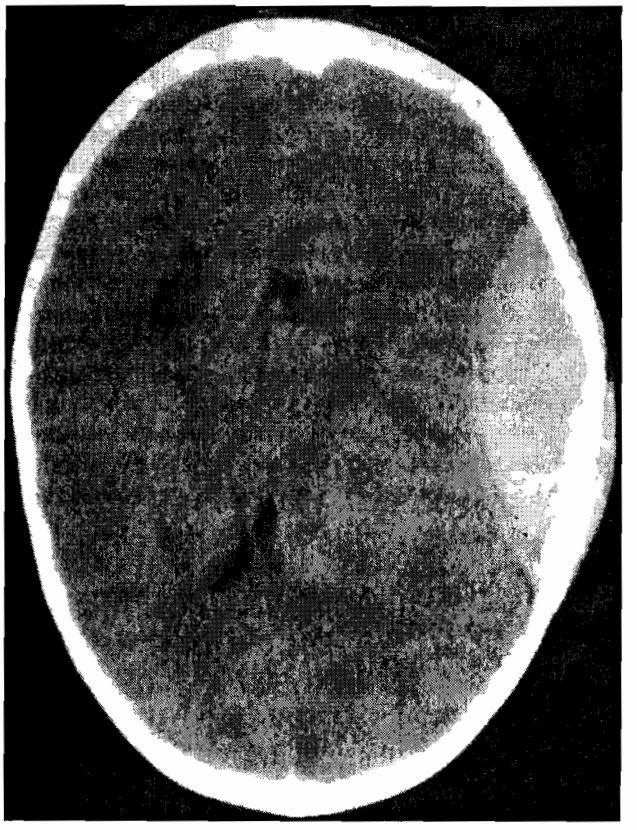


Fig. 6-10. Hematom epidural mare cu deplasarea liniei mediane. Aceasta constituie o indicație evidentă pentru decompresia chirurgicală.

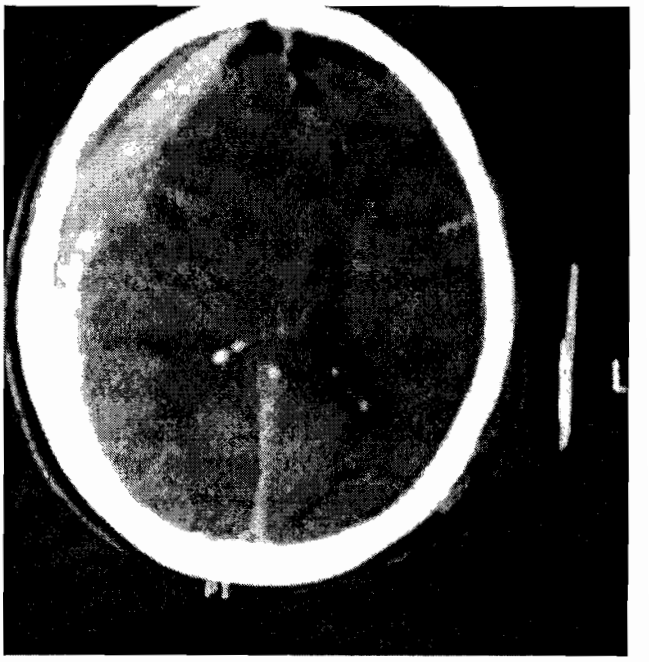
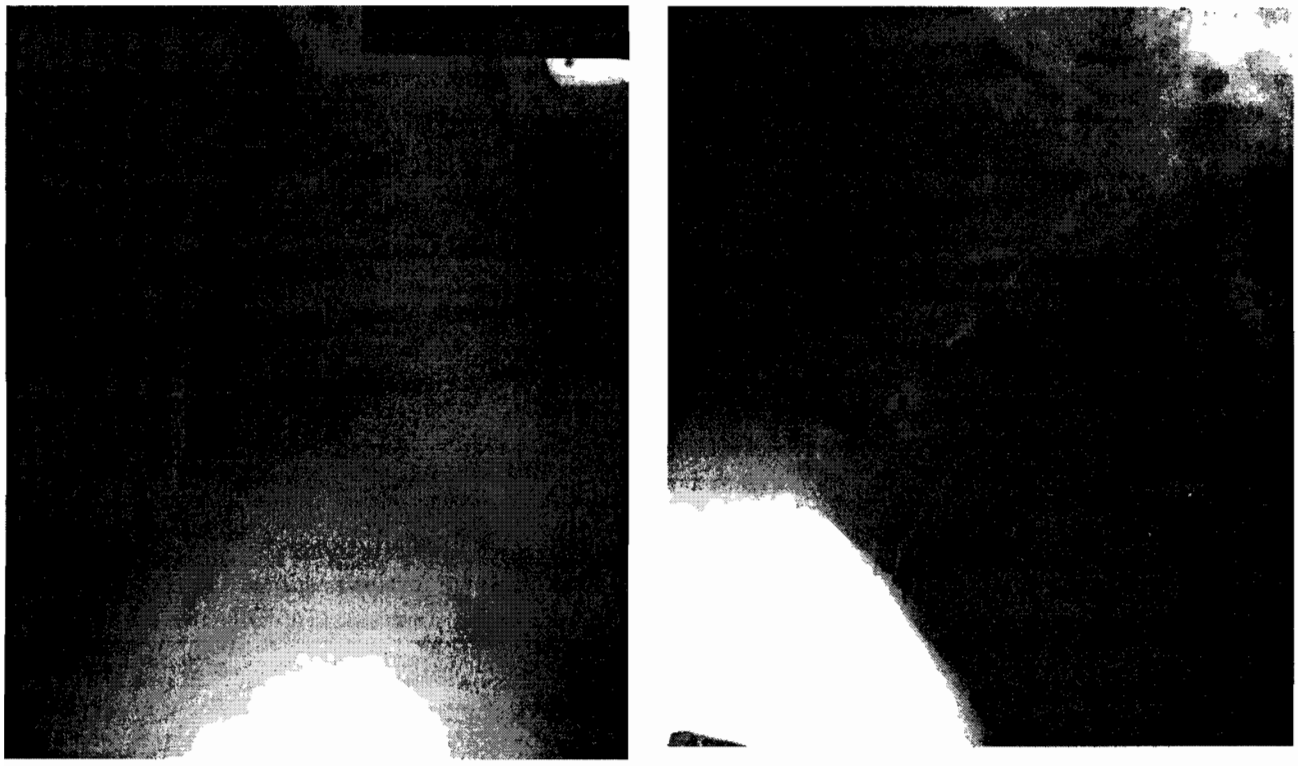


Fig. 6-11. Hematom subdural. În plus există aer în spațiul subarahnoidian și ventriculi. Comparând complexitatea patologiei din această figură cu cea din Fig.6-10, devine evident de ce luarea unei decizii este mai complexă în cazul hematoamelor subdurale, iar rezultatele sunt mai puțin previzibile.



A *B*

Fig. 6-12. Acest pacient a fost lovit de un autovehicul. El se plânge de durere persistentă la nivelul regiunii cervicale în pofida radiografiilor de screening normale. Au fost cerute radiografiile în flexie și extensie, dar ele au fost realizate de către un individ neexperimentat. *A.* Filmul în extensie a fost normal. *B.* Pacientul a devenit în mod acut și permanent cvadriplegic, atunci când examinatorul a realizat flexia activă. În pofida angulării capului și a regiunii cervicale superioare, radiografia a fost realizată în poziție verticală.

standard. Pot fi realizate imagini în flexie și extensie și ele pot dezvălui deschiderea spațiului intervertebral. Acest lucru poate fi realizat numai în prezența unui chirurg experimentat; pacienții cu leziuni au devenit permanent cvadriplegici atunci când flexia și extensia au fost realizate de indivizi neexperimentați (Fig. 6-12). O metodă mai sigură poate fi aceea de a instrui pacientul să-și miște cu atenție capul fără asistență din partea chirurgului; pacienții își vor limita mișcarea până în punctul în care s-ar putea produce o lezare a măduvei spinării.

Leziunile măduvei spinării pot fi complete sau parțiale. Leziunile complete determină cvadriplegie sau paraplegie permanentă, în funcție de nivelul leziunii. Acești pacienți prezintă o pierdere completă a funcției motorii și sensibilității cu două sau mai multe nivele mai jos de leziunea osoasă. Pacienții cu leziune înaltă a măduvei spinale prezintă risc de șoc spinal prin secționarea fiziologică a fibrelor simpatice. Recuperarea neurologică semnificativă este rară. Există câteva sindroame de leziune medulară parțială sau incompletă. Sindromul medular central apare de obicei la persoanele vârstnice care suferă leziuni de hiperextensie. Funcția motorie, sensibilitatea dureroasă și termică sunt conservate la nivelul extremităților inferioare, dar diminuate la nivelul extremităților superioare. Se produce de obicei o oarecare recuperare funcțională, dar rareori există o revenire la normal. Sindromul medular anterior este caracterizat prin funcție motorie și sensibilitate dureroasă și termică diminuate mai jos de nivelul leziunii. Sensibilitatea proprioceptivă, vibratorie și tactilă grosieră sunt menținute. Prognosticul recuperării este prost. Sindromul Brown-Séquard este, de obicei, rezultatul unei leziuni penetrante în care jumătatea dreaptă sau stângă a măduvei spinării este secționată transversal. Această leziune rară este caracterizată prin pierderea

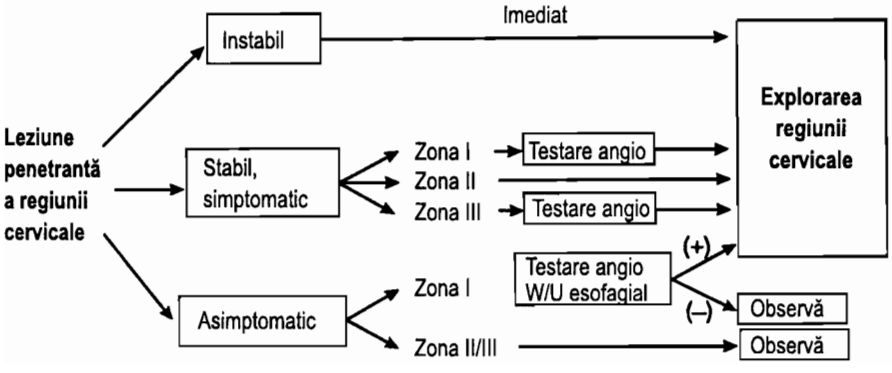


Fig. 6-13. Algoritmul tratamentului selectiv al leziunilor penetrante ale regiunii cervicale.

ipsilaterală a funcției motorii, sensibilității proprioceptive și vibratorii; sensibilitatea dureroasă și termică sunt pierdute de partea contralaterală.

Leziunile penetrante ale regiunii cervicale anterioare care lezează platisma sunt considerate semnificative datorită densității structurilor critice în această regiune. Explorarea obligatorie poate fi adecvată în unele situații, dar pacienții sunt în prezent tratați selectiv în majoritatea centrelor (Fig. 6-13). Tratamentul selectiv se bazează pe împărțirea regiunii cervicale în 3 zone (Fig. 6-14). Zona I se află între clavicule și cartilajul cricoid și este, de asemenea, cunoscută ca apertura toracică. Zona II se află între cartilajul cricoid și unghiul mandibulei, iar zona III se află deasupra unghiului mandibulei. Evaluarea și tratamentul leziunilor viscerale și vasculare din zona I (apertura toracică) sunt complicate datorită coastelor supraiacente, sternului și claviculei. Deoarece realizarea inciziei chirurgicale poate depinde de structurile lezate, este de dorit un diagnostic preoperator precis. Pentru pacienții cu leziuni în zona I se vor practica angiografie a vaselor mari, esofagografie cu substanță de contrast solubilă urmată de esofagografie cu bariu, esofagoscopie și bronhoscopie. Pacienților instabili hemodinamic nu li se aplică această evaluare extinsă, ci vor fi duși direct spre sala de operație.

Pacienții cu leziuni în zona II sunt cel mai ușor de evaluat. Pacienții instabili sau cei cu semne de compromitere a căilor aeriene, hematom în expansiune, sau hemoragie externă semnificativă (inclusiv hemoragie în cavitatea bucală) vor fi explorați prompt. Pacienții stabili fără aceste semne pot fi evaluați selectiv. La pacienții stabili plăgile penetrante ale regiunii cervicale vor fi explorate local, pentru a determina profunzimea penetrării. Plăgile care nu penetrează platisma sunt nesemnificative și vor fi închise; acești pacienți pot fi externați. Majoritatea restului plăgilor penetrante în zona II sunt observate timp de 12 h. Pacienții cu plăgi prin împușcare cu proiectile nefragmentabile, transcervicale dreapta-stânga pot necesita studii diagnostice. Ar putea fi necesare angiografia carotidiană și vertebrală, laringoscopia directă, traheoscopia, esofagoscopia și esofagograma, în funcție de traiectoria glontelui.

Pacienții cu leziuni penetrante în zona III necesită angiografie carotidiană și vertebrală, dacă există semne de hemoragie arterială. Aceasta este importantă din 3 motive: (1) expunerea arterelor carotidă internă distală și vertebrală este dificilă; (2) poate fi necesară ligaturarea arterei carotide interne, o manevră asociată cu un risc mare de accident vascular cerebral; și (3) hemoragia activă din arterele carotidă externă și vertebrală poate fi controlată prin embolizare selectivă. Leziunile asociate ale faringelui sunt neesențiale și nu necesită evaluare specială.

Toracele. Traumatismele toracice închise pot implica peretele toracic, coloana vertebrală toracică, cordul, plămânii, aorta toracică și vasele mari, precum și esofagul. Majoritatea acestor leziuni pot fi evaluate prin examen fizic și radiografie toracică. Pacienților cu pierderi aeriene mari după toracostomia cu plasarea unui dren și celor ce sunt dificil de ventilat li se va efectua o bronhoscopie fibrooptică pentru a căuta fisuri bronșice sau corpi străini.

În traumatologie cea mai periculoasă leziune ocultă este o ruptură a aortei toracice descendente. Lărgirea mediastinului pe radiografia toracică antero-posterioară sugerează ferm această leziune. Lărgirea este determinată de formarea unui hematom în jurul aortei lezate, care este temporar limitat de pleura mediastinală. Fracturile coastelor posterioare și dilacerarea vaselor mici poate, de asemenea, produce hematoame similare. Dacă hematomul se rupe în torace în cazul unei leziuni aortice, pacientul se exsanghinează în câteva secunde. Alte semne sugestive pentru o ruptură a aortei sunt notate în Tabelul 6-3. Această leziune poate fi prezentă în cazul unei radiografii toracice în întregime normale, deși incidența este de aproximativ 2%. Datorită consecințelor cumplite ale omiterii diagnosticului, CT-ul și angiografia sunt frecvent realizate după anumite tipuri de leziune. Rupturile aortei se produc atunci când în torace sunt

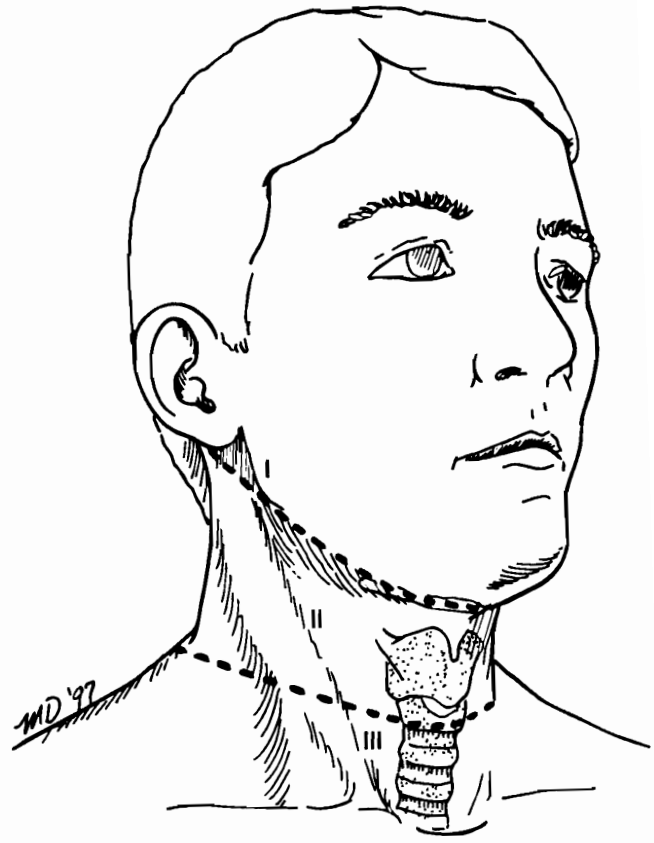


Fig. 6-14. În scopul evaluării leziunilor penetrante, regiunea cervicală este împărțită în 3 zone. Zona I se află sub clavicule, și este cunoscută și sub denumirea de apertura toracică. Zona II este localizată între clavicule și osul hioid, iar zona III se află deasupra hioidului.

Tabelul 6-3

Semnele de pe radiografia toracică sugerează o ruptură a aortei*

1. Lărgirea mediastinului
2. Contur anormal al aortei
3. Deplasarea traheei
4. Deplasarea sondei nazogastrice
5. Dublarea conturului apical stâng
6. Îngroșare în bandă paravertebral stâng sau drept
7. Deprimarea bronhiei principale stângi
8. Obliterarea ferestrei aorticopulmonare
9. Hematom hilar pulmonar stâng

* Semnele sunt enumerate în ordinea descrescătoare a sensibilității.

create forțe de forfecare. Acestea se observă cel mai frecvent în accidentele rutiere cu impact frontal sau lateral, în care mecanismul este decelerarea cu transfer înalt de energie. Ele pot să se producă după o leziune prin ejecție sau cădere. Ruptura se produce, de obicei, chiar distal de artera subclavie stângă, unde aorta este fixată de ligamentul arterial (Fig. 6-15). În 2-5% din cazuri ruptura se produce la nivelul aortei ascendente, arcului transvers sau la nivelul diafragmului. CT-ul spiral, dinamic este un test screening excelent. Semnele pozitive constau într-un hematom în jurul aortei sau lezarea aortei. Acest test este foarte sensibil, dar specificitatea lui este necunoscută. Un mediastin în mod clar lărgit pe radiografia toracică sau anomalii pe CT constituie o indicație absolută pentru aortografia de urgență.

Traumatismul toracic deschis este considerabil mai ușor de evaluat. Examenul fizic, radiografiile toracice simple postero-anterioare și laterale cu marcaje metalice ale plăgilor de intrare și ieșire și determinarea PVC-ului dezvăluie marea majoritate a leziunilor. Leziunile esofagului și traheei sunt excepții. În funcție de traiectoria estimată a proiectilului sau a lamei, va fi realizată bronhoscopia pentru a evalua traheea. Esofagoscopia poate fi realizată pentru a evalua esofagul, dar leziunile au fost omise în cazul utilizării numai a acestei tehnici. De asemenea, la pacienții cu risc se va practica o esofagografie cu substanță de contrast solubilă. Dacă nu se observă nici o extravazare a substanței de contrast va fi realizată o esofagografie cu bariu pentru mai multe detalii. Neidentificarea leziunilor esofagiene existente conduce la mediastinită fulminantă, care este deseori fatală. Ca și în cazul regiunii cervicale, plăgile prin împușcare cu proiectile nefragmentabile, transmediastinale dreapta-stânga determină frecvent leziuni viscerale sau vasculare. Pacienții stabili vor fi atent evaluați pentru leziuni traheale și esofagiene. Uneori este indicată angiografia.

Fig. 6-15. Rupturile aortei toracice descendente pot fi subtile, chiar în cazul angiografiei. Deseori sunt necesare multiple imagini pentru a identifica leziunea. Săgeata indică pseudoanevrismul.

Abdomenul. Cu puține excepții nu este necesar să determinăm care organe intraabdominale sunt lezate, doar dacă este necesară o laparatomie exploratorie. Examenul fizic al abdomenului nu permite o determinare certă a leziunilor, dar majoritatea autorităților sunt de acord că prezența abdomenului acut sau distensiei abdominale mari la un pacient cu traumatism al trunchiului este o indicație pentru explorarea chirurgicală promptă. Totuși, pentru majoritatea pacienților care suferă o contuzie abdominală nu este clar dacă explorarea este necesară. Examenele seriate realizate de același chirurg pot detecta inflamația peritoneală precoce și necesitatea laparatomiei înainte să apară complicații severe infecțioase și hemoragice. Medicamentele, alcoolul sau leziunile capului sau ale măduvei spinării complică examenul fizic. De asemenea, laparatomia poate fi impracticabilă la pacienții care necesită anestezie generală pentru tratamentul altor leziuni. Acești pacienți necesită testare diagnostică suplimentară.

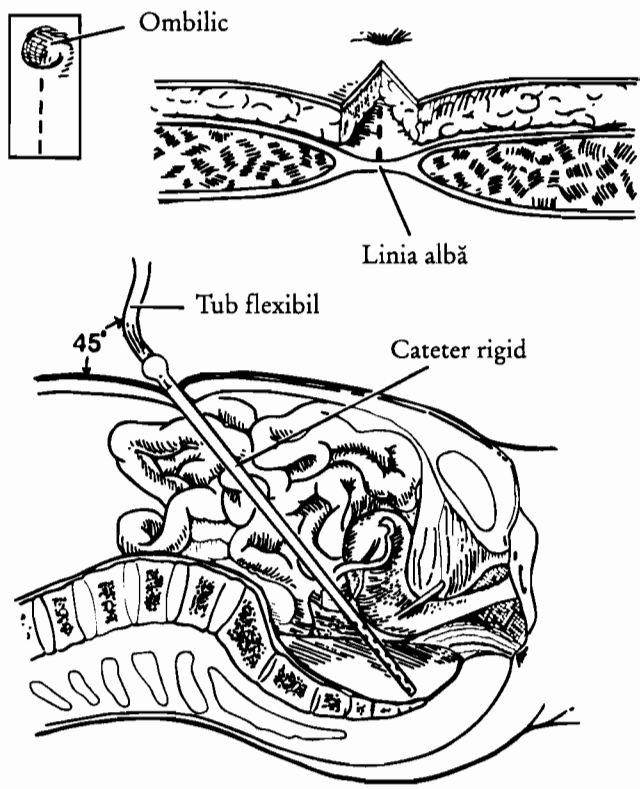


Fig. 6-16. Lavajul peritoneal diagnostic este realizat printr-o incizie subombilicală. Linia albă este incizată cu bisturiul. Cateterul perforează peritoneul cu ajutorul trocarului și este direcționat în pelvis.

Abordările terapeutice ale contuziilor și plăgilor abdominale diferă substanțial. O evaluare preoperatorie restrânsă este necesară pentru leziunile prin arme de foc, în care cavitatea peritoneală este penetrată, deoarece șansa leziunii interne este de peste 90%, iar laparatomia este obligatorie. Vor fi operate plăgile prin împușcare cu proiectile nefragmentabile ale trunchiului anterior între al 4-lea spațiu intercostal și simfiza pubiană, a căror traiectorie determinată prin radiografie sau plagă intrare/ieșire sugerează penetrare peritoneală. Plăgile prin împușcare cu proiectile nefragmentabile ale regiunii dorsale sau flancului sunt mai dificil de evaluat datorită grosimii mai mari a țesutului dintre tegument și organele abdominale. Dacă există vreun dubiu, atunci când profunzimea penetrării este incertă, este întotdeauna mai sigur să explorăm abdomenul decât să luăm o atitudine evazivă.

Spre deosebire de plăgile prin împușcare cu proiectile nefragmentabile, este mai puțin probabil ca plăgile prin

înjunghiere care penetrează cavitatea peritoneală să lezeze organele intraabdominale. Plăgile prin înjunghiere pe fața anterioară și laterală a trunchiului vor fi explorate sub anestezie locală în camera de gardă pentru a determina dacă peritoneul a fost penetrat. Leziunile care nu penetrează cavitatea peritoneală nu necesită evaluare suplimentară. Plăgile prin înjunghiere ale flancului și regiunii dorsale sunt mai dificil de evaluat. Unele autorități au recomandat o imagine CT cu triplu contrast pentru a detecta leziunile retroperitoneale oculte ale colonului, duodenului și tractului urinar. Deoarece CT-ul nu identifică întotdeauna leziunile intestinului, autorii au utilizat radiografii cu substanță de contrast hidrosolubilă ale colonului și duodenului urmate de bariu, dacă este necesar. Imaginile finale mai mari pot îmbunătăți sensibilitatea. Lavajul peritoneal diagnostic (DPL) rămâne cel mai sensibil test disponibil pentru determinarea prezenței leziunilor intraabdominale (Fig. 6-16). Pentru plăgile prin înjunghiere ale abdomenului sensibilitatea lui în ceea ce privește detectarea leziunii intraabdominale depășește 95%. Rezultatele DPL sunt considerate a fi macroscopic pozitive dacă mai mult de 10 ml de sânge pot fi aspirați după introducerea cateterului. Dacă sunt extrași mai puțin de 10 ml, se introduce 1 litru de soluție salină normală și pacientul este rotit cu blândețe de pe o parte pe alta și în sus și în jos. Apoi lichidul de lavaj este extras și trimis la laborator pentru numărarea eritrocitelor și determinarea nivelurilor amilazei și fosfatazei alcaline. Un număr de eritrocite mai mare de 100.000/mm^3 este considerat pozitiv. Detectarea de bilă, materii fecale sau vegetale sau observarea lichidului de lavaj drenat printr-un dren toracic, sondă nazogastrică sau o sondă Foley constituie, de asemenea, un rezultat pozitiv. În cazurile echivoce, determinarea nivelurilor amilazei și fosfatazei alcaline poate fi utilă în identificarea perforației unui viscer cavitar. Numărul leucocitelor din lichidul de lavaj nu este considerat un indicator valid pentru leziunea intraperitoneală.

Plăgile prin înjunghiere ale toracelui inferior prezintă o oportunitate diagnostică. După administrarea anesteziei locale adecvate și extensia plăgii cât este necesar, un deget este plasat în cavitatea toracică pentru a palpa diafragmul. Confirmarea penetrării diafragmului este o indicație pentru laparatomie. Când nu este palpabil un orificiu, dar există un risc de leziune diafragmatică va fi realizat un DPL. Un număr de eritrocite în lichidul de lavaj mai mare de 10.000/mm^3 este considerat pozitiv, atunci când se evaluează o leziune diafragmatică. La un număr de eritrocite între 1000 și 10.000/mm^3 va fi luată în considerare toracoscopia.

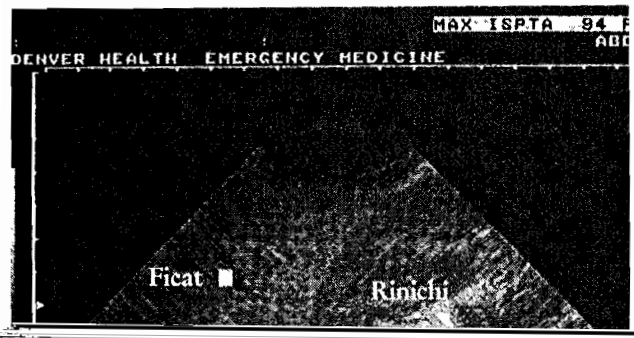
Contuzia abdominală este evaluată prin ecografie în majoritatea centrelor principale de traumatologie și, în cazuri selectate, prin imagine CT pentru a detalia diagnosticul. Ecografia realizată de un chirurg sau un medic de urgență în camera de gardă a fost în mare parte înlocuită de DPL. Obiectivul nu constă în evaluarea întregului abdomen, dar ecografia este utilizată pentru regiuni anatomice specifice (de exemplu, recesul lui Morison, cadranul superior stâng, pelvisul) pentru a identifica lichidul intraperitoneal liber (Fig. 6-17). Această metodă este extrem de sensibilă pentru detectarea colecțiilor lichidiene intraperitoneale mai mari de 250 ml, dar este relativ nesatisfăcătoare pentru stadializarea leziunilor organelor solide. DPL este adecvat pentru pacienții a căror stare nu poate fi explicată prin ecografie.

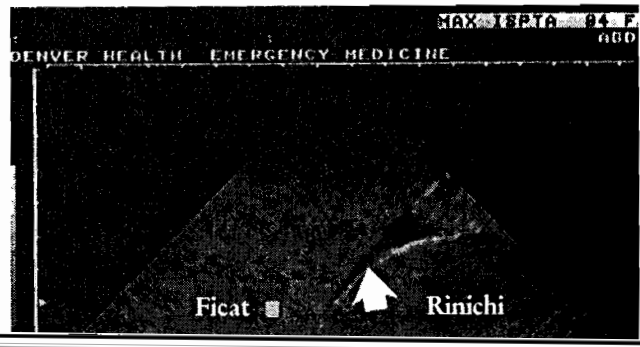
Utilizarea CT-ului pentru diagnosticul contuziei abdominale a câștigat o popularitate considerabilă la începutul anilor 1980. S-a raportat că leziunile ficatului, splinei și rinichilor ar putea fi diagnosticate cu mare precizie utilizând această metodă. Mare parte din entuziasmul inițial a fost temperat prin recunoașterea câtorva limitări: (1) necesitatea radiografiilor de mare calitate, (2) necesitatea unor radiologi calificați în interpretarea imaginilor CT postleziune, (3) necesitatea pregătirii adecvate a pacientului, (4) sensibilitate slabă pentru leziunile intestinale și leziunile pancreatice acute și (5) corelația relativ slabă între imaginile CT splenice și hepatice și riscul ulterior de hemoragie ce necesită o intervenție chirurgicală. În pofida acestor limitări, CT-ul este o unealtă diagnostică importantă datorită specificității sale pentru leziunile hepatice, splenice și renale (Fig. 6-18). CT-ul este indicat în principal pentru pacienții stabili hemodinamic care sunt candidați pentru tratamentul nechirurgical. De asemenea, CT-ul este indicat pentru pacienții stabili hemodinamic ce prezintă examinări fizice pe care nu ne putem bizui sau alte afecțiuni (adică, leziune intracraniană) ce necesită evaluare CT. Algoritmul utilizat de autori pentru a evalua contuziile abdominale este descris în Fig. 6-19.

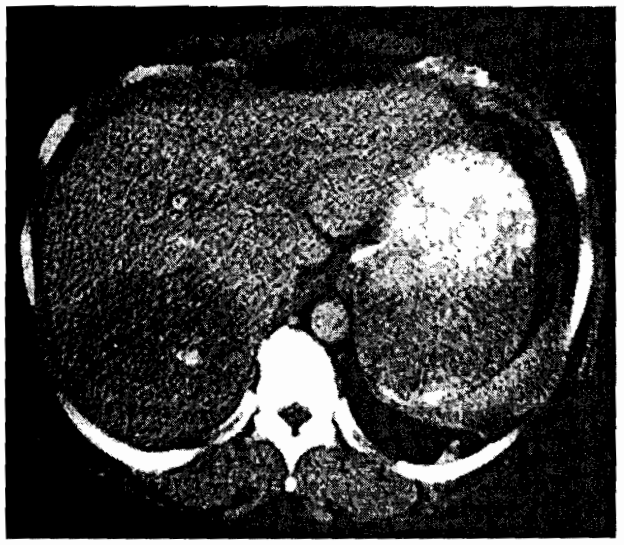
Datorită furnizării unor imagini excelente ale ficatului și diafragmului anterior, laparoscopia pare a fi o unealtă diagnostică ideală pentru pacienții stabili, care prezintă posibile leziuni ale abdomenului superior anterior. O preocupare teoretică o constituie embolia gazoasă cu dioxid de carbon prin leziunile venelor hepatice, dar această complicație potențială poate fi eliminată în cazul laparoscopiei fără gaz. Rolul laparoscopiei rămâne să fie clarificat, dar el se poate extinde odată cu disponibilitatea unui laparoscop mai mic care poate fi introdus sub anestezie locală.

Pelvisul. Traumatismul închis al bazinului produce frecvent fracturi multiple (Fig. 6-20). Radiografiile simple dezvăluie anomaliile macroscopice, dar CT-ul poate fi necesar pentru a evalua stabilitatea centurii pelvine. Eschilele osoase ascuțite pot dilacera rectul sau vaginul. Descoperirea sângelui în cantitate mare la examenul digital sugerează ferm lezarea acestor organe. Proctoscopia sau examenul cu speculum poate dezvălui leziunea. În cazurile echivoce radiografiile cu substanță de contrast solubilă sunt diagnostice. Vezica urinară poate fi dilacerată de fragmentele ascuțite ale fracturii, sau, dacă vezica este plină, o lovitură directă în hipogastru poate genera suficientă presiune intravezicală pentru a determina ruptura. Este posibil să nu se producă întotdeauna o hematurie macroscopică și va fi realizată o cistogramă, dacă, la analiza urinii se observă mai mult de câteva eritrocite per câmp cu obiectivul mare. Leziunile uretrale sunt suspectate prin descoperirea de sânge la nivelul meatului, hematoame scrotale sau perineale și o prostată ascensionată la tușeul rectal. Uretrografiile vor fi realizate la pacienții stabili înaintea plasării sondei Foley pentru a evita calea falsă și strictura consecutivă.

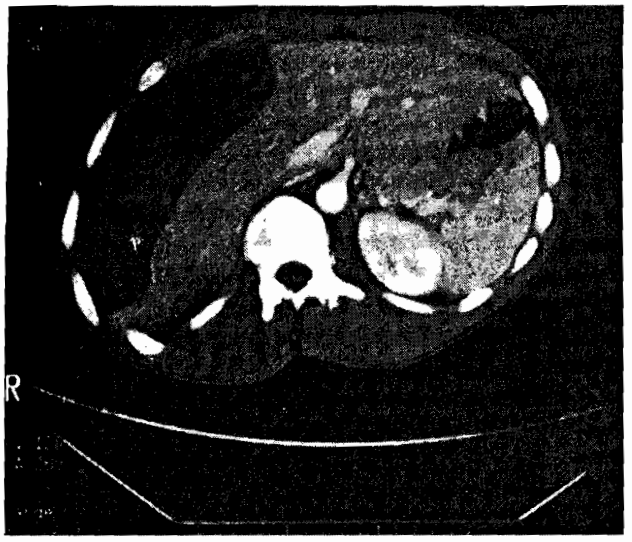
Leziunile vasculare majore sunt neobișnuite în traumatismele închise ale bazinului; totuși, poate apare tromboza sau ruptura arterelor sau venelor din sistemul iliofemural. Angiografia este indicată dacă tromboza sistemului arterial este suspectată. Evaluarea traumatismelor deschise ale bazinului este similară cu cea pentru traumatismele închise la pacienții stabili. Leziunile viscerale și vasculare sunt mult mai frecvente, iar laparatomia este deseori necesară. Hemoragia ce pune în pericol viața poate fi asociată cu fracturile centurii pelvine. Sursa poate fi reprezentată de arterele și venele lombare inferioare sau de ramurile arterelor și venelor iliace interne. Frecvent, aceste leziuni nu se pretează la repararea chirurgicală și, de obicei, se produc în cazul disjuncției elementelor posterioare ale centurii pelvine.


MAX ISPTA 94
DENVER HEALTH EMERGENCY MEDICINE
Ficat
Rinichi

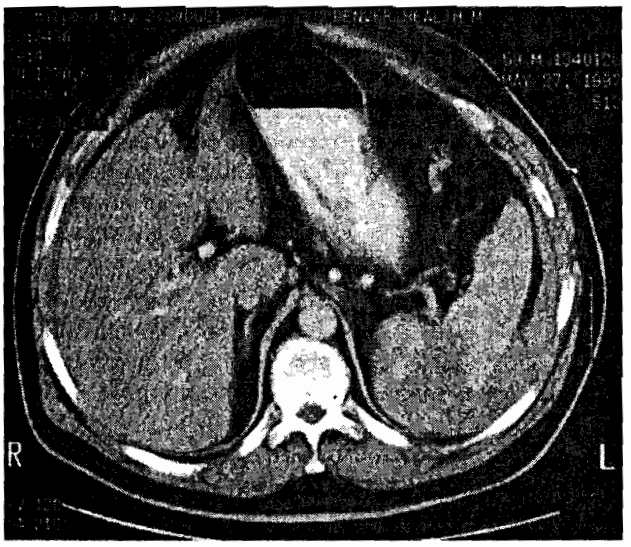

MAX ISPTA 94
DENVER HEALTH EMERGENCY MEDICINE
Ficat
Rinichi



A



B



C

Fig. 6-18. *A.* Distrucția parenchimului suprafeței posterioare a lobului hepatic drept cu extravazarea sângelui. *B.* Hematom subcapsular mare. Ambii pacienți au fost tratați nechirurgical cu succes. *C.* Contuzie splenică cu ruperea parenchimului și extravazare.

presiunile sanguine sistolice utilizând ecografia Doppler și de a compara partea lezată cu partea nelezată. Dacă diferența dintre presiuni este mai mică de 10%, o leziune semnificativă este exclusă și nu se realizează evaluare suplimentară. Dacă diferența este mai mare de 10% este indicată o arteriografie. Unii au obiectat, susținând că există leziuni oculte, precum pseudoanevrisme sau leziuni ale arterelor femurală profundă sau peronieră, care pot să nu fie probate cu această tehnică. Dacă hemoragia se produce din aceste leziuni, pot să apară sindromul de compartiment și pierderea membrului. Deși centrele de traumatologie dezbat această idee, chirurgul care tratează pacientul lezat poate realiza angiografie la pacienți selectați, care prezintă semne de probabilitate.

TRATAMENT

Considerații generale

Pacienții sever agresați sunt mai fragili decât o implică vârsta și starea lor fizică. Intervențiile care sunt bine tolerate de pacienții vârstnici, precum lobectomia hepatică pentru hepatom, sunt de obicei letale la pacienții cu leziuni multiple. A existat o modificare remarcabilă a abordării chirurgicale în ultimii 20 ani. Sunt utilizate tehnici mai rapide și au devenit obișnuite operațiile seriate, mai scurte. De exemplu, în instituția autorilor, teoretic toate liniile de sutură sunt create într-un singur strat continuu. Nu există dovezi că această metodă este mai puțin sigură decât tehnicile multistrat cu fire separate și ea este în mod clar mai rapidă. Drenurile, odată considerate obligatorii pentru multe leziuni parenchimatoase și unele anastomoze, teoretic au dispărut. Colecțiile lichidiene care se acumulează într-un mod tardiv sunt în prezent eficient tratate de către radiologii intervenționiști. Leziunile, despre care în trecut se considera că necesită rezecție, precum leziunile splenice, sunt acum tratate prin sutură reparatorie sau chiar nechirurgical. Tratamentul leziunilor colonului prin reparare primară constituie un alt exemplu. Aceste modificări conceptuale au îmbunătățit semnificativ supraviețuirea pacienților traumatizați și toate s-au dezvoltat datorită experienței vaste a centrelor urbane mari de traumatologie și a conferințelor pentru schimbul liber de idei asigurate de American College of Surgeons Committee on Trauma, American Association for the Surgery of Trauma, International Association of Trauma and Surgical Intensive Care, Pan-American Trauma Congress și alte organizații ale chirurgilor.

Tratamentul pacienților cu leziuni multiple necesită stabilirea precoce a priorităților terapeutice. Deși conceptul potrivit căruia salvarea vieții este mai importantă decât salvarea membrului și salvarea membrului este mai importantă decât estetica pare evident, luarea deciziei poate fi subtilă. Pot fi anticipate multe combinații de leziuni și stări fiziologice care au un impact asupra luării deciziei. Este responsabilitatea chirurgului traumatolog să evalueze rezultatele probabile ale diferitelor strategii terapeutice și să o aleagă pe aceea care deservește cel mai bine interesele pacientului.

Transfuzia

Deoarece sângele total proaspăt, cel mai optim material de substituție pentru sângele pierdut, nu mai este disponibil, sângele total trebuie să fie reconstituit din părțile lui componente: concentratul eritrocitar (pRBC), plasma proaspătă congelată (FFP) și concentratul trombocitar. Nu toți pacienții traumatizați care necesită transfuzii primesc toate trei componentele. Majoritatea pacienților traumatizați primesc între 1 și 5 unități de

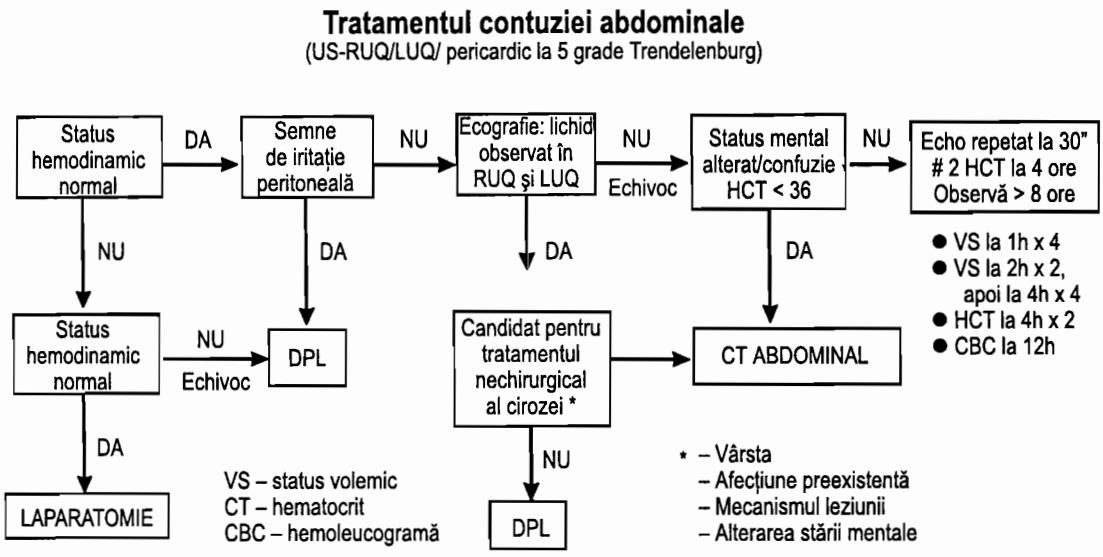


Fig. 6-19. Algoritmul pentru evaluarea inițială a contuziei abdominale.

pRBC și nici un fel de alte componente, dar centrele mari de traumatologie au posibilitatea de a transfuza cantități enorme de componente ale sângelui. Nu este neobișnuit ca 100 unități de componente să fie transfuzate în timpul unei intervenții. Ritmuri ale transfuziei de eritrocite de 20-40 unități de pRBC pe oră sunt obișnuite la pacienții cu leziuni severe.

Practica transfuziei în traumatologie necesită ca, medicul chirurg să identifice semnele insidioase de coagulopatie, precum hemoragia excesivă de la nivelul marginilor tăiate ale tegumentului, fasciei și peritoneului, care au fost controlate anterior. Deși cantitatea de sânge pierdută local, în câmpul vizual, datorită hemoragiei prin coagulopatie pare mică comparativ cu cea pierdută printr-un orificiu în aortă sau vena cavă, hemoragia de la nivelul întregii arii de disecție poate conduce la exsanguinare. Determinările uzuale ale funcției de coagulare, adică timpul de protrombină (PT), timpul parțial de tromboplastină (PTT) și numărul trombocitelor, necesită pentru realizarea lor mai mult de 30 minute în majoritatea instituțiilor. Aceste teste au o valoare limitată la pacienții care au pierdut 2 sau 3 volume sanguine în timp ce așteptau rezultatele testelor. În astfel de situații transfuzia trebuie să fie empirică și bazată pe observațiile chirurgului. La primul semn de hemoragie prin coagulopatie proteinele plasmatice și trombocitele pierdute anterior trebuie să fie refăcute cu FFP și concentrat trombocitar. Transfuzii suplimentare vor fi administrate cu rapoarte egale între pRBC, FFP și trombocite.

Într-un număr de studii a fost observată relația cauzală între hipotermia centrală, acidoza metabolică și coagulopatia postleziune. Fiziopatologia este multifactorială și include inhibarea cascadei coagulării activată de enzime dependente de temperatură, disfuncție plachetară, anomalii endoteliale și o activitate fibrinolitică puțin înțeleasă. Rolul acidozei metabolice în patogeneza unei coagulopatii este neclar. Experimentele au demonstrat hemostază alterată la un pH de 7,20; alții au sugerat că pH-ul afectează direct funcția plachetară. Alte serii au implicat acidoza în propagarea coagulării intravasculare diseminate, cu consumul secundar al factorilor de coagulare. Hipotermia și acidoza metabolică au efecte adverse asupra performanței miocardice și perfuziei tisulare.

Hemostaza primară se bazează pe adeziunea și agregarea plachetelor la endoteliul lezat, determinând formarea dopului plachetar. Un număr de trombocite de 50.000/mm³ este considerat adecvat pentru hemostaza tisulară, dacă plachetele sunt normale. Totuși, disfuncția plachetară este o complicație bine documentată a transfuziei masive, care este agravată de hipotermia asociată. În consecință, punctul țintă recomandat pentru transfuzia de trombocite (peste 100.000/mm³) la alți pacienți cu risc crescut va fi extins la pacienții cu leziuni severe.

Fig. 6-20. Aceasta reprezintă o fractură a centurii pelvine instabilă biomecanic. Există disjuncția simfizei pubiene și a articulațiilor sacroiliace cu deplasare verticală. Fracturile care implică elementele posterioare pot determina hemoragie posibil fatală.

Tabelul 6-4
Semnele și simptomele leziunii arteriale

Semne de certitudine (Intervenția chirurgicală este obligatorie)	*Semne de probabilitate (De dorit evaluare suplimentară)*
Hemoragie pulsatilă	Proximitatea
Hemoragie semnificativă	Hemoragia minoră
Pulsații sau sufluri	Hematom mic
Ischemie acută	Leziune nervoasă asociată

Determinarea grupului sanguin și, într-o mai mică măsură, a compatibilității este esențială pentru a evita reacțiile transfuzionale hemolitice intravasculare, ce pun în pericol viața. Determinarea completă a grupului și a compatibilității necesită o perioadă de timp de 20-45 de minute și reduce riscul unei hemolize intravasculare la aproximativ 0,004%. Dacă 20 unități de pRBC sunt necesare într-o oră, este nevoie de o armată de tehnicieni pentru a realiza această muncă. Pentru un pacient cu o hemoragie ce duce la exsanguinare este prea lungă o perioadă de așteptare de 20-45 de minute. De aceea, pacienților traumatizați care necesită transfuzie de urgență li se administrează eritrocite grup 0, izoRh sau compatibile biologic. Ca o verificare încrucișată pentru compatibilitatea ABO este deseori realizată compatibilitatea salină.

Timpul necesar pentru problemele administrative și de laborator este de aproximativ 5 minute, iar riscul hemolizei intravasculare este de aproximativ 0,05%. Riscul crește la 1,0% în cazul unui istoric de transfuzii precedente sau graviditate și până la 3,0% în cazul ambelor. Acest risc crescut al reacției transfuzionale este un rezultat al prezenței anticorpilor inconstanți (de exemplu, Kell, Duffy, Kidd etc.) în plasma pacientului, care apar la aproximativ 1/1000 pacienți. Hemoliza intravasculară se poate produce în cazul pRBC compatibile ABO, dacă pacientul prezintă un anticorp inconstant. De obicei ea nu este la fel de severă ca reacțiile hemolitice din incompatibilitatea ABO, și având în vedere timpul necesar pentru a detecta anticorpii biochimici sau prin teste de compatibilitate, atunci când sângele trebuie administrat rapid, este justificată preocuparea pentru riscul crescut al reacției hemolitice. Anticorpii preformați sunt rapid pierduți prin hemoragie și sunt produși lent, ceea ce diminuă severitatea hemolizei intravasculare, dacă ea se produce. O strategie alternativă pentru acești pacienți, care sunt în mod constant stabili și nu prezintă leziuni severe, constă în a realiza determinarea grupului sangvin și un screening al anticorpilor, ca o metodă de scădere a costurilor. Dacă ulterior sângele este necesar în mod urgent, eritrocitele izogrup, cu titru mic de anticorpi, pot fi administrate cu același risc de hemoliză intravasculară ca și în cazul sângelui compatibil, izogrup, izoRh, asigurându-ne că screening-ul pentru anticorpii inconstanți este negativ. Pacienții instabili vor primi eritrocite 0-negativ, 0-pozitiv sau izogrup, în funcție de vârsta și sexul pacientului și de grupele sanguine disponibile. Alte componente vor fi compatibile izogrup sau biologic.

Profilaxia

Toți pacienții agresați care suferă o intervenție chirurgicală vor primi tratament antibiotic preoperator. Autorii utilizează cefalosporine de generația a II-a pentru laparatomii și cefalosporine de generația I pentru toate celelalte operații. Dozele adiționale vor fi administrate în timpul intervenției chirurgicale în funcție de sângele pierdut și de timpul de înjumătățire al antibioticului. La pacienții traumatizați rolul tratamentului antibiotic postoperator rămâne să fie definit, dar se tinde spre reducerea duratei. Profilaxia tetanosului este administrată tuturor pacienților potrivit protocoalelor American College of Surgeons (vezi Cap. 5).

Tromboza venoasă profundă și alte complicații venoase apar la pacienții lezați mai frecvent decât se crede în general. Acest lucru este adevărat în special la pacienții cu fracturi majore ale centurii pelviene și extremităților inferioare, cei cu leziuni medulare sau în comă, și cei cu leziuni ale venelor mari de la nivelul abdomenului și membrelor inferioare. Autorii utilizează ciorapii cu compresie intermitentă la toți pacienții lezați și selectiv plasează filtre în vena cavă inferioară pentru cei cu risc foarte mare. Este posibil ca rolul filtrelor plasate în vena cavă inferioară să se extindă în viitor, atunci când vor deveni disponibile în comerț dispozitive înlocuitoare. S-a demonstrat că heparinele cu greutate moleculară mică sunt sigure și eficiente la pacienții cu leziuni ortopedice. Utilizarea lor la pacienții cu alte leziuni rămâne să fie elucidată.

Altă măsură profilactică este protecția termică. Șocul hemoragic alterează perfuzia și activitatea metabolică în întreg organismul. Datorită diminuării metabolismului, producția de căldură și temperatura organismului scad. Pacientul lezat suferă o agresiune termică secundară prin îndepărtarea îmbrăcămintei izolante. Ca urmare, pacienții traumatizați pot deveni sever hipotermici, cu temperaturi mai mici de 34°C în momentul când ajung în sala de operație. Hipotermia alterează coagularea și contractilitatea miocardică și crește iritabilitatea miocardică. Hipotermia intenționată prezintă aspecte protectoare pentru pacienții cu leziuni craniene masive, dar majoritatea autorităților sunt de acord că efectele negative depășesc posibilele beneficii. Pacienții lezați a căror temperatură centrală intraoperatorie scade sub 32°C prezintă risc de aritmii fatale și coagulare deficitară. Profilaxia termică va începe în camera de gardă prin menținerea temperaturii ambientale confortabile pentru un pacient expus. Lichidele vor fi păstrate la temperatura camerei și produșii de sânge vor fi administrați prin dispozitive de încălzire rapidă. După terminarea examinării, pacientul va fi menținut cu scrupulozitate acoperit cu pături calde sau alte dispozitive, până când temperatura corpului revine la normal.

Repararea vasculară

Controlul inițial al leziunilor vasculare va fi realizat digital prin aplicarea unei presiuni suficiente direct pe locul sângerării pentru a opri hemoragia. Unele vase care sângerează pot necesita prinderea cu blândețe între police și indice. Aceste manevre, împreună cu aspirația, creează de obicei un câmp suficient de uscat pentru a permite în siguranță disecția necesară pentru a defini leziunea. Disecția prin tăiere cu foarfeci fine este de preferat față de disecția boantă, deoarece ultima poate agrava leziunea. Atunci când este disponibilă o lungime suficientă a vasului o pensă vasculară atraumatică este utilizată pentru a prinde vasul. Dacă vasul nu este transsecționat pensa poate fi plasată direct pe leziune. Aceasta minimalizează sau elimină hemoragia în timp ce este terminată disecția necesară pentru clampare. Dacă vasul este secționat transversal (sau aproape transversal) controlul digital este menținut pe o parte, în timp ce cealaltă este ocluzionată cu o pensă atraumatică. Vasul este apoi rapid mobilizat pentru a permite aplicarea unei pense vasculare adecvate. Atunci când este obținut controlul definitiv al tuturor leziunilor, o soluție salină heparinizată este injectată în capătul proximal și în cel distal al vasului lezat pentru a preveni tromboza. Intima și media expuse la locul leziunii sunt foarte trombogenice și deseori se formează cheaguri mici. Aceste cheaguri vor fi cu atenție eliminate pentru a preveni tromboza sau embolia, atunci când pensele sunt îndepărtate. Datorită frecvenței cu care se produce embolia a fost recomandată explorarea de rutină cu cateter cu balon a vasului distal. Marginile neregulate ale situsului leziunii vor fi judicios debridate utilizând disecția prin tăiere.

Leziunile vaselor mari precum vena cavă, venele nenumite și venele iliace pun o problemă specială în privința

hemostazei. Numeroasele tributare mari fac dificil de obținut hemostaza adecvată, iar pereții lor subțiri le fac sensibile la leziunile iatrogene adiționale. Atunci când este întâlnită leziunea unui vas mare tamponada cu un câmp abdominal pliat ținut direct peste locul sângerării stabilește, de obicei, suficientă hemostază pentru a preveni exsanguinarea. Dacă hemostaza nu este adecvată, pentru a expune vasul proximal și distal de leziune, bețișoare absorbante de burete pot fi plasate strategic pe fiecare parte a leziunii, iar poziția lor atent ajustată pentru a îmbunătăți hemostaza. Această manevră necesită îndemânare și disciplină pentru a menține un câmp uscat. Câmpul chirurgical este uneori suficient pentru a delimita și repara leziunea. Deseori este dificil pentru asistent să mențină controlul complet al hemoragiei cu ajutorul bețișoarelor absorbante de burete. În această situație, vasul poate fi expus pe oricare parte a bețișorului absorbant și aplicată o pensă vasculară. Pensa poate fi apoi progresiv avansată către leziune până când hemostaza este completă.

Opțiunile pentru tratamentul leziunilor vasculare sunt enumerate în Tabelul 6-5. Unele artere și majoritatea venelor pot fi ligaturate fără sechele semnificative. Arterele pentru care repararea va fi întotdeauna încercată includ aorta și carotida, arterele nenumite, brahiala, mezenterica superioară, hepatica proprie, renala, iliaca, femurala și artera poplitee. La nivelul antebrațului și al gambei va fi salvat cel puțin unul din cele două vase palpabile. Lista venelor pentru care se va încerca repararea este scurtă: vena cavă superioară, vena cavă inferioară proximal de venele renale și vena portă. Există vase importante pentru care repararea nu este necesară, de exemplu: artera subclavie și vena mezenterică superioară. Vena portă poate fi ligaturată cu succes dacă ne asigurăm că o cantitate adecvată de lichid este administrată pentru a compensa edemul dramatic, dar tranzitor, care se produce la nivel intestinal. Ligatura unor vase, precum vena poplitee și ramurile stângi sau drepte ale venei porte, poate determina morbiditate la pacientul care nu prezintă risc letal. Autorii încearcă să repare toate arterele mai mari de 3 mm și toate venele mai mari de 10 mm în diametru, în funcție de starea fizică a pacientului.

Unele leziuni arteriale au fost tratate prin urmărire fără complicații consecutive. Acestea includ pseudoanevrismele mici, disecțiile intimei, lambourile mici ale intimei și fistulele arteriovenoase la nivelul extremităților și ocluziile arterelor mici (< 2 mm). Angiografia de verificare este obținută în 2-4 săptămâni pentru a ne asigura că s-a produs vindecarea.

Sutura laterală este adecvată pentru leziunile arterelor mici cu puțină sau fără pierdere de țesut. Anastomoza termino-terminală este utilizată dacă vasul este secționat transversal sau aproape transversal. Capetele dezunite ale vasului sunt mobilizate și ramurile mici sunt ligaturate și secționate după cum este necesar pentru a obține lungimea dorită. Defectele arteriale de 1-2 cm pot fi de obicei afrontate. Chirurgul nu va ezita în a secționa ramurile mici pentru a obține lungime adițională, deoarece majoritatea pacienților agresați prezintă vascularizație normală, iar conservarea posibilului flux colateral nu este la fel de importantă ca în chirurgia aterosclerotică. Pentru a evita stenozele postoperatorii, în special ale arterelor mai mici, vor fi utilizate unele tehnici precum secționarea oblică sau spatularea, astfel încât în final anastomoza să fie puțin mai mare ca diametru decât artera originară (Fig. 6-21).

Interpunerile de grefe sunt utilizate atunci când anastomoza termino-terminală nu poate fi realizată fără tensiune,

Tabelul 6-5
Opțiuni pentru tratamentul leziunilor vasculare

Urmărirea pulsațiilor
Ligatura
Sutura laterală
Anastomoza termino-terminală
Interpunerea de grefe
Venă autogenă
Arteră autogenă
PTFE
Dacron
Transpoziții
Șunt extraanatomic
Radiologie intervențională

în pofida mobilizării. Pentru vasele mai mici de 6 mm în diametru va fi utilizată vena safenă autogenă de la nivelul regiunii inghinale, deoarece grefele de politetrafluoroetilenă (PTFE) mai mici de 6 mm în diametru prezintă o incidență foarte mare a trombozei. Leziunile arterelor brahială, poplitee și carotidă internă necesită vană safenă pentru interpunerea grefei. Atunci când vena safenă este recoltată pentru tratarea unei leziuni arteriale de la nivelul extremității inferioare, ea va fi luată de la membrul contralateral. Deoarece starea sistemului venos ipsilateral nu se cunoaște, vena safenă de pe acea parte poate deveni o tributară importantă. Continuitatea arterelor mari trebuie asigurată prin grefe artificiale. Unele autorități recomandă utilizarea grefelor libere de arteră iliacă internă, datorită grosimii mai mari și a rezistenței mai mari a peretelui său, comparativ cu vena safenă. Autorii consideră că acest vas este extrem de incomod de recoltat și nu prezintă nici un avantaj față de vena safenă.

Procedeele de transpoziție pot fi utilizate atunci când o arteră are o bifurcație în care un vas poate fi în siguranță ligaturat. Leziunile carotidei interne proximale pot fi tratate

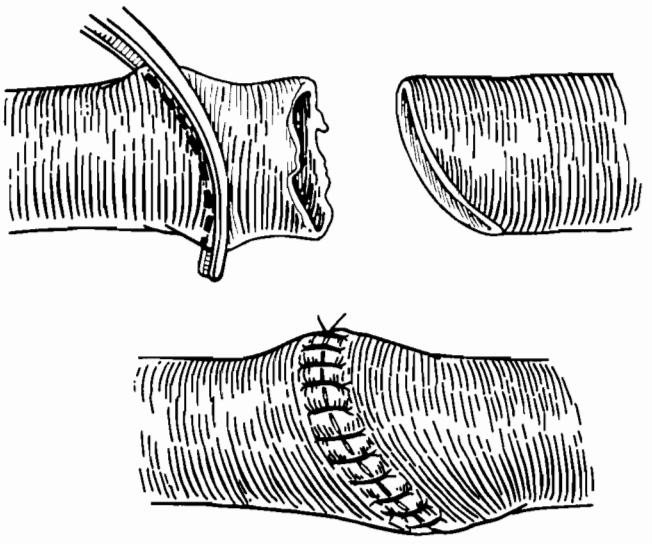


Fig. 6-21. Arterele mici care sunt reparate prin anastomoză termino-terminală sunt predispuse la tromboze. Lărgirea anastomozei prin secționarea oblică a capetelor vasului lezat poate minimaliza această problemă. Un hemostat este un adjuvant util pentru a tăia curbura.

prin mobilizarea carotidei externe adiacente, secționarea ei distal de leziunea carotidei interne și realizarea unei anastomoze termino-terminale între ea și carotida internă distală (Fig. 6-22). Trunchiul proximal al carotidei interne este suturat în așa fel încât să evităm un fund de sac în care se pot forma trombi. Leziunile arterelor iliace externă ipsilaterală și comună contralaterală pot fi tratate într-un mod similar, asigurându-ne că fluxul este menținut prin cel puțin una din arterele iliace interne (Fig. 6-23).

Leziunile arteriale sunt deseori masiv contaminate din surse intestinale sau externe, în care caz mulți chirurgi ezită să plaseze grefe artificiale in situ. Această situație apare cel mai adesea în leziunile aortei sau arterei iliace, atunci când colonul este și el lezat. Pentru aortă există puține opțiuni. Poate fi realizată ligatura aortei cu șunt axilofemural unilateral sau bilateral. Acestea sunt procedee de durată, care predispun la tromboză și infecție. Majoritatea pacienților care necesită o grefă aortică nu pot tolera o intervenție chirurgicală cu durata necesară pentru a realiza un șunt axilofemural. De aceea, chiar în prezența contaminării cu fecale este o practică comună utilizarea de PTFE sau Dacron in situ pentru leziunile aortice. Este făcut orice efort pentru a îndepărta și controla contaminarea după controlul hemoragiei, dar înainte ca grefa să fie introdusă în câmpul operator. Aceasta include irigarea abundentă a cavității abdominale și schimbarea câmpurilor, robelor, mănușilor și instrumentelor. După plasarea grefei, ea este acoperită cu peritoneu sau epiploon, înainte de tratamentul definitiv al leziunilor intestinului. Infecția grefei este rară în aceste cazuri. O abordare similară poate fi utilizată pentru leziunile arterei iliace, dar în majoritatea cazurilor aceasta poate fi evitată prin utilizarea noilor procedee de transpoziție.

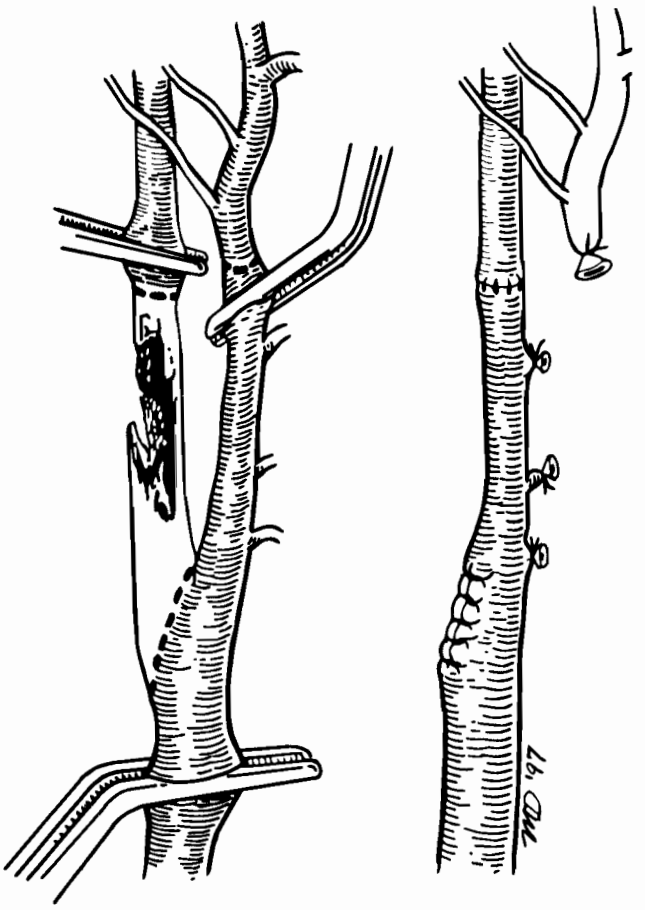


Fig. 6-22. Transpoziția carotidei reprezintă o abordare eficientă pentru tratarea leziunilor proximale ale arterei carotide interne.

Alegerea firelor de sutură pentru leziunile arteriale se bazează pe diametrul vasului ce este reparat (Tabelul 6-6). Utilizarea firelor de sutură din ce în ce mai subțiri pentru vasele cu diametru mai mic încurajează includerea a mai puțin țesut, cu fire plasate mai aproape, aspecte necesare pentru repararea cu succes. Atunci când se realizează anastomoze în care vasele sunt imobilizabile, de exemplu, artera toracică și aorta abdominală, autorii utilizează tehnica parașutei pentru a asigura plasarea precisă a liniei posterioare de sutură (Fig. 6-24). Dacă este utilizată această tehnică, trebuie să fie menținută tracțiune asupra ambelor capete ale firului; dacă nu se procedează astfel este probabilă pierderea de sânge prin porțiunea posterioară a liniei de sutură. Un singur fir temporar plasat la 180 de grade față de linia posterioară este utilizat pentru a menține afrontarea.

Leziunile venoase sunt mai dificil de reparat cu succes datorită tendinței lor la tromboză. Leziunile mici fără pierdere de țesut pot fi tratate prin sutură laterală. Reparări mai complexe deseori eșuează. Tromboza nu se produce acut, ci mai curând progresiv în decurs de 1-2 săptămâni. Circulația colaterală adecvată, suficientă pentru a evita complicațiile hipertensive venoase acute, se dezvoltă de obicei în câteva zile. De aceea, este rezonabil să utilizăm PTFE pentru grefarea venoasă interpusă și să acceptăm o tromboză progresivă, dar inevitabilă în final, în timp ce așteptăm dezvoltarea circulației colaterale. Dimpotrivă, complicațiile hipertensive venoase cronice la nivelul extremităților inferioare pot fi deseori evitate în cazul oricărui nivel al ligaturii prin: (1) bandaje elastice aplicate cu atenție în sala de operație la finele operației și (2) ridicarea continuă a extremităților inferioare la 30°. Aceste măsuri vor fi menținute timp de o săptămână, după care pacientul este mobilizat. Dacă nu se dezvoltă edem la îndepărtarea bandajelor, ridicarea membrelor nu mai este necesară. O precauție rezonabilă constă în purtarea de către pacient a unor ciorapi compresivi până la genunchi timp de câteva luni după aceea.

Există câteva situații în care va fi luată în considerare o abordare mai agresivă. Ligatura venei cave superioare a fost asociată cu orbire bruscă determinată de comprimarea nervului optic prin hipertensiune venoasă. Ligatura venei cave inferioare suprarenal se consideră a fi asociată cu insuficiență renală acută prin hipertensiune venoasă. Insuficiența venoasă cronică a extremităților inferioare poate fi determinată de ligatura venei cave sub nivel renal sau a oricărei vene din sistemul cav inferior aflate sub acel nivel, în special vena poplitee. În aceste situații poate fi luată în considerare grefa interpusă, dar alegerea materialului este problematică. O opțiune este aceea de a utiliza material artificial, deoarece el este rapid disponibil în dimensiuni potrivite din punct de vedere hemodinamic. Dezavantajul constă în faptul că tromboza este inevitabilă atunci când astfel de grefe sunt plasate sub nivelul venelor renale. Grefele artificiale s-au comportat satisfăcător în cazurile de înlocuire a venei cave inferioare suprarenal și a venei cave superioare. Vena jugulară poate fi utilizată pentru a înlocui vase de dimensiuni similare, de exemplu, vena portă sau femurală. Vena safenă este prea mică pentru a înlocui oricare venă importantă. Ocazional au fost realizate grefe panou și grefe spirale, construite în jurul unui mandren (tub toracic) utilizând vena safenă, dar

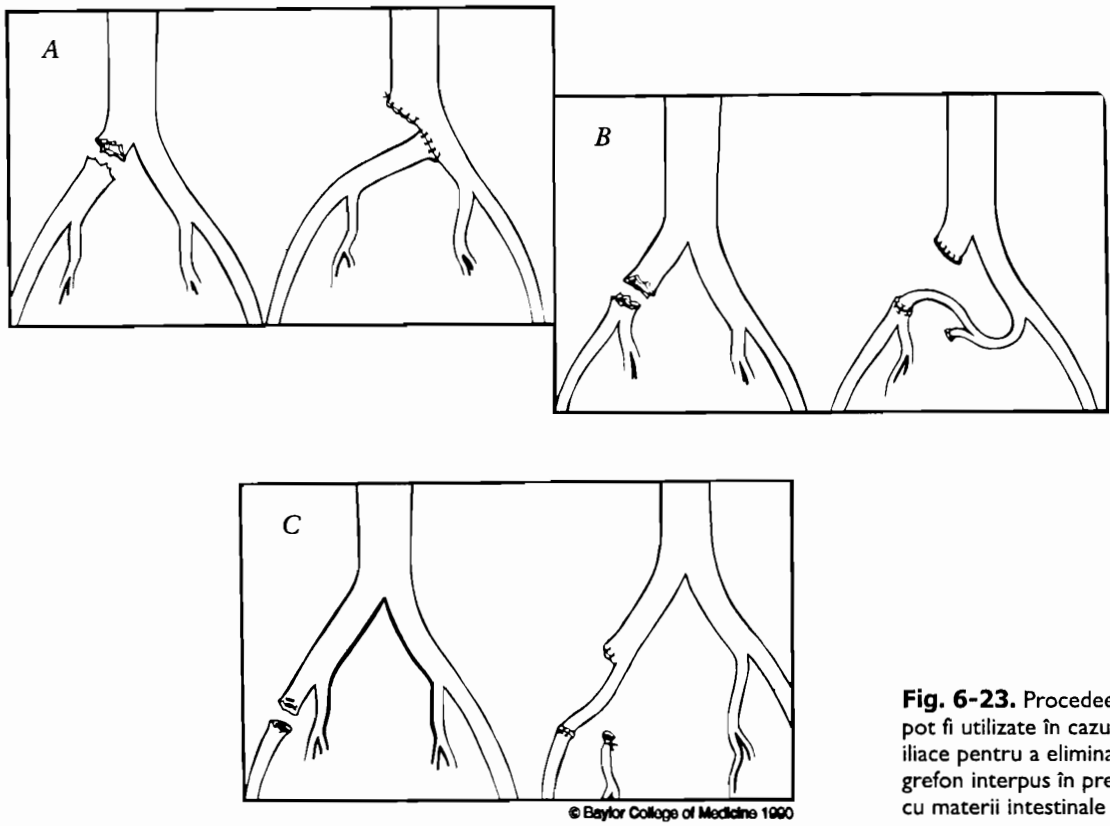


Fig. 6-23. Procedeele de transpoziție pot fi utilizate în cazul leziunilor arterei iliace pentru a elimina riscul plasării unui grefon interpus în prezența contaminării cu materii intestinale sau fecale.

aceste procedee sunt extrem de incomode și în multe cazuri nu prezintă nici un avantaj evident față de ligatură.

Tehnologia utilizată de radiologii intervenționiști avansează rapid. Ei au abilitatea de a canula teoretic orice arteră din organism și de a o dilata, de a plasa un filtru intraluminal, stent sau grefă în arteră sau de a o ocluziona. Serviciile lor au cea mai mare valoare în tratarea leziunilor arteriale sau venoase care sunt inaccesibile chirurgical, precum plasarea unui stent în artera carotidă internă în apropierea sau la nivelul bazei craniului, sau în controlul hemoragiei din leziunile hepatice sau fracturile centurii pelvine (Fig. 6-25, 6-26 și 6-27).

Operațiile stadializate

Cele mai frecvente cauze de deces la pacienții traumatizați sunt leziunea craniană, exsanguinarea prin leziuni cardiovasculare și sepsisul cu insuficiență multiplă de organe. Altă cauză de deces a devenit evidentă pe măsură ce s-a dezvoltat capacitatea de a furniza cantități masive de eritrocite și alte componente. Chirurgii pot opera pacienții cei mai sever agresați până în momentul dezvoltării unei constelații de tulburări metabolice. Acestea sunt caracterizate prin triada: o coagulopatie evidentă, hipotermie profundă și acidoză metabolică. Hipotermia datorată pierderii de căldură prin evaporare și conducție și diminuării producției de căldură se produce în pofida păturilor calde și a dispozitivelor de încălzire a sângelui. Acidoza metabolică din șoc este exacerbată de clamparea aortei, vasopresoare, transfuzii masive și alterarea performanței miocardice. Coagulopatia este determinată de diluție, hipotermie și acidoză. Fiecare din acești factori îi amplifică pe ceilalți, rezultând un pacient cu stare critică care prezintă risc crescut de aritmie fatală. Această spirală în sens negativ a fost cunoscută drept „ciclul vicios sângeros" (Fig. 6-28).

Pierderea de căldură pare să fie un eveniment central deoarece nici unul din celelalte componente nu poate fi corectat până când temperatura centrală nu revine la normal. Modelele de laborator și matematice ale schimbului de căldură au demonstrat faptul că pierderea de căldură prin evaporare de la nivelul unui abdomen deschis este de departe cea mai mare sursă. Cavitatea toracică deschisă concomitent accelerează mult ritmul deteriorării pacientului și poate determina ea însăși sindromul. Aceasta este rațiunea închiderii imediate a abdomenului și motivul succesului ei.

Operațiile stadializate sunt indicate atunci când se dezvoltă o coagulopatie și temperatura centrală scade sub 34°C. O acidoză refractară este aproape întotdeauna prezentă. Câteva tehnici neortodoxe pot fi utilizate pentru a urgenta închiderea plăgii. Suprafețele cu sângerare în pânză, deseori de la nivelul ficatului, sunt împachetate cu câmpuri abdominale. Leziunile mici ale intestinului sunt închise cu agrafe și cele mari sunt suturate mecanic pe ambele părți cu aparatul de sutură mecanică GIA, iar segmentul lezat este îndepărtat. Pensele pot fi lăsate pe leziunile vasculare nereparate sau vasele pot fi ligaturate. Leziunile pancreasului și

Tabelul 6-6

Alegerea firului de sutură pentru repararea leziunilor vasculare

Aorta	3 – 0
Arterele iliace și nenumite	4 – 0
Arterele femurală, subclavie, axilară, carotidă comună, renală, mezenterică superioară, hepatică comună și proprie	5 – 0
Arterele poplitee și brahială	6 – 0
Arterele radială, ulnară și tibială	7 – 0
Venele mari	5 – 0
Venele mai mici	6 – 0

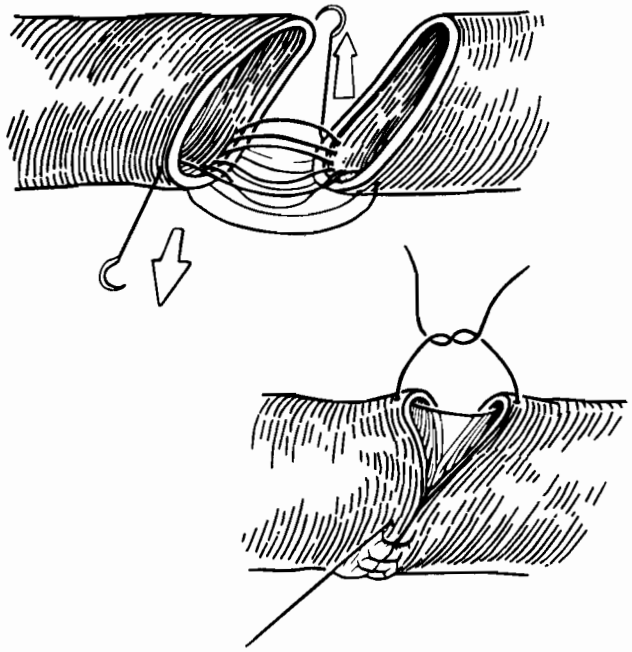
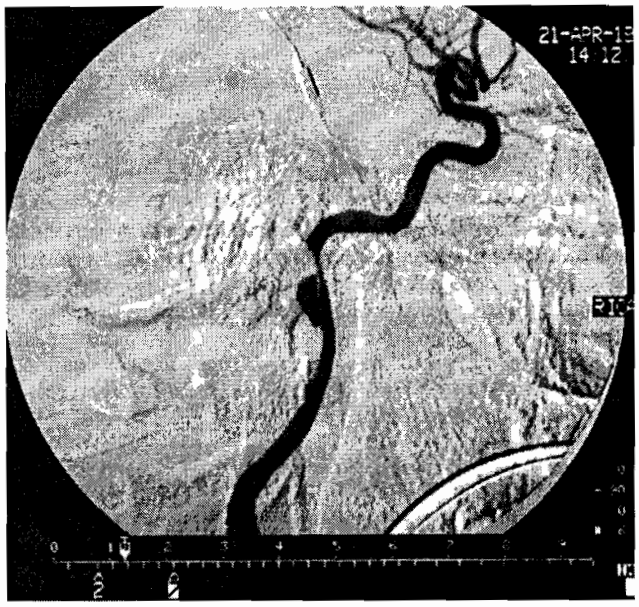


Fig. 6-24. Tehnica parașutei este utilă pentru plasarea precisă a suturilor posterioare ale unei anastomoze, atunci când capătul arterial este fixat și este necesară o grefă interpusă. Tracțiunea trebuie să fie menținută pe ambele capete ale firului pentru a preveni deraparea și pierderea de sânge. Numai 6 puncte de sutură pot fi plasate înainte ca grefa să trebuiască să fie tracționată în jos către arteră.

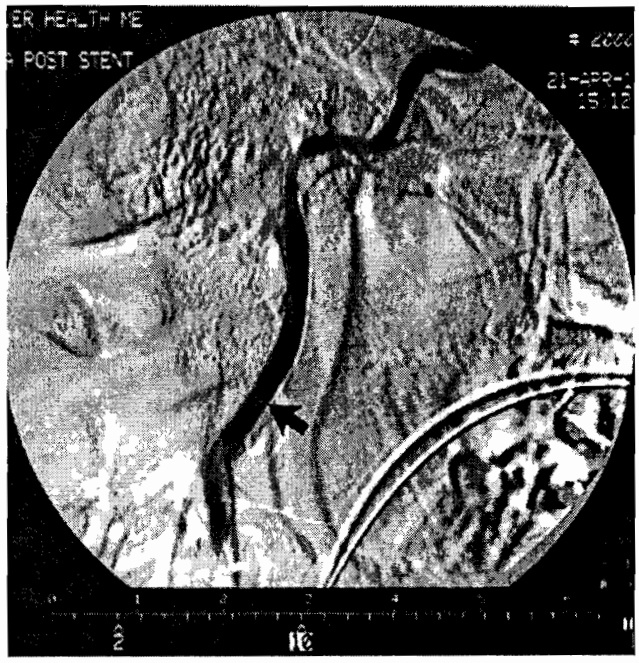
ale rinichiului nu sunt tratate dacă nu sângerează. Nu se plasează drenuri și abdomenul este închis cu agrafe ascuțite plasate la distanță de 2 cm una de alta, care includ numai tegumentul (Fig. 6-29). Agrafele sunt utilizate deoarece ele nu determină sângerare așa cum o fac acele, și pot fi aplicate foarte rapid, de obicei în 60-90 de secunde. Închiderea numai a tegumentului permite acomodarea cavității abdominale sau toracice cu un volum mai mare fără creșterea presiunii. Agrafele sunt acoperite cu un câmp absorbant, și o folie adezivă de plastic este plasată peste câmpul absorbant, pentru a împiedica ca o cantitate excesivă de lichid să dreneze pe așternutul pacientului. Câmpurile umede, reci sunt îndepărtate și pacientul este acoperit de la cap până la vârful picioarelor cu straturi de pături calde. Unele din tratamentele neortodoxe utilizate, inclusiv crearea unor obstrucții intestinale ansă-închisă și leziunile renale nereparate, nu sunt compatibile cu supraviețuirea; totuși, reintervenția este planificată în 2-24 de ore, și tratamentele sunt bine tolerate în acest interval de timp. Obiectivul constă în a completa intervenția cât mai curând posibil sau pacientul va deceda. Dacă chirurgul consideră că problemele metabolice ale pacientului pot fi corectate într-un timp scurt (2 ore sau mai puțin), pacientul poate rămâne în sala de operație, în timp ce sunt administrați produși de sânge suplimentari și sunt instituite măsuri de reîncălzire. Pacienții care se află într-o stare foarte proastă și necesită câteva ore pentru corecțiile metabolice vor fi transferați în unitatea de terapie chirurgicală intensivă. Dacă starea pacientului se îmbunătățește, așa cum este evidențiat prin normalizarea testelor coagulării, corectarea dezechilibrului acido-bazic și o temperatură centrală de cel puțin 36°C, pacientul va fi readus în sala de operație pentru îndepărtarea câmpurilor folosite pentru meșaj și tratamentul definitiv al leziunilor.

Există câteva complicații asociate cu acest tratament. Eșecul identificării hemoragiei care nu este datorată unei coagulopatii poate conduce la exsanguinare. Majoritatea pacienților cu hemoragie datorată unei coagulopatii prezintă o scădere progresivă a nevoii de pRBC, FFP și trombocite, și o îmbunătățire a testelor coagulării pe măsură ce temperatura crește. În cazul hemoragiei vasculare coagulopatia nu se corectează de la sine și acești pacienți trebuie readuși în sala de operație pentru reexplorare.

A doua complicație este cunoscută drept sindromul de compartiment abdominal sau toracic, care este determinat de o creștere acută a presiunii intracavitare. La nivelul abdo-



A



B

Fig. 6-25. Disecția carotidei și pseudoanevrismul datorate traumatismului închis sunt recunoscute cu frecvență din ce în ce mai mare. *A.* Ambele, și un pseudoanevrism și o disecție sunt vizibile aici. *B.* Stentul intravascular plasat de un radiolog intervenționist.

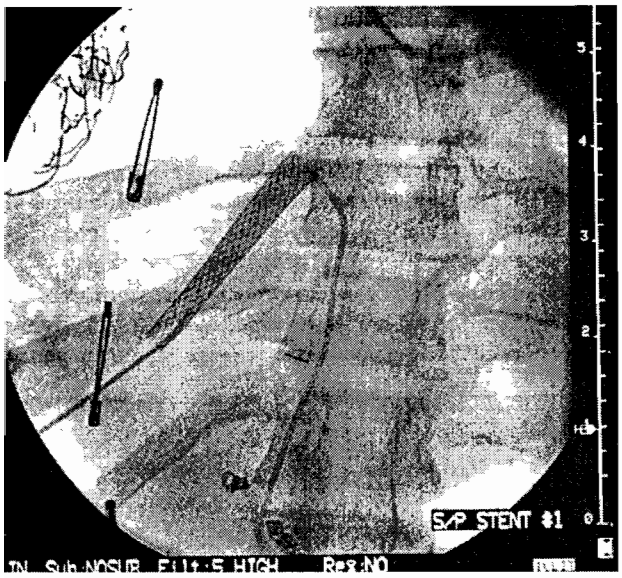
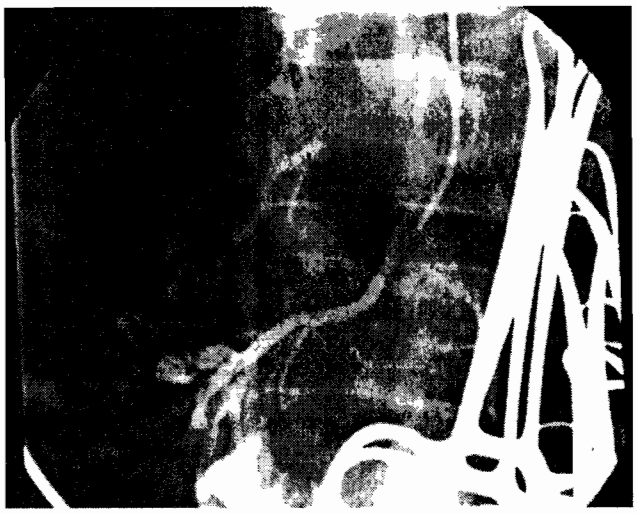


Fig. 6-26. Acest pacient prezintă o leziune întinsă a parenchimului hepatic asociată cu dilacerarea venei hepatice drepte. Chirurgul a fost capabil să controleze hemoragia venoasă prin împachetare. Pacientul a fost apoi transportat spre departamentul de radiologie intervenționistă, unde leziunea venoasă hepatică a fost tratată cu un stent și câteva leziuni arteriale au fost embolizate cu spirale de sârmă (partea de jos a imaginii). Markerii radioopaci ai câmpurilor abdominale sunt vizibili în partea superioară stângă a imaginii.

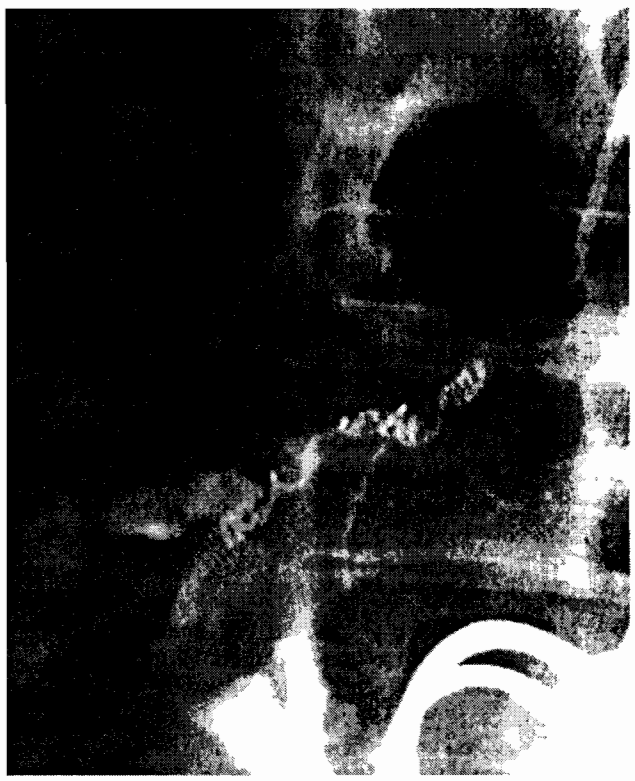
menului complianța peretelui abdominal și a diafragmului permite acumularea multor litri de lichid înainte ca presiunea intraabdominală (IAP) să crească. Există în principal două surse pentru acest lichid: sângele și edemul. Sângele se acumulează ca rezultat al coagulopatiei sau leziunii vasculare omise, descrise mai sus. Cauza edemului este multifactorială. Ischemia și reperfuzia determină creșterea permeabilității capilare, se produce pierderea presiunii oncotice, iar în cazul intestinului subțire, care este deseori eviscerat, prelungirea și îngustarea venelor și limfaticelor, determinate de tracțiune, alterează drenajul venos și limfatic.

Edemul care rezultă poate fi dramatic (Fig. 6-30). Fenomenul similar se produce în torace. Pe măsură ce lichidul continuă să se acumuleze, este în final depășită limita complianței cavității abdominale și IAP crește. Când IAP depășește 15 mmHg încep să se producă modificări fiziologice severe. Plămânii sunt comprimați de deplasarea în sens cranial a diafragmului. Aceasta determină o scădere a capacității funcționale reziduale, creșterea presiunii în căile aeriene și în final, hipoxie. Debitul cardiac scade ca o consecință a diminuării întoarcerii venoase spre cord și a creșterii postsarcinii. Fluxul sanguin către fiecare organ intraabdominal este redus datorită creșterii rezistenței venoase. Pe măsură ce IAP depășește 25-30 mmHg apar hipoxia amenințătoare de viață și insuficiența renală anurică. Debitul cardiac este și mai mult scăzut, dar poate fi readus către normal prin expansiune volemică și suport inotrop.

Singura metodă de a trata hipoxia și insuficiența renală este aceea de a decomprima cavitatea abdominală prin deschiderea inciziei. Aceasta determină o diureză imediată și remiterea hipoxiei. Neputința de a decomprima cavitatea abdominală determină în final hipoxie letală sau insuficiență de organ. Au existat câteva rapoarte de hipotensiune bruscă atunci când abdomenul a fost deschis, dar încărcarea volemică cu creșterea debitului cardiac a eliminat în mare parte această problemă. IAP este măsurată utilizând sonda Foley. Deoarece vezica urinară este un rezervor pasiv la volume mici (50-100 ml), ea nu prezintă nici o presiune intrinsecă, dar poate transmite IAP. 50 ml de soluție salină sunt injectați pe orificiul de aspirație al sondei urinare, o pensă clampând sonda chiar distal de orificiu. Soluția salină este utilizată pentru a crea între vezica urinară și orificiu o coloană de lichid staționară, care poate transmite IAP unui dispozitiv de înregistrare. Acul din orificiu este conectat la un manometru PVC utilizând un robinet cu trei căi. Manometrul este umplut cu soluție salină și deschis spre



A



B

Fig. 6-27. Acest pacient prezintă o hemoragie ce poate pune în pericol viața datorită unei fracturi a centurii pelvine. *A.* Angiografia a dezvăluit extravazarea din a-5-a arteră lombară dreaptă. *B.* Hemoragia a fost controlată prin embolizare cu spirale de sârmă.

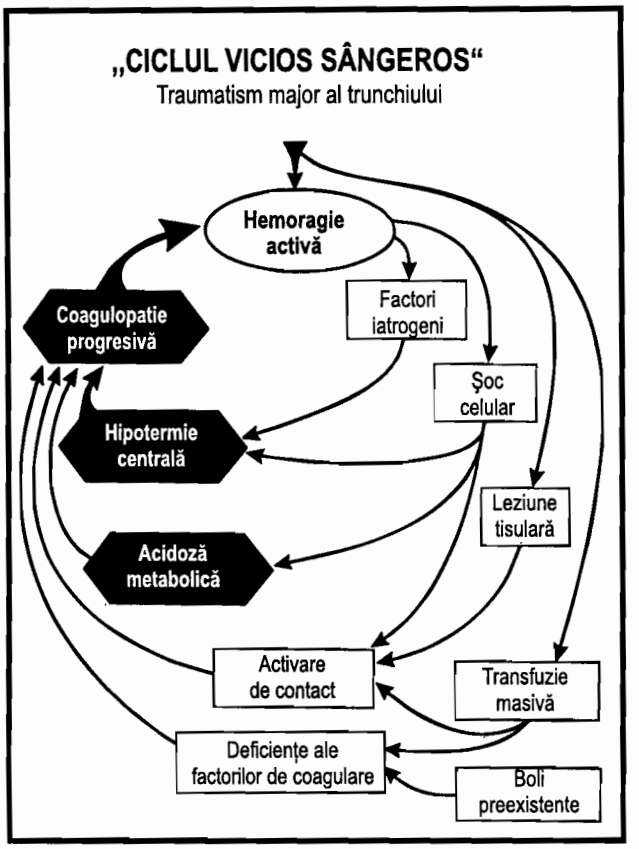


Fig. 6-28. „Ciclul vicios sângeros".

sonda de drenaj. IAP este citită la nivelul meniscului, punctul zero al dispozitivului fiind la nivelul simfizei pubiene. Presiunile din vezica urinară măsurate în acest mod sunt sigure şi corecte. Presiunile mai mici de 15 mmHg nu necesită decomprimare. Tabelul 6-7 enumeră recomandările în funcţie de IAP.

La nivelul toracelui are loc fenomenul similar. Se dezvoltă edem al cordului şi plămânilor şi, de asemenea, cordul se poate dilata. Acumularea de sânge este rareori o problemă datorită utilizării drenurilor toracice. De obicei, diagnosticul este evident în sala de operaţie deoarece cordul tolerează prost comprimarea. Încercările de a închide toracele în acest caz sunt asociate cu hipotensiune profundă, şi este necesară o metodă alternativă de închidere. Materialul cel mai frecvent utilizat pentru acomodarea cu un surplus de volum în torace sau abdomen este reprezentat de o pungă de plastic de 3 litri pentru

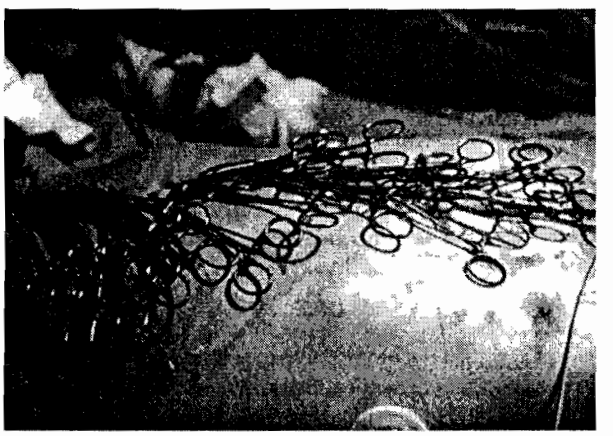


Fig. 6-29. Închiderea agrafe-câmp absorbant.

Fig. 6-30. Edemul intestinal masiv împiedică închiderea de rutină a abdomenului.

colectarea urinii, care a fost desfăcută şi sterilizată. Punga este cusută la tegument sau fascie utilizând fire de nylon Nr. 2 cu o tehnică simplă continuă (Fig. 6-31). Patru pungi cusute împreună pot fi necesare pentru a acoperi un defect mare. Drenurile de aspiraţie închisă sunt plasate între plastic, pentru a îndepărta sângele, şi lichidul seros care se acumulează în mod inevitabil. Întreaga închidere este acoperită cu o folie adezivă de plastic iodurat, pentru a simplifica îngrijirea. Pacienţii a căror funcţie renală nu a fost alterată vor avea o diureză remarcabilă. Lichidele exogene sunt menţinute la un minim pentru a facilita remiterea edemului. Închiderea definitivă a plăgii poate fi de obicei realizată în 48-72 de ore.

În cazul pacienţilor care dezvoltă sepsis şi insuficienţă multiplă de organe (MOF), edemul nu se remite până când nu se rezolvă sepsisul şi MOF. Aceasta poate necesita câteva săptămâni. Pungile au fost lăsate pe loc până la 3 săptămâni, pacientul supravieţuind. Autorii fac orice efort pentru a închide tegumentul peste viscere, pentru a scădea pierderea de proteine şi căldură şi pentru a inhiba infecţia. Dacă aceste încercări nu reuşesc şi abdomenul rămâne deschis, cu ţesutul de granulaţie expus, forţele de tracţiune laterală ale peretelui abdominal determină în final o fistulă intestinală. În cazul unui abdomen deschis riscul dezvoltării unei fistule creşte rapid după 2 săptămâni. Aceste probleme sunt extrem de dificil de tratat. Câteva abordări au fost utilizate pentru a evita această complicaţie catastrofală, incluzând plase de acid poliglicolic sau polipropilen cusute la fascie, grefe de piele despicată, plasate direct peste intestin, lambouri musculocutanate şi dispozitive de tracţiune. Dintre aceste opţiuni, grefele de piele prezintă cele mai mari rate de succes, deşi hernia peretelui abdominal necesită în final reconstrucţie.

Tabelul 6-7

Tratamentul recomandat pentru sindromul de compartiment abdominal în funcţie de IAP

IAP în cm H_2O	*Tratament*
< 15	Normal
15-25	Expansiune volemică, poate necesita decomprimare
26-35	Urmăriţi PaO_2, SaO_2, debitul urinar; decomprimarea este probabilă
> 35	Decomprimare în sala de operaţie

Fig. 6-31. Pungile de 3 litri pentru colectarea urinei, sterilizate și desfăcute reprezintă o metodă necostisitoare pentru închiderea abdomenului, care împiedică creșterea periculoasă a presiunii intraabdominale.

Tratamentul nechirurgical

Tratamentul nechirurgical al contuziilor hepatice, splenice și renale constituie în prezent regulă, mai curând decât excepție. Până la 90% din copii și 50% din adulți sunt tratați în acest mod. Pe măsură ce radiologia intervențională continuă să avanseze, aceste cifre vor crește. Principala condiție necesară pentru acest tratament este stabilitatea hemodinamică. Extinderea leziunilor pacientului va fi descrisă prin CT. Hemoragia recurentă de la nivelul ficatului și rinichilor a fost rară, dar hemoragia tardivă sau ruptura de splină este un aspect important pentru decizia de a continua tratamentul nechirurgical. Pacientul va fi monitorizat în unitatea de terapie intensivă în primele 24 de ore. Deoarece CT-ul omite unele leziuni intestinale, va fi realizată examinarea frecventă a abdomenului. De obicei, scăderea nivelului hematocritului se stabilizează în 24 de ore. Dacă nivelul hematocritului continuă să scadă, va fi luată în considerare angiografia cu embolizarea situsurilor hemoragice, în special pentru leziunile hepatice și renale. CT-ul este de obicei repetat cel puțin o dată în timpul spitalizării, pentru a evalua leziunile majore hepatice sau splenice care necesită transfuzie. Reluarea progresivă a activității este permisă după externare. Pacienții implicați în sporturi de echipă vor prezenta vindecarea completă a leziunii documentată radiografic înainte de reluarea participării la activități sportive. Aceasta poate dura câteva luni.

Complicațiile tratamentului nechirurgical includ continuarea hemoragiei, hemoragie tardivă, necroza hepatică, splenică sau renală prin embolizare, abces, bilioragie și extravazare de urină. Hemoragia poate fi tratată prin radiologie intervențională, deși controlul chirurgical deschis este deseori necesar. Majoritatea complicațiilor infecțioase pot fi tratate prin drenaj percutan. De obicei, bilioragiile se resorb.

Capul

Principiile generale pentru tratamentul leziunilor cerebrale s-au modificat în ultimii ani. Atenția este în prezent concentrată asupra menținerii sau amplificării perfuziei cerebrale mai curând decât asupra simplei scăderi a presiunii intracraniene (ICP). Hiperventilația până la un pCO_2 sub 30 mmHg pentru a induce vasoconstricție cerebrală exacerbează ischemia cerebrală în pofida scăderii ICP. Aceste leziuni cerebrale iatrogene secundare produc mai multe efecte negative decât s-a apreciat anterior. Alte tratamente sau condiții care trebuie să fie evitate includ scăderea debitului cardiac datorită utilizării excesive a diureticelor osmotice, sedativele sau barbituricele și hipoxia. Totuși, determinarea ICP este importantă și este realizată eficient printr-o ventriculostomă cu plasarea unui dren. Drenul permite și recoltarea de lichid cefalorahidian, care este cea mai sigură metodă de scădere a ICP. Deși un ICP de 10 mmHg este considerat a fi limita superioară a normalului, tratamentul nu este de obicei inițiat decât când ICP atinge 20 mmHg. Presiunea de perfuzie cerebrală (CPP), care este egală cu presiunea arterială medie (MAP) minus ICP, reprezintă o determinare importantă, care este utilizată pentru a monitoriza tratamentul. Cea mai mică CPP acceptabilă este de 60 mmHg. Această valoare poate fi ajustată prin scăderea ICP sau creșterea MAP. Sunt utilizate curarizarea, sedarea, diureza osmotică și coma barbiturică. Obiectivul terapiei lichidiene constă în a obține o stare normovolemică, iar restricția lichidiană arbitrară este evitată. Nu se știe clar dacă rezultatul este îmbunătățit prin creșterea MAP cu vasopresoare sau inotrope la pacienții cu o ICP crescută, rezistentă la tratament.

Indicațiile intervențiilor chirurgicale pentru hematoamele ocupatoare de spațiu se bazează pe amploarea deplasării liniei mediane, localizarea cheagului și ICP al pacientului. O deplasare de peste 5 mm este considerată de, obicei, o indicație pentru evacuare. Totuși, aceasta nu este o regulă absolută. Hematoamele mai mici care determină mai puțină deplasare, cu localizări nesigure, precum fosa posterioară, pot necesita drenaj datorită pericolului comprimării trunchiului cerebral sau hernierii. Îndepărtarea hematoamelor mici poate, de asemenea, îmbunătăți ICP și CPP la pacienții cu un ICP crescut, care este refractar la tratamentul medical.

Tratamentul leziunii axonale difuze include controlul edemului cerebral și îngrijire suportivă generală. Autorii utilizează frecvent traheostoma percutanată pentru controlul căilor aeriene și gastrostoma endoscopică percutanată pentru accesul enteral la pacienții cu leziuni craniene a căror recuperare este improbabilă sau prelungită. Prognosticul este legat de scorul Glasgow Coma Scale. Leziunile craniene severe, GCS 3-8, au un prognostic prost, iar existența instituționalizată este aproape o certitudine. Leziunile cerebrale moderate, GCS 13-15, au un prognostic bun; un mod de viață independent este probabil, dar testele neuropsihiatrice dezvăluie deseori anomalii semnificative.

Chirurgii generaliști din comunitățile mici sau rurale fără acoperire neurochirurgicală de urgență pot fi puși în situația de a trebui să foreze o gaură de trepan într-o situație limită, pentru salvarea vieții: la un pacient cu un hematom epidural. Pe măsură ce se acumulează sânge dintr-un vas rupt, de obicei artera meningeală medie, lobul temporal este împins medial, ceea ce comprimă nervul cranian III și în final trunchiul cerebral. Evoluția tipică este: (1) pierderea inițială a conștienței; (2) trezirea și un interval de luciditate; (3) pierderea recurentă a conștienței cu midriază fixă, unilaterală; și (4) stopul cardiac. Acești pacienți nu prezintă, de obicei, o leziune corticală subiacentă severă și recuperarea completă este deseori posibilă. Gaura de trepan va fi realizată de aceiași parte cu pupila dilatată, așa cum se prezintă în Fig. 6-32. Obiectivul intervenției nu este acela de a controla hemoragia, ci de a decomprima spațiul intracranian. O craniotomie este necesară pentru controlul hemoragiei. Capul pacientului va fi înfășurat lax cu un strat gros de pansament pentru a absorbi sângele și pacientul va fi transferat pentru o craniotomie către un centru în care există o secție de neurochirurgie de urgență.

Regiunea cervicală

Leziunile nepenetrante

Coloana cervicală. Tratamentul leziunilor coloanei cervicale se bazează pe nivelul leziunii, stabilitatea coloanei, prezența subluxației, valoarea angulației și extensia deficitului neurologic. Tracțiunea axială precaută în linie cu procesul mastoid este utilizată pentru a reduce subluxațiile. O combinație guler-vestă poate realiza acest lucru și, de asemenea, asigură fixarea externă rigidă pentru tratamentul definitiv, atunci când este lăsată pe loc timp de 3-6 luni. Acest dispozitiv constituie tratamentul de elecție pentru multe leziuni ale coloanei cervicale. Fuziunea chirurgicală este rezervată pentru cele cu deficit neurologic, cele care prezintă angulație mai mare de 11 grade pe radiografiile în flexie și extensie sau cele care sunt instabile după fixarea externă.

Măduva spinării. Leziunile măduvei spinării, în special leziunile complete, sunt în mod esențial netratabile. Aproximativ 3% din pacienții cu cvadriplegie flască prezintă contuzii medulare și ei reprezintă acei foarte puțini pacienți care par să aibă o recuperare miraculoasă. Un studiu randomizat prospectiv care compară metilprednisolonul cu placebo a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a rezultatului (de obicei unul sau două nivele medulare) în cazul celor care au primit corticosteroid în primele 8 ore de la agresiune. Doza standard este de 30 mg/kg administrată ca un bolus intravenos, urmat de o perfuzie cu 5,4 mg/kg administrată în următoarele 23 de ore.

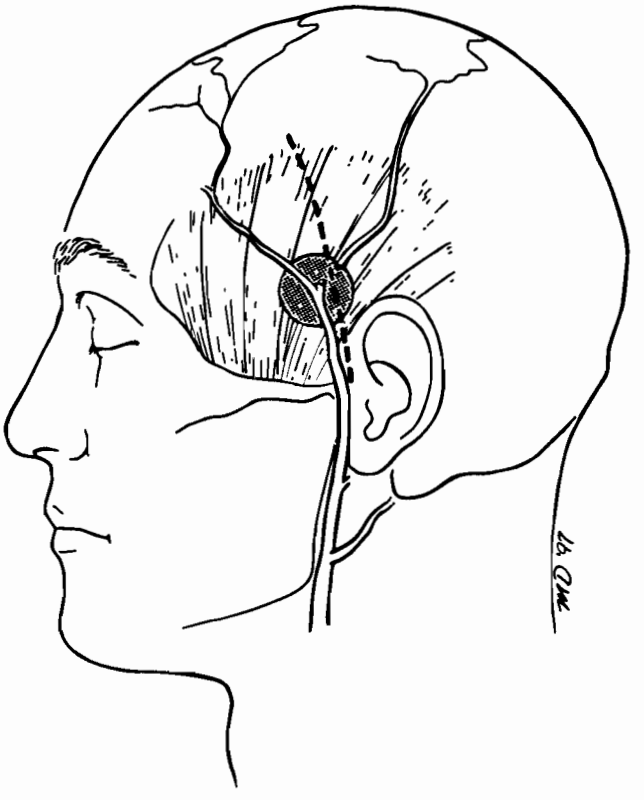


Fig. 6-32. Această figură indică poziția optimă a unei găuri de trepan cu scop decompresiv pentru un presupus hematom epidural, atunci când nu pot fi realizate studii preoperatorii de localizare. Una sau mai multe ramuri ale arterei carotide externe trebuie de obicei să fie ligaturate pentru a obține acces spre craniu. Nu va fi făcută nici o încercare de a controla hemoragia intracraniană prin gaura de trepan. Mai curând, capul pacientului va fi înfășurat într-un pansament absorbant voluminos și el sau ea va fi transferat(ă) către un neurochirurg pentru îngrijire definitivă.

Laringele. Laringele poate fi fracturat printr-o lovitură directă, ceea ce poate determina compromiterea căilor aeriene. Vocea răgușită la un pacient traumatizat este foarte sugestivă pentru fractura laringiană. În cazurile fracturilor severe va fi realizată o cricotiroidotomie sau traheostomă pentru a proteja căile aeriene. Laringele este reparat cu fire și suturi fine. Dacă este necesară repararea directă a structurilor laringiene interne, cartilajul tiroid este secționat longitudinal pe linia mediană și deschis precum o carte. Aceasta este cunoscută drept fisura laringiană.

Arterele carotidă și vertebrală. Leziunea nepenetrantă a arterelor carotidă sau vertebrală poate determina disecție, tromboză sau pseudoanevrism. Mai mult de jumătate din pacienții cu astfel de leziuni prezintă un diagnostic tardiv. Contactul facial care determină hiperextensie și rotație pare să fie mecanismul leziunii. Pentru a diminua recunoașterea tardivă autorii utilizează angiografia CT la pacienții cu risc, pentru a identifica aceste leziuni înainte să se dezvolte simptomele neurologice. Aceste leziuni se produc frecvent la nivelul craniului, sau se extind spre baza craniului și, de obicei, nu sunt accesibile chirurgical. Tratamentul acceptat pentru tromboză și disecție este terapia anticoagulantă cu heparină urmată de warfarină sodică (Coumadin) timp de 3 luni. Pseudoanevrismele se produc și în apropierea bazei craniului. Dacă ele sunt mici pot fi urmărite prin angiografii repetate. Dacă se produce mărirea lor va fi luată în considerare plasarea unui stent la nivelul anevrismului de către un radiolog intervenționist. Altă posibilitate constă în abordarea porțiunii intracraniane a arterei carotide prin îndepărtarea osului supraiacent și realizarea unei reparări directe. Această metodă a fost descrisă numai recent și a fost realizată pe un număr limitat de pacienți.

Leziunile venoase. Tromboza venelor jugulare interne determinată de traumatismul nepenetrant se poate produce unilateral sau bilateral. Aceste leziuni sunt de obicei descoperite accidental și sunt în general asimptomatice. Tromboza bilaterală poate agrava edemul cerebral la pacienții cu leziuni craniene severe. Plasarea stent-ului va fi avută în vedere la acești pacienți dacă ICP rămâne crescută. De asemenea, poate să apară edemul laringian care determină compromiterea căilor aeriene.

Leziunile penetrante

Leziunile penetrante în zona II sau III care necesită intervenție chirurgicală sunt explorate utilizând o incizie de-a lungul marginii anterioare a mușchiului sternocleidomastoidian. Dacă este necesară explorarea bilaterală, capătul inferior al inciziei poate fi prelungit spre partea opusă. Plăgile liniei mediane sau leziunile bilaterale semnificative pot fi expuse printr-o incizie largă în guler la nivelul adecvat. Alternativ, pot fi utilizate inciziile bilaterale pe marginile anterioare ale sternocleidomastoidienilor.

Arterele carotidă și vertebrală. Expunerea arterei carotide interne distale în Zona III este dificilă (Fig. 6-33). Primul pas constă în a secționa ansa cervicală și a mobiliza nervul hipoglos. Apoi este rezecată porțiunea corpului posterior a mușchiului digastric care acoperă artera carotidă internă. Nervii glosofaringian și vag sunt mobilizați și retractați. Dacă sunt accesibili, procesul stiloid și mușchii atașați sunt înde-

părtați. În acest moment deplasarea anterioară a mandibulei poate fi utilă și au fost inventate diferite metode pentru a realiza aceasta. Unele autorități au recomandat secționarea și ridicarea ramurilor verticale, dar două structuri restante încă împiedică expunerea carotidei interne spre baza craniului: glanda parotidă și nervul facial. Tracțiunea anterioară excesivă asupra mandibulei sau parotidei poate leza nervul facial, în special ramura mandibulară. Dacă chirurgul nu dorește să rezece parotida și să secționeze nervul facial, secționarea ramurilor este rareori utilă.

Leziunile penetrante ale arterei carotide, indiferent de starea neurologică a pacientului, necesită de obicei reparare, cu excepția pacienților comatoși. Leziunile inaccesibile ale arterei carotide în apropierea bazei craniului pot fi tratate de către radiologii intervenționiști cu un stent, dacă anatomia leziunii este favorabilă. Altminteri, va fi necesară trombozarea sau ligaturarea arterelor. Dacă ligatura este necesară, pacientului i se va administra tratament anticoagulant cu heparină urmată de warfarină sodică (Coumadin) timp de 3 luni. Acest tratament poate preveni un accident vascular cerebral prin inhibarea generării de trombi de la suprafața cheagului la nivelul cercului lui Willis, în timpul cât endoteliul se vindecă. Fără tratament anticoagulant riscul de accident vascular cerebral în cazul ligaturii a fost de aproximativ 20-30%, și majoritatea accidentelor vasculare cerebrale se produc la câteva zile după ligatură. Plăgile tangențiale ale venei jugulare interne vor fi reparate prin venorafie laterală, dar plăgile extinse sunt eficient tratate prin ligatură.

Leziunile arterei vertebrale sunt determinate, de obicei, de traumatismele penetrante, deși tromboza și pseudoanevrismele se pot produce prin leziuni nepenetrante. Diagnosticul este pus prin angiografie sau atunci când hemoragia semnificativă este observată posterior de teaca carotidei în timpul explorării regiunii cervicale. Expunerea arterei vertebrale deasupra vertebrei C6, unde ea intră în canalul ei osos, este complicată de elementele anterioare supraiacente canalului și de către fascia rezistentă ce acoperă artera între elemente. Artera este abordată printr-o incizie anterioară la nivelul regiunii cervicale prin tracționarea laterală a conținutului tecii carotidei (Fig. 6-34). Inserțiile musculare pe elementele

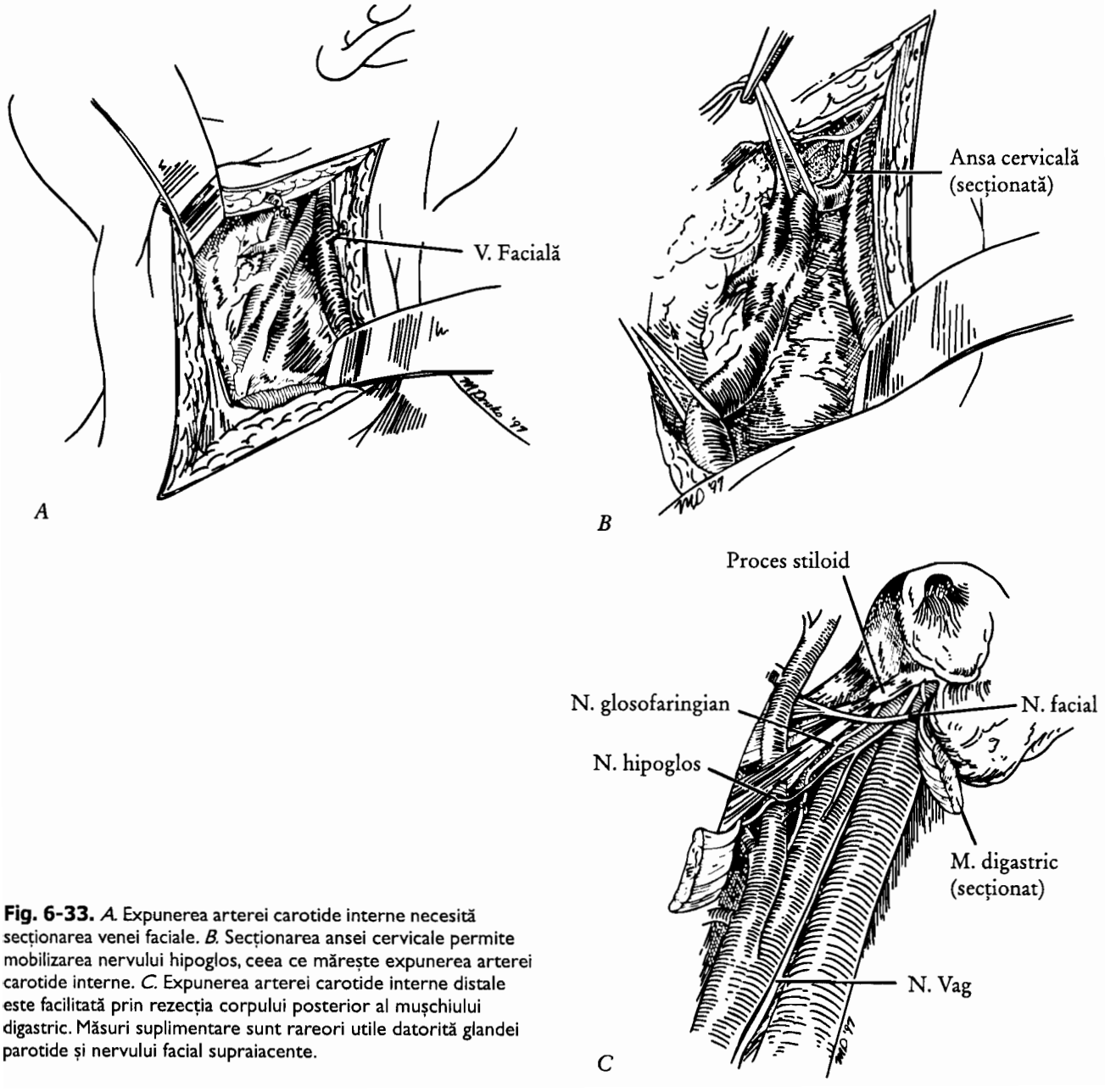


Fig. 6-33. *A.* Expunerea arterei carotide interne necesită secționarea venei faciale. *B.* Secționarea ansei cervicale permite mobilizarea nervului hipoglos, ceea ce mărește expunerea arterei carotide interne. *C.* Expunerea arterei carotide interne distale este facilitată prin rezecția corpului posterior al mușchiului digastric. Măsuri suplimentare sunt rareori utile datorită glandei parotide și nervului facial supraiacente.

anterioare sunt îndepărtate. Trebuie manifestată atenție pentru a evita lezarea nervilor spinali cervicali, care sunt localizați direct posterior și lateral de canalul osos. Unele autorități au recomandat utilizarea unui trepan cu viteză mare pentru a îndepărta fața anterioară a canalului, astfel evitând plexul venos dintre elemente. Autorii nu au constatat că aceasta ar fi o problemă și deseori au excizat fascia dintre elemente și au ridicat artera în afara canalului ei cu o pensă de țesut.

Tratamentul leziunilor arterei vertebrale constă în ligatură proximal și distal de leziune. Există rareori, dacă vreodată, o indicație pentru reparare. Complicațiile neurologice sunt neobișnuite. Expunerea arterei vertebrale deasupra lui C2 este extrem de dificilă. Mai curând decât să utilizeze o abordare chirurgicală directă, autorii expun vasul sub C5, în afara canalului osos, clampează artera proximal și inseră un cateter cu balonaș în vârf Nr. 3. Cateterul este avansat către nivelul leziunii sau distal de ea și balonul este umflat cu soluție salină până când se oprește hemoragia retrogradă. Tubul conectat la cateter este cudat peste el însuși și fixat în această poziție cu câteva fire groase de mătase. Cateterul este potrivit astfel încât el poate fi lăsat în plagă sub tegument. Capătul proximal al arterei este ligaturat. O săptămână mai târziu cateterul este îndepărtat sub anestezie locală. Repetarea sângerării nu s-a produs în experiența noastră.

Aceiași abordare poate fi utilizată pentru artera carotidă internă distală. O abordare alternativă constă în plasarea de către radiologul intervenționist a unor spirale de sârmă pentru a induce tromboza proximal și distal de leziune, dacă leziunea este diagnosticată prin angiografie. Nu toate leziunile arterei vertebrale pot fi tratate prin această metodă. Leziunile arterei vertebrale proximale pot fi expuse printr-o sternotomie mediană cu extensie a gâtului.

Traheea și esofagul. Leziunile traheei sunt reparate cu un fir de sutură monofilament absorbabil 3-0 continuu. La majoritatea pacienților traheostoma nu este necesară. Leziunile esofagiene sunt reparate într-un mod similar. Dacă o plagă esofagiană este mare sau dacă țesutul lipsește este justificat un lambou pediculat din mușchiul sternocleidomastoidian, iar un dren aspirație-închisă constituie o precauție rezonabilă. Drenul va fi în apropierea, dar nu în contact cu linia de sutură esofagiană sau oricare altă linie de sutură. El poate fi îndepărtat în 7-10 zile dacă linia de sutură rămâne sigură. Trebuie manifestată atenție atunci când se explorează traheea și esofagul pentru a evita lezarea iatrogenă a nervilor laringieni recurenți.

Leziunile penetrante ale regiunii cervicale creează deseori plăgi în structurile cavitare adiacente, de exemplu, traheea și esofagul sau artera carotidă și esofagul. Dacă, după reparare, aceste linii de sutură adiacente sunt în contact, situația este favorabilă pentru dezvoltarea complicațiilor postoperatorii dezastruoase tip fistulă. Pentru a evita aceste complicații țesutul viabil va fi interpus de rutină între liniile de sutură adiacente. Benzi viabile de mușchi sternocleidomastoidian sau fâșii musculare sunt utile pentru acest scop.

Apertura toracică

Vasele mari. Majoritatea leziunilor vaselor mari ale aperturii toracice (Zona I) sunt determinate de traumatismele deschise, deși arterele nenumite și subclavii sunt ocazional lezate prin traumatisme închise. Angiografia este de dorit pentru planificarea inciziei. Dacă aceasta nu este posibilă datorită instabilității hemodinamice, o abordare rezonabilă poate fi dedusă în urma radiografiei toracice și localizării

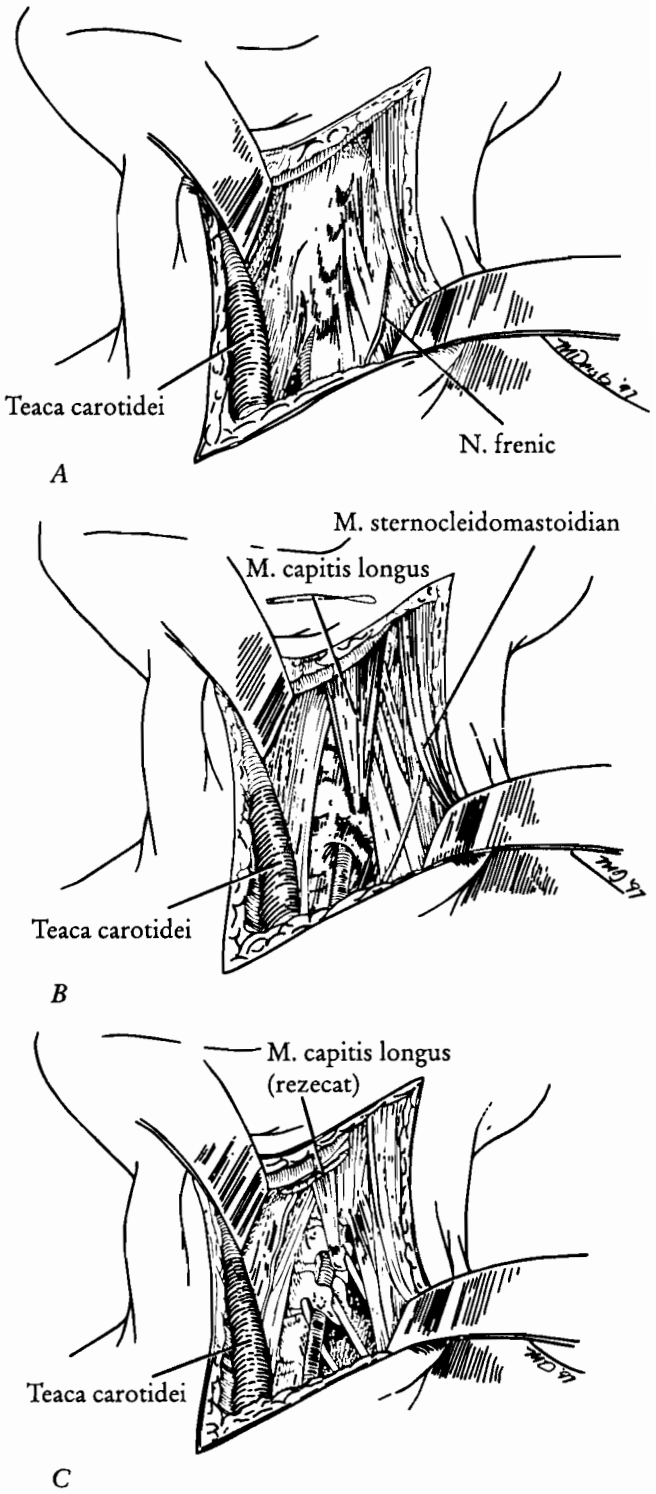


Fig. 6-34. *A.* Expunerea arterei vertebrale este începută prin tracționarea medială a conținutului tecii carotidei. *B.* Mușchii care se inseră pe elementele laterale ale coloanei cervicale sunt îndepărtați. *C.* Artera vertebrală este expusă prin îndepărtarea fasciei rezistente dintre elementele laterale sau prin îndepărtarea chiar a elementelor. Observați că rădăcinile nervilor cervicali ies imediat lateral și posterior de porțiunea laterală a fasciei. Ele sunt ușor lezate dacă nu se manifestă atenție.

plăgilor. Dacă pacientul prezintă un hemotorax stâng, va fi realizată o toracotomie anterolaterală în spațiul intercostal III sau IV stâng, deoarece poate fi lezată artera subclavie stângă proximală. Hemoragia poate fi controlată digital până

când leziunea vasculară este delimitată. Incizii sau extensii suplimentare sunt deseori necesare. O toracotomie anterolaterală dreaptă în spațiul intercostal III sau IV poate fi utilizată pentru leziunile aperturii toracice care se prezintă cu instabilitate hemodinamică și un hemotorax drept. De asemenea, poate fi utilizată o sternotomie mediană cu o extensie claviculară dreaptă. Pacienții instabili cu leziuni în apropierea fosei suprasternale pot prezenta un hematom mediastinal mare sau hemoragie cu exteriorizare directă. Acești pacienți vor fi explorați printr-o sternotomie mediană.

Dacă angiografia a identificat o leziune arterială poate fi utilizată o abordare mai directă. Fig. 6-35 prezintă diferite incizii care sunt utilizate în funcție de localizarea leziunii arteriale. O sternotomie mediană este utilizată pentru expunerea arterelor nenumite, carotidă dreaptă proximală și subclavie și carotidă stângă proximală.

Artera subclavie stângă proximală ridică o problemă unică. Deoarece ea are originea în arcul aortic mult posterior, nu este ușor de abordat printr-o sternotomie mediană. O toracotomie posterolaterală asigură expunere excelentă, dar acces mult limitat spre alte structuri și nu este recomandată. Cea mai bună opțiune este aceea de a crea un lambou cuprinzând toată grosimea peretelui toracic superior. Aceasta se realizează printr-o toracotomie anterolaterală în spațiul intercostal III sau IV pentru controlul proximal, o incizie supraclaviculară cu o rezecție a treimii mediale a claviculei și o sternotomie mediană, care leagă cele două incizii orizontale. Coastele pot fi secționate lateral pentru expunere suplimentară, care permite ca voletul să fie răsfrânt lateral cu puțin efort. Această incizie a fost cunoscută drept o toracotomie în carte sau trapă (Fig. 6-36). Porțiunea mijlocie a arterei subclavii este accesibilă prin îndepărtarea treimii proximale a fiecărei clavicule, incizia tegumentului fiind făcută direct peste claviculă. Inserțiile musculare sunt desprinse și clavicula este secționată cu un ferăstrău cu fir Gigli. Porțiunea restantă medială a claviculei este ridicată energic. Periostul este disecat dinspre partea posterioară a osului până când este atinsă articulația sternoclaviculară. Inserțiile capsulare sunt secționate cu un foarfece gros sau bisturiu și osul este dezgolit. Periostul și fascia subiacentă sunt foarte rezistente și trebuie incizate prin tăiere de-a lungul direcției vasului. Vena subclavie este mobilizată și artera este direct sub ea. Mușchiul scalen anterior este secționat în cazul leziunilor aflate chiar proximal de trunchiul tirocervical; nervul frenic, relativ mic, va fi identificat pe partea sa anterioară și cruțat. Se poate produce leziunea iatrogenă a fasciculelor plexului brahial.

Vasele mari sunt fragile și pot fi ușor rupte în timpul disecției sau zdrobite cu o pensă. Unii recomandă sutura leziunilor proximale ale arterei pe partea arcului aortic și suturarea unei grefe într-o nouă localizare la nivelul arcului. Grefa este apoi cusută la arteră lax, fără tensiune. Autorii nu au găsit acest lucru necesar, dacă ne asigurăm că vasele sunt manevrate cu atenție.

Traheea și esofagul. Traheea și esofagul sunt dificil de abordat la nivelul aperturii toracice. Poate fi utilizată combinarea unei incizii la nivelul regiunii cervicale cu o toracotomie anterolaterală înaltă. Alternativ, aceste structuri pot fi abordate printr-o sternotomie mediană, asigurându-ne că vena și artera nenumite stângi sunt secționate. Secționarea temporară cu ligaturi a arterei nenumite este bine tolerată de persoanele altminteri sănătoase; dar vasul va fi reparat după tratamentul leziunii traheale sau esofagiene. Vena nu necesită

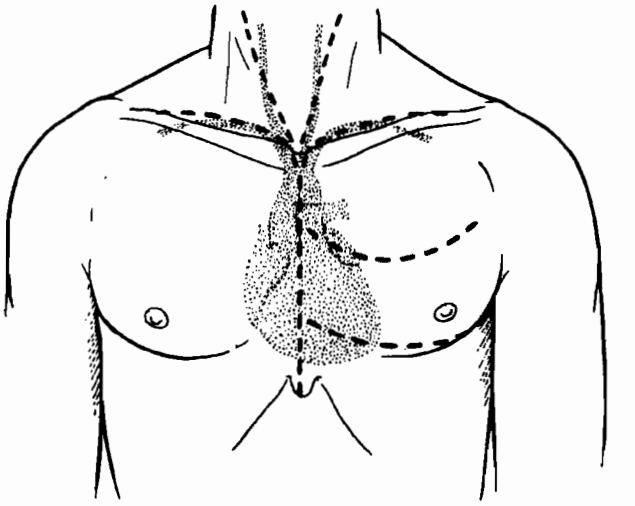


Fig. 6-35. Inciziile pentru leziunile arteriale ale aperturii toracice. Alegerea inciziei se bazează pe vasul lezat subiacent. Deoarece leziunea subiacentă nu este întotdeauna cunoscută, chirurgul trebuie să fie pregătit să prelungească incizia inițială sau să realizeze incizii suplimentare.

venorafie. Ca și la nivelul regiunii cervicale, liniile de sutură adiacente vor fi separate prin țesut viabil. În acest scop o porțiune a sternocleidomastoidianului poate fi rotită în jos.

Toracele

Cele mai obișnuite complicații amenințătoare de viață determinate de traumatismele toracice închise și deschise sunt hemotoraxul, pneumotoraxul sau o combinație a celor două. Aproximativ 85% din acești pacienți pot fi tratați definitiv cu un dren toracic. Datorită vâscozității sângelui în diferite stadii ale coagulării va fi utilizat un dren toracic de 36F sau

Fig. 6-36. Această incizie de toracotomie anterolaterală stângă este cunoscută drept o toracotomie în carte sau trapă. De obicei incizia inferioară (către partea stângă a imaginii) este realizată prin spațiul intercostal III sau IV; totuși, pacientul a suferit un stop cardiac, care a necesitat o toracotomie pentru resuscitare în spațiul intercostal V. Artera subclavie stângă proximală a fost lezată. Adăugarea unei incizii supraclaviculare și a unei sternotomii mediane a permis expunerea și controlul acestui vas problematic.

mai mare. Dacă un dren nu evacuează complet hemotoraxul (un „hemotorax coagulat"), va fi plasat un al doilea dren (Fig. 6-37). Dacă al doilea dren toracic nu îndepărtează sângele va fi realizată o toracotomie, datorită riscului hemoragiei ce pune în pericol viața. Sursele obișnuite de hemoragie includ vasele intercostale, artera toracică internă, parenchimul pulmonar și cordul. Surse mai rare sunt vasele mari, arcul aortic, vena azygos, vena cavă superioară și vena cavă inferioară. Sângele poate intra în torace și dintr-o leziune abdominală printr-o perforație sau ruptură a diafragmului. Indicațiile tratamentului chirurgical al traumatismelor toracice deschise sunt enumerate în Tabelul 6-8.

Indicațiile toracotomiei în traumatismele închise se bazează pe diagnosticul preoperator specific. Acestea includ tamponada cardiacă, ruptura aortei toracice descendente, ruptura unei bronhii principale și ruptura esofagului. Toracotomia pentru hemotorax în absența diagnosticelor de mai sus este rareori indicată. Un perete toracic zdrobit care produce un hemotorax este mai bine tratat de către un radiolog intervenționist prin embolizare.

Inciziile toracice. Alegerea inciziei este importantă și depinde de organele care sunt tratate. Pentru toracotomia exploratorie practicată pentru o hemoragie, pacientul se află în decubit dorsal și se realizează o toracotomie anterolaterală. În funcție de ceea ce se descoperă, incizia poate fi prelungită de partea cealaltă a sternului sau chiar mai departe pentru o toracotomie anterolaterală bilaterală. De obicei este preferat spațiul intercostal V, cu excepția cazului când chirurgul cunoaște precis care organe sunt lezate și știe ce expunere va fi lărgită prin alegerea unui alt spațiu intercostal. Cu ajutorul acestor incizii sunt accesibile cordul, plămânii, arcul aortic, vasele mari și esofagul. Trebuie manifestată atenție pentru a ligatura artera și vena toracică internă, dacă ele sunt transsecționate. Acest pas este deseori omis, ceea ce determină hemoragie continuă, care împiedică un câmp vizual bun și pune în pericol pacientul.

De asemenea, cordul poate fi abordat printr-o sternotomie mediană. Deoarece puțin altceva poate fi realizat în torace prin această incizie, ea este de obicei rezervată plăgilor prin înjunghiere ale toracelui anterior la pacienții care se prezintă cu tamponadă cardiacă. Toracotomiile posterolaterale sunt rareori utilizate deoarece ventilația este alterată în plămânul decliv și incizia nu poate fi extinsă. Există două excepții specifice. Leziunile feței posterioare ale traheei sau bronhiilor principale în apropierea carinei traheale sunt inaccesibile dinspre partea stângă sau frontală. Singura abordare posibilă este prin toracele drept utilizând o toracotomie posterolaterală. O ruptură a aortei toracice descendente poate fi reparată numai printr-o toracotomie posterolaterală stângă. Deoarece autorii utilizează șuntul cardiac stâng pentru aceste intervenții, șoldurile și picioarele pacientului sunt rotate către poziția de decubit dorsal, pentru a câștiga acces spre regiunea inghinală stângă, pentru a cateteriza artera femurală. Este utilă și pentru a permite expunerea optimă pentru a rezeca coasta a 4-a și a intra în torace prin patul ei.

Cordul. Majoritatea leziunilor cardiace sunt rezultatul traumatismelor deschise și orice parte a cordului este susceptibilă. Controlul hemoragiei este crucial în timpul cardiorafiei și pot fi utilizate câteva tehnici. Atriul poate fi clampat cu o pensă vasculară Satinsky. Controlul digital și sutura manuală sunt posibile oriunde la nivelul cordului, deși tehnica necesită îndemânare și un ac cardiovascular lung, curbat. Totuși, posibilitatea infecțiilor virale transmise prin sânge ridică semne

Fig. 6-37. Un hemotorax coagulat.

de întrebare privind utilizarea acestei metode. Dacă orificiul este mic, un burete „cât o alună" prins în vârful unui hemostat poate fi plasat în plagă, sau hemoragia poate fi acceptată în timp ce sunt plasate firele de sutură. Pentru orificiile mai mari un cateter Foley 16F cu un balon de 30 ml poate fi umflat cu 10 ml de soluție salină. Tracțiunea blândă asupra cateterului controlează hemoragia din orice plagă cardiacă, deoarece plăgile prea mari pentru tamponada cu balon sunt incompatibile cu supraviețuirea. Plasarea suturilor cu balonul umflat este problematică. De obicei capetele plăgii sunt închise progresiv către mijloc, până când cantitatea de sânge pierdut în cazul îndepărtării balonului este acceptabilă. Utilizarea agrafelor tegumentare pentru controlul temporar al hemoragiei a devenit populară, în special când a fost realizată toracotomia în camera de gardă. Utilizarea agrafelor prezintă avantajele scăderii riscului lezării prin înțepare cu ace a chirurgului și nu solicită atenția necesitată de un cateter cu balon. În majoritatea cazurilor hemostaza nu este nici perfectă, nici definitivă. Oprirea influxului de sânge către cord prin clamparea venelor cave superioară și inferioară poate fi realizată pentru perioade scurte, și aceasta poate fi esențială pentru tratamentul plăgilor extensive sau multiple precum și al celor care sunt dificil de expus.

Repararea imediată a leziunii valvulare sau defectelor septale acute este rareori necesară și necesită șunt cardiopulmonar total, care prezintă o mortalitate mare în această situație. Majoritatea pacienților care supraviețuiesc de la realizarea leziunii până la spital au o evoluție bună numai în cazul reparării externe. După recuperare, cordul poate fi în

Tabelul 6-8

Indicațiile tratamentului chirurgical al traumatismelor toracice deschise

Hemotoraxul coagulat
Fistulă aeriană mare cu ventilație inadecvată sau colabare persistentă a plămânului
Drenajul a mai mult de 1500 ml de sânge atunci când drenul toracic este introdus prima oară
Continuarea hemoragiei cu mai mult de 200 ml pe oră timp de ≥ 3 ore consecutiv
Perforația esofagiană
Tamponada cardiacă

întregime evaluat și, dacă este necesar, repararea secundară poate fi realizată în condiții mai controlate. Leziunile arterelor coronare impun, de asemenea, probleme dificile. Ligatura conduce la infarct acut distal de ligatură, iar reconstrucția necesită șunt. Artera coronară dreaptă poate fi ligaturată oriunde, dar aritmiile rezultate pot fi extrem de rezistente la tratament. Arterele descendentă anterioară stângă și circumflexă nu pot fi ligaturate proximal fără a determina un infarct mare. Aceste leziuni sunt rare și, de obicei, produc decesul la locul accidentului.

Plămânii. Leziunile pulmonare care necesită intervenție chirurgicală sunt determinate de obicei de traumatismele deschise. În trecut plăgile de intrare și ieșire erau suturate pentru a controla hemoragia. Aceasta a creat condiții favorabile pentru embolia aeriană, care uneori a determinat moartea subită în sala de operație sau în perioada postoperatorie imediată. Tractotomia pulmonară a fost utilizată pentru a reduce această problemă precum și necesitatea rezecției pulmonare. Dispozitivele de sutură mecanică liniară sunt introduse direct în traiectul leziunii și poziționate astfel încât să determine cel mai mic grad de devascularizare (Fig. 6-38). Sunt create două linii de sutură mecanică și plămânul este secționat între ele. Aceasta permite accesul direct spre vasele care sângerează și bronhiile cu pierderi aeriene. Nu se face nici un efort pentru a închide defectul. Lobectomia sau pneumonectomia este rareori necesară. Lobectomia este indicată numai în cazul unui lob complet devascularizat sau distrus. Leziunile parenchimului destul de severe pentru a necesita pneumonectomie sunt rareori asociate cu supraviețuirea, iar leziunile majore ale hilurilor pulmonare care necesită pneumonectomie sunt de obicei letale la locul accidentului.

Traheea și esofagul. Leziunile traheei și esofagului sunt tratate în același mod precum s-a descris mai sus pentru leziunile pulmonare. Deoarece expunerea poate fi dificilă, vor fi luate măsuri pentru a colaba plămânul de pe partea care se operează prin utilizarea unei sonde endotraheale cu dublu lumen (o sondă cu dublu lumen este rareori necesară pentru leziunea cardiacă sau pulmonară). Repararea leziunilor bronhiilor principale și traheei în apropierea carinei traheale poate determina o pierdere completă a ventilației, atunci când este deschisă pleura supraiacentă, chiar dacă este utilizată o sondă cu dublu lumen. Fluxul de gaze dinspre ventilator scapă preferențial prin leziune și nici un plămân nu va fi ventilat. Ocluzia digitală a leziunii poate controla pierderea de aer, dacă leziunea este mică. Leziunile mai mari constituie o amenințare iminentă pentru viață. Pentru a evita această catastrofă, o sondă endotraheală de 6 sau 7 mm cu balonaș va fi așezată pe masa chirurgicală și un al doilea ventilator va fi disponibil. Dacă ventilația este inadecvată chirurgul poate introduce și umfla sonda endotraheală în bronhia principală de pe partea opusă, prin leziune, pentru a permite ventilația unui plămân, în timp ce leziunea este reparată. În final, sonda va trebui să fie îndepărtată pentru a închide defectul, dar orificiul restant poate fi controlat digital. Alternativ, este posibil ca anestezistul să canuleze bronhia opusă.

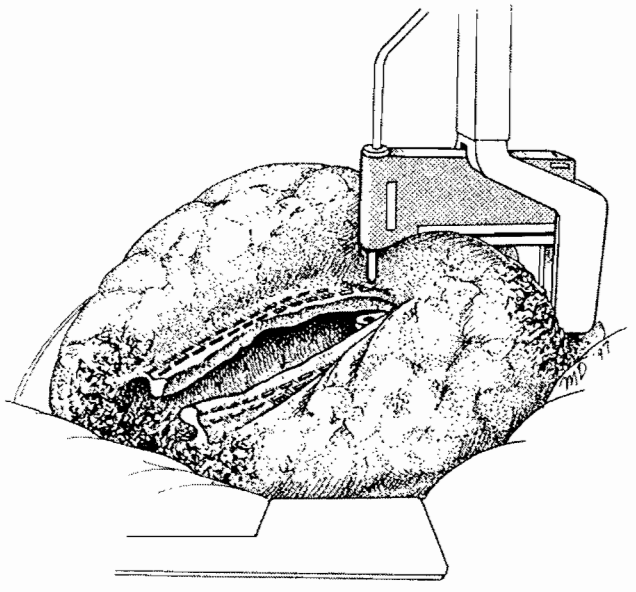


Fig. 6-38. Tractotomia pulmonară. Secționarea parenchimului pulmonar între liniile de sutură mecanică adiacente permite accesul direct, rapid spre vasele sau bronhiile lezate, de-a lungul traiectului unei leziuni penetrante.

Aorta toracică descendentă. Apariția paraplegiei prin leziunea ischemică a măduvei spinării a constituit o preocupare în leziunile aortei toracice descendente. Din punct de vedere conceptual, au fost recomandate două tehnici. Tehnica mai simplă, deseori cunoscută drept „clampează și suturează" este realizată prin aplicarea penselor vasculare proximal și distal pe leziune și repararea sau substituția porțiunii lezate a aortei. Această metodă determină hipoperfuzie tranzitorie a măduvei spinării distal de pense, precum și a tuturor organelor abdominale. Dozele mari de vasodilatatoare sunt, de asemenea, necesare pentru a scădea postsarcina și a evita insuficiența cardiacă stângă acută. Dacă timpul de clampare este scurt, mai puțin de 30 de minute, paraplegia este rară. Timpi de clampare mai lungi au fost asociați cu paraplegie la aproximativ 10% din pacienți. Timpi de clampare mai scurți de 30 de minute sunt dificil de obținut, atunci când există mai multe rupturi care necesită reparare complexă. O abordare alternativă constă în a asigura o metodă de menținere a unui grad rezonabil de perfuzie către organele aflate distal de pense. Două tehnici au fost utilizate pentru a realiza acest obiectiv. Prima constă în utilizarea unui șunt, o cale extraanatomică temporară în jurul penselor. O sondă impregnată în heparină, șuntul Gott, a fost concepută în mod special pentru acest scop, dar volumul fluxului sanguin către aorta distală este marginal. A doua metodă constă în utilizarea șuntului cardiac stâng. Cu această metodă un volum de sânge oxigenat este sifonat dinspre cordul stâng și pompat în aorta distală. Ratele fluxului de 2-3 l/min par să asigure protecție adecvată prin menținerea unei presiuni de perfuzie distală mai mare de 65 mmHg. Aceasta este metoda preferată. Vena pulmonară superioară stângă, mai curând decât atriul stâng, este canulată pentru a îndepărta sângele dinspre cord, deoarece vena este mai rezistentă și mai puțin predispusă la ruptură (Fig. 6-39). Artera femurală stângă este canulată pentru a întoarce sângele spre aorta distală. O pompă centrifugală este utilizată, deoarece ea nu este la fel de trombogenă precum o pompă cu role și heparinizarea nu este necesară. Aceasta poate constitui un beneficiu semnificativ la pacienții cu leziuni multiple, în special la cei cu hemoragie intracraniană. Uneori s-au produs infarcte cerebrale mici, și 5.000-10.000 unități de heparină sunt de obicei administrate, dacă nu există contraindicații legate de leziuni asociate.

După ce șuntul este inițiat, pensa vasculară proximală este aplicată între arterele carotidă comună stângă și subclavie stângă, iar pensa distală este plasată distal de leziune. Artera

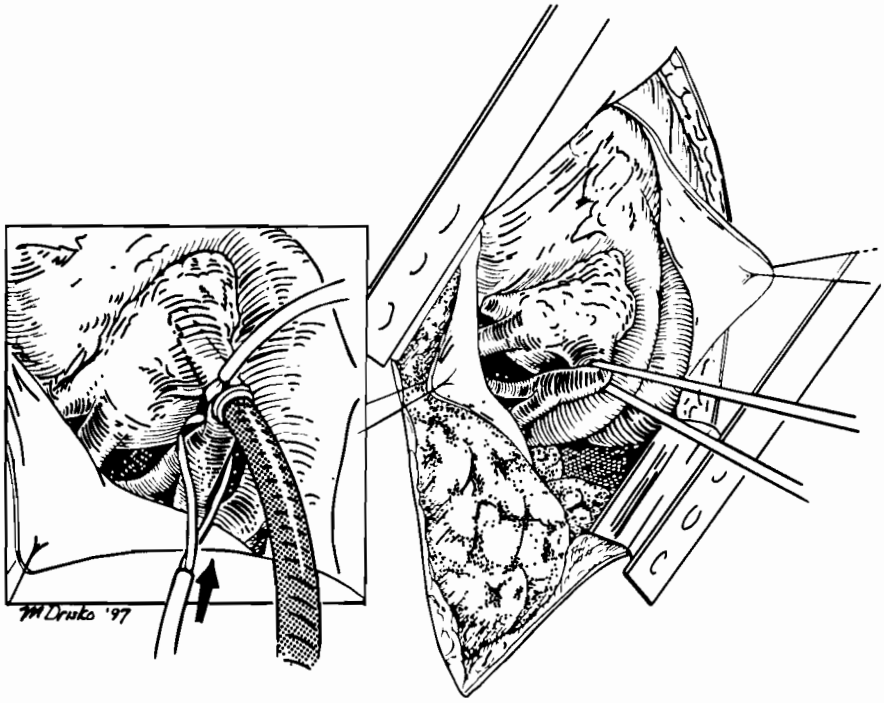


Fig. 6-39. Atunci când se repară o ruptură a aortei toracice descendente, perfuzia măduvei spinării în timpul clampării aortei este obținută prin utilizarea șuntului cardiac stâng. Canula arterială este introdusă în artera femurală stângă și vena pulmonară superioară stângă este utilizată ca o sursă de sânge oxigenat. Vena este preferată față de atriul stâng deoarece ea este mai puțin predispusă la rupere.

subclavie stângă este clampată separat. Hematomul este deschis și leziunea evaluată. La majoritatea pacienților este plasată o grefă scurtă de Dacron etanșeizată cu gelatină, de obicei cu diametrul de 18-22 mm. Repararea primară fără o grefă este posibilă la unii pacienți. Pentru anastomoze sau linii de sutură este utilizat fir de polipropilen 3-0. Aerul și cheagurile sunt îndepărtate din aorta cuprinsă între cele două pense și artera subclavie înainte de suturarea finală. După terminarea reparării pensele sunt îndepărtate și pacientul este desprins de pompă. Canulele sunt îndepărtate și vasele sunt reparate. Meta-analiza care compară metoda „clampează și suturează" cu metoda șuntului cardiac stâng a dezvăluit o incidență semnificativ mai mică a paraplegiei atunci când este utilizată pompa.

Leziunile arcului aortic transvers se produc prin traumatisme închise. Pensa proximală poate fi, de obicei, plasată între arterele nenumită și carotidă stângă fără infarct cerebral. Totuși, pensa proximală nu poate fi plasată proximal de artera nenumită. O posibilă abordare a leziunilor în care pensele exclud complet circulația cerebrală constă în a utiliza hipotermia profundă și stopul circulator.

Lambourile mici ale intimei aortei toracice, fără hematoame, pot fi tratate nechirurgical. Stenturile mediastinale intraluminale pot furniza de asemenea o soluție, dar rolul lor rămâne să fie definit. Leziunile penetrante ale aortei toracice sunt rare și nu permit destul timp pentru a pune în funcțiune pompa. Nu există alternativă, doar utilizarea tehnicii „clampează și suturează" cu pense parțial ocluzive, dacă este posibil.

Abdomenul

La adulți toate explorările abdominale sunt realizate utilizând o incizie lungă pe linia mediană, datorită multiplelor posibilități pe care le oferă. Pentru copiii sub vârsta de 6 ani o incizie transversală poate fi avantajoasă. Dacă pacientul a fost în șoc sau este în prezent instabil, nu se va face nici o încercare de a controla hemoragia de la nivelul peretelui abdominal, până când sursele majore de hemoragie nu au fost identificate și controlate. Incizia va fi realizată cu un bisturiu, mai curând decât cu o unitate electrochirurgicală, deoarece el este mai rapid. Lichidul și sângele coagulat sunt rapid evacuate cu multiple câmpuri abdominale și aspirație. Câmpuri suplimentare sunt plasate în fiecare cadran pentru a localiza hemoragia, și aorta este palpată pentru a estima presiunea sanguină.

Dacă hemoragia ce duce la exsanguinare este întâlnită la deschiderea abdomenului ea este de obicei determinată de lezarea ficatului, aortei, venei cave inferioare sau vaselor iliace. Dacă ficatul este sursa, pediculul hepatic va fi imediat clampat (o manevră Pringle) și ficatul comprimat posterior prin împachetare strânsă cu câteva câmpuri abdominale puse între leziunea hepatică și fața internă a peretelui toracic anterior drept (Fig. 6-40, 6-41). Această combinație de manevre controlează temporar hemoragia din majoritatea leziunilor hepatice compatibile cu supraviețuirea.

Dacă hemoragia ce duce la exsanguinare are originea în apropierea liniei mediane a retroperitoneului, se aplică presiune manuală direct cu un câmp abdominal, iar aorta este expusă și clampată la nivelul hiatului diafragmatic. Aceiași abordare este utilizată în pelvis, exceptând faptul că aorta infrarenală poate fi clampată, ceea ce este mai ușor și mai sigur deoarece sunt evitate ischemia splanhnică și renală. Leziunile vaselor iliace impun o problemă particulară pentru controlul vascular de urgență. Deoarece există atât de multe vase mari în vecinătate, leziunile vasculare multiple sunt frecvente. Leziunile venoase nu sunt controlate prin clamparea aortei. O manevră utilă în aceste cazuri este izolarea vasculară pelvină (Fig. 6-42). Pentru pacienții stabili cu hematoame mari pe linia mediană, clamparea aortei proximal de hematom este, de asemenea, o precauție înțeleaptă. Mulți chirurgi se opresc câteva momente, după ce hemoragia evidentă a fost controlată, pentru a identifica sursele clare de contaminare intestinală și minimalizarea scurgerilor ulterioare. Aceasta poate fi realizată cu o sutură continuă sau cu pense Babcock.

Orice organ poate fi lezat prin traumatisme deschise sau închise, dar anumite organe sunt lezate mai des, în funcție de mecanism. În contuzii organele care nu se pot retrage din fața

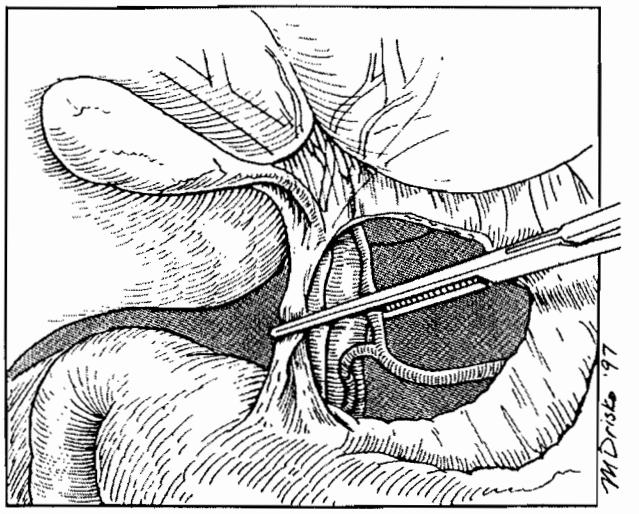


Fig. 6-40. Manevra Pringle.

impactului prin deformare elastică sunt cel mai probabil lezate. Organele parenchimatoase – ficat, splină și rinichi – sunt reprezentative pentru acest grup. În cazul plăgilor abdominale, organele cu cea mai mare suprafață anterioară sunt cele mai predispuse la lezare, de exemplu: intestinul subțire, ficatul și colonul. Gloanțele și cuțitele urmează, de obicei, traiecte liniare și structurile adiacente sunt frecvent lezate, de exemplu: pancreasul și duodenul. Plaga abdominală nu este limitată de proprietățile elastice ale țesutului, iar leziunile vasculare sunt mult mai frecvente. Deși aceste principii generale simplifică localizarea leziunilor, excepând cazul când pacientul a prezentat o hemoragie ce duce la exsanguinare, va fi realizată întotdeauna o explorare metodică.

Organele abdominale sunt sistematic examinate prin inspecție sau palpare. Leziunile omise sunt o problemă serioasă cu rezultate deseori fatale. În cazul plăgilor abdominale pot exista leziuni omise, dacă traiectele plăgilor nu sunt urmărite pe toată lungimea lor. De asemenea, leziunile pot fi omise dacă chirurgul nu

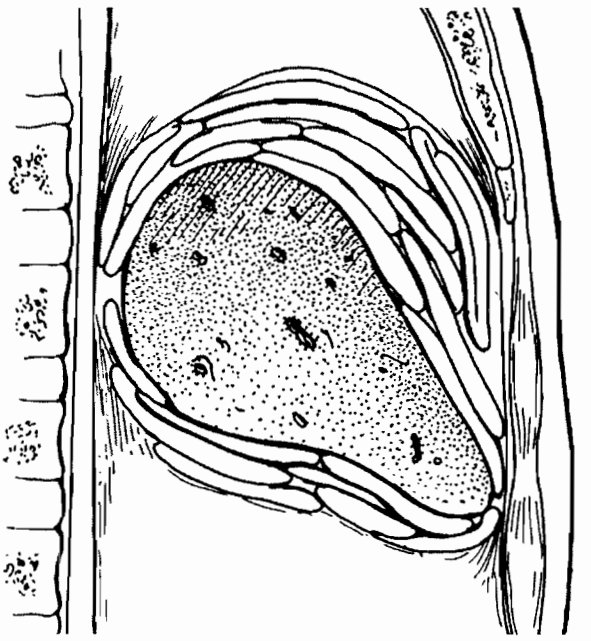


Fig. 6-41. O imagine sagitală a câmpurilor plasate pentru a controla hemoragia hepatică.

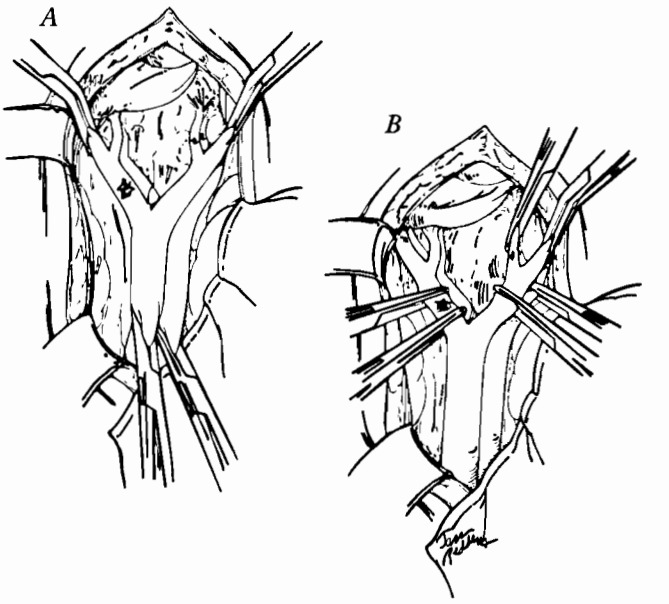


Fig. 6-42. Izolarea vasculară pelvină. *A.* Poziția inițială a penselor. *B.* Pe măsură ce disecția continuă pensele sunt deplasate progresiv mai aproape de leziunile vasculare până când este obținut controlul definitiv al hemoragiei.

explorează structurile retroperitoneale, precum colonul ascendent și descendent, porțiunea a doua și a treia a duodenului și ureterele. Leziunile aortei sau venei cave pot fi temporar tamponate de structurile supraiacente. Dacă retroperitoneul este deschis și leziunea omisă, se poate produce o hemoragie masivă tardivă după închiderea abdomenului. Contuziile abdominale sunt de obicei evidente, dar leziunile pancreasului, duodenului, vezicii urinare și chiar ale aortei pot fi omise.

Leziunile vasculare. Lezarea arterelor și venelor principale din abdomen constituie o provocare tehnică pentru chirurg și deseori sunt fatale. În cazul plăgilor abdominale toate vasele sunt susceptibile la lezare. În contuziile abdominale leziunile vasculare sunt mult mai rare și, de obicei, implică arterele și venele renale, deși toate celelalte vase, inclusiv aorta, pot fi lezate. Câteva vase sunt dificil de expus: vena cavă retrohepatică, aorta suprarenală, axul celiac, artera mezenterică superioară proximală, joncțiunea venelor mezenterică superioară, splenică și portă și bifurcația venei cave. Au fost descrise tehnici care ajută la expunerea acestor vase. Aorta suprarenală, axul celiac și arterele mezenterică superioară proximală și renală stângă pot fi expuse prin rotarea spre medial stânga a viscerelor (Fig. 6-43). Aceasta este realizată prin incizarea reflexiei peritoneale laterale stângi începând de la colonul descendent distal și extinzând incizia dincolo de unghiul splenic, în jurul feței posterioare a splinei, înapoia fundului gastric și terminând la nivelul esofagului. Această incizie permite ca splina, colonul stâng, pancreasul și stomacul să fie rotate spre linia mediană. Secționarea stâlpului stâng al diafragmului permite accesul spre aortă mult deasupra axului celiac. În contrast, mobilizarea colonului drept și o manevră Kocher expun întreaga venă cavă inferioară cu excepția porțiunii retrohepatice și sunt simple din punct de vedere tehnic. Acestea sunt cunoscute drept o rotație spre medial dreapta a viscerelor (Fig. 6-44). Rinichiul poate fi lăsat in situ sau mobilizat o dată cu restul viscerelor în cazul rotațiilor spre medial dreapta și stânga.

Joncțiunea venelor mezenterică superioară, splenică și portă poate fi expusă în chirurgia planificată prin disecția vaselor dinspre pancreas, așa cum este necesar atunci când se realizează un șunt splenorenal distal. În prezența hemoragiei masive dintr-o leziune venoasă acest lucru poate fi imposibil. De aceea, colul pancreasului este secționat fără ezitare. Aceasta asigură expunere excelentă a acestei arii dificile.

Vizualizarea bifurcației venei cave este împiedicată de către artera iliacă comună dreaptă. Acest vas va fi secționat pentru a expune leziunile extinse ale venei cave din această regiune (Fig. 6-45). Artera trebuie să fie reparată după ce este tratată leziunea venoasă. Amputația se realizează la aproximativ 50% din pacienții la care vasele nu sunt reparate.

Ficatul. Marginile costale inferioare împiedică inspecția și abordarea directă al ficatului. Expunerea lobului drept poate fi îmbunătățită prin ridicarea marginii costale drepte cu un retractor mare Richardson. Lobul drept poate fi mobilizat prin secționarea ligamentelor triunghiular drept și coronar. După secționarea ligamentului triunghiular drept disecția este continuată spre medial, secționând ligamentele coronar superior și inferior. Lobul drept poate fi apoi rotat spre medial în câmpul chirurgical. Mobilizarea lobului stâng este realizată în același mod. Trebuie manifestată atenție atunci când sunt secționate oricare din ligamentele coronare, datorită vecinătății lor cu venele hepatice și vena cavă retrohepatică. Uneori poate fi necesar să prelungim incizia abdominală mediană în torace. Acest lucru este cel mai bine realizat printr-o sternotomie mediană. Pericardul și diafragmul pot fi secționate către centrul venei cave inferioare. Combinarea inciziilor asigură o expunere remarcabilă a venelor hepatice și venei cave retrohepatice în același timp evitând lezarea nervilor frenici.

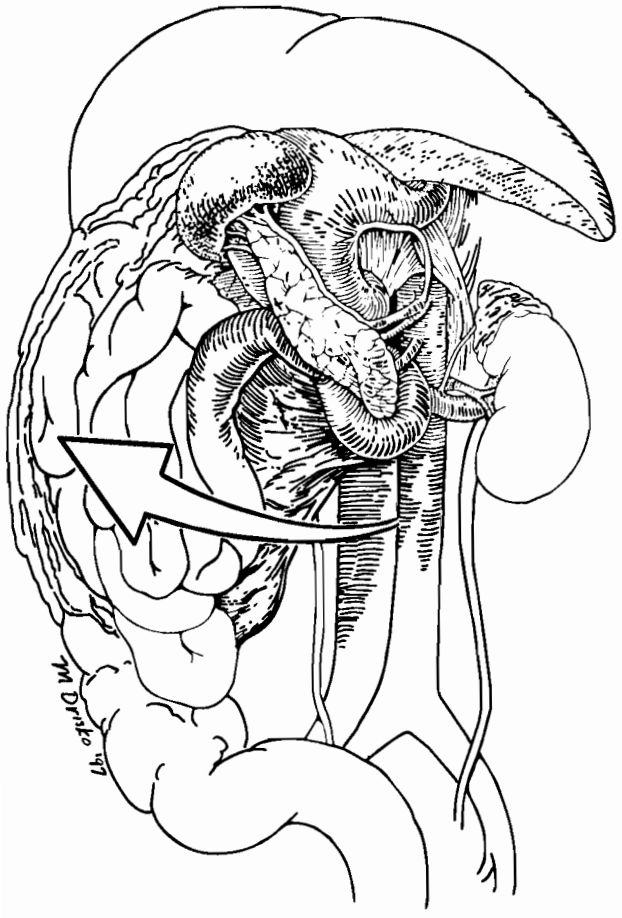


Fig. 6-43. Rotația spre medial dreapta a viscerelor este utilizată pentru a expune aorta abdominală superioară.

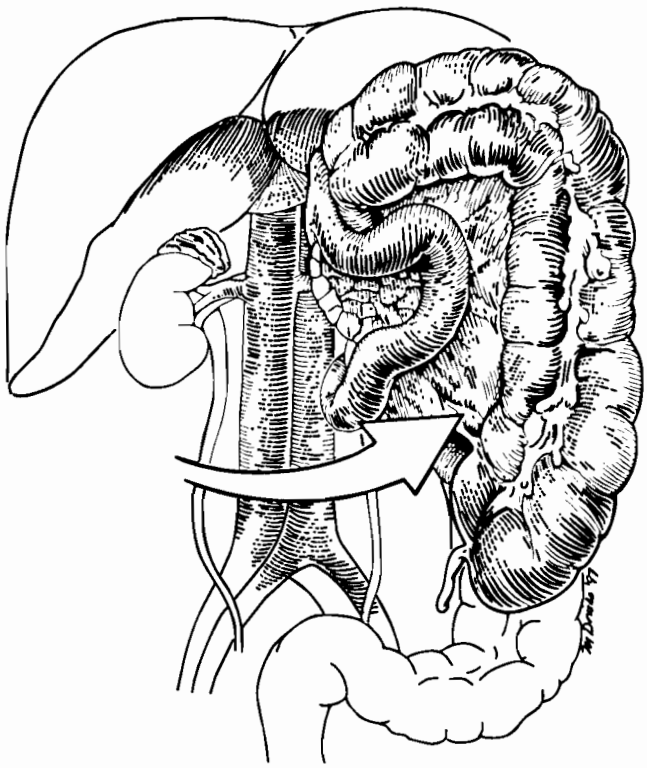


Fig. 6-44. Rotația spre medial stânga a viscerelor este utilizată pentru a expune vena cavă infrahepatică.

Manevra Pringle este una dintre cele mai utile tehnici pentru evaluarea extinderii leziunilor hepatice (vezi Fig. 6-40). La pacienții cu leziuni hepatice extinse, manevra Pringle diferențiază între hemoragia din artera hepatică și vena portă, care se oprește atunci când pensa este aplicată, și hemoragia din venele hepatice și vena cavă retrohepatică, care nu se oprește. Autorii preferă să rupă manual epiploonul mic și plasează pensa dinspre partea stângă, în același timp ghidând brațul posterior al pensei prin orificiul Winslow cu ajutorul indicelui stâng. Această abordare prezintă avantajul evitării lezării structurilor din pedicului hepatic, asigurându-ne că pensa va fi plasată adecvat de la început, și cuprinzând orice artere anormale sau hepatice stângi accesorii între brațele pensei.

Tehnicile controlului temporar al hemoragiei de la nivelul ficatului sunt necesare atunci când avem de a face cu o leziune extinsă, pentru a asigura anestezistului suficient timp pentru a restabili volumul sanguin circulant înainte de intervenție, și deoarece nu este posibil să controlăm simultan hemoragia cu origine la nivelul a mai mult de o localizare din abdomen. Tehnicile de hemostază temporară care s-au dovedit a fi cele mai utile sunt compresia hepatică, manevra Pringle și împachetarea perihepatică. Compresia manuală a unei leziuni hepatice hemoragice poate fi o manevră ce salvează viața (Fig. 6-46). Adăugarea câmpurilor abdominale pe suprafața ficatului distribuie forțele realizate cu degetele și micșorează șansa de a agrava leziunea. Dacă marginile dilacerate ale ficatului sunt cu atenție afrontate și sunt aplicate forțe adecvate, poate fi controlată hemoragia din aproape oricare leziune hepatică. Dezavantajul evident constă în aceea că este necesară o îndemânare considerabilă și că puțin altceva poate fi făcut în

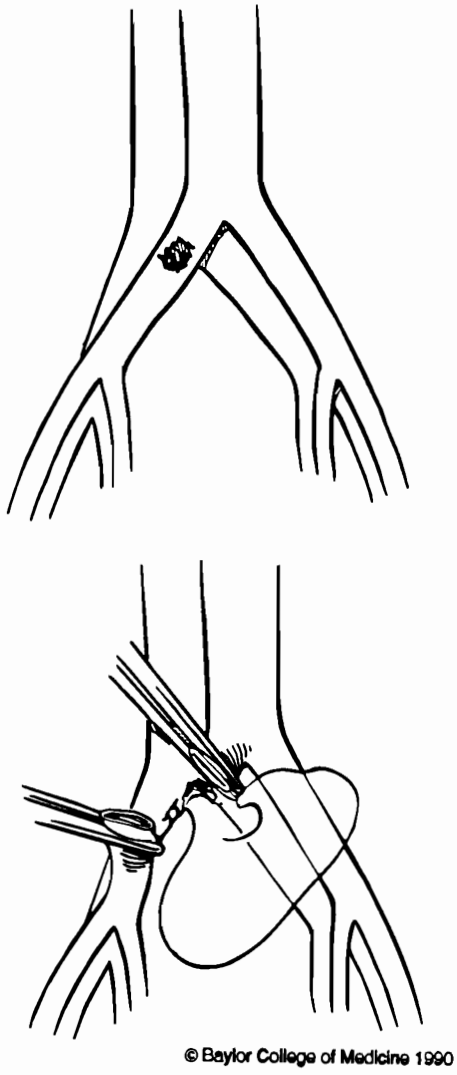


Fig. 6-45. Secționarea arterei iliace comune drepte pentru a expune bifurcația venei cave inferioare.

timp ce este comprimat ficatul. Compresia manuală se potrivește cel mai bine tentativelor imediate de a împiedica exsanguinarea și pentru controlul periodic în timpul unei intervenții complexe.

Împachetarea perihepatică este, de asemenea, capabilă să controleze hemoragia din majoritatea leziunilor hepatice și prezintă avantajul de a elibera mâinile chirurgului. Câmpurile abdominale, două sau trei suprapuse, vor rămâne pliate. Marginea costală dreaptă este ridicată și câmpurile sunt plasate strategic peste și în jurul locului sângerării (vezi Fig. 6-41). Câmpuri suplimentare vor fi plasate între ficat, diafragm și peretele toracic anterior până când este controlată hemoragia. 10-15 câmpuri pot fi necesare pentru a controla hemoragia dintr-o leziune extinsă a lobului drept. Eficacitatea împachetării poate fi amplificată prin aplicarea unei presiuni de sus în jos asupra marginii costale drepte de către un asistent. Împachetarea leziunilor lobului stâng nu este la fel de eficientă, deoarece există insuficient perete abdominal și toracic anterior de lobul stâng, pentru a asigura compresie adecvată, abdomenul fiind deschis. Hemoragia din lobul stâng poate fi de obicei controlată prin mobilizarea lobului și comprimarea lui între mâinile chirurgului.

Două complicații ar putea fi determinate de împachetarea leziunilor hepatice. Împachetarea strânsă poate comprima vena cavă inferioară și scade umplerea cardiacă, iar diafragmul drept va fi împins spre cranial, crescând presiunea în căile aeriene și scăzând volumul curent și capacitatea funcțională reziduală. Chirurgul trebuie să decidă dacă aceste complicații sunt mai importante decât riscul hemoragiei adiționale.

Împachetarea perihepatică nu controlează în mod cert hemoragia din ramurile mai mari ale arterei hepatice. Manevra Pringle este utilizată deseori ca un adjuvant al împachetării pentru controlul temporar al hemoragiei arteriale. Corect aplicată o manevră Pringle elimină întreg fluxul hepatic. Intervalul de timp în care poate fi aplicată o manevră Pringle fără a determina lezarea ischemică ireversibilă a ficatului nu se cunoaște. Câțiva autori au documentat o manevră Pringle aplicată timp de mai mult de o oră fără lezare hepatică apreciabilă; aceasta reprezintă o situație rezonabilă. Altă opțiune pentru controlul temporar al hemoragiei hepatice constă în a utiliza un garou. După mobilizarea lobului care sângerează, un dren Penrose de 1 inch este înfășurat în jurul ficatului în vecinătatea scizurii anatomice dintre lobii stâng și drept. Drenul este strâns până când hemoragia se oprește; tensiunea este menținută prin plasarea unei pense pe dren. Totuși, garourile sunt dificil de utilizat, deoarece ele deseori derapează sau chiar erodează din parenchim. O alternativă constă în a utiliza o pensă hepatică Lin, deși ea prezintă aceleași inconveniente ca și garoul. Dacă are succes dispozitivul de ocluzionare este îndepărtat în 24 de ore și țesutul neviabil este rezecat.

Tehnici speciale au fost dezvoltate pentru controlul hemoragiei din leziunile venoase juxtahepatice. Aceste intervenții extraordinare includ izolarea vasculară hepatică cu pense, șuntul atriocav și balonul Moore-Pilcher. Izolarea vasculară hepatică cu pense este realizată prin aplicarea unei manevre Pringle, clampând aorta la nivelul diafragmului și clampând vena cavă suprarenală și suprahepatică. Deși această tehnică a avut succes în intervențiile planificate, utilizarea ei la pacienții traumatizați a avut rezultate mixte, deoarece pacienții cu șoc hemoragic profund nu tolerează scăderea bruscă a întoarcerii venoase spre cord.

Șuntul atriocav a fost conceput pentru a obține izolarea vasculară hepatică, în același timp permițând întoarcerea spre

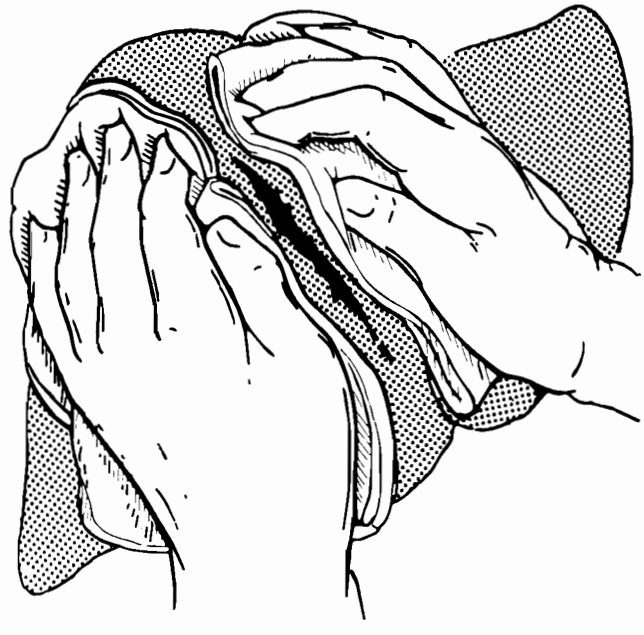


Fig. 6-46. Compresia manuală a ficatului.

cord a sângelui venos de sub nivelul diafragmului. Entuziasmul legat de șunt a scăzut deoarece ratele de mortalitate în cazul utilizării sale au fost cuprinse între 50-80%. Șuntul trebuie construit cu precizie și poziționat adecvat de la prima încercare, deoarece pacienții cu leziuni venoase juxtahepatice nu tolerează continuarea hemoragiei asociată cu încercări nereușite, repetate de a poziționa corect șuntul. O variantă a șuntului atriocav originar a constat în înlocuirea drenului toracic gros folosit uzual cu o sondă endotraheală de 9 mm (Fig. 6-47). Deși această modificare poate părea neînsemnată, înconjurarea venei cave suprarenale cu un laț al garoului este extrem de dificilă, deoarece hemoragia ce duce la exsanguinare trebuie controlată prin comprimarea posterioară a ficatului, ceea ce restricționează sever accesul spre acel segment al venei cave.

O alternativă la șuntul atriocav este balonul Moore-Pilcher. Acest dispozitiv este introdus prin vena femurală și avansat în vena cavă retrohepatică. Atunci când balonul este umflat venele hepatice și vena cavă sunt ocluzionate astfel obținându-se izolarea vasculară. Cateterul însuși este tubular și orificiile plasate sub balon permit sângelui să circule dinspre vena cavă inferioară în atriul drept.

Chirurgii care încearcă izolarea vasculară hepatică vor fi avertizați că nici o tehnică nu asigură hemostaza completă. Hemoragia reziduală după izolarea vasculară cu succes poate fi îndepărtată ușor prin aspirație. Indiferent de tehnica folosită o manevră Pringle va fi întotdeauna utilizată. Datorită problemelor tehnice și mortalității mari a izolării vasculare hepatice a existat o tendință către evitarea unei abordări chirurgicale directe a vaselor lezate. Dacă este observată hemoragia venoasă masivă cu originea posterior de ficat, și dacă hemostaza poate fi obținută prin împachetare perihepatică, pacientul poate fi transferat către departamentul de radiologie intervențională, unde sursele arteriale de hemoragie sunt embolizate și sunt plasate stenturi pentru a asigura continuitatea venelor (vezi Fig. 6-26).

Au fost dezvoltate numeroase metode pentru controlul definitiv al hemoragiei hepatice. Dilacerările minore pot fi controlate prin comprimarea manuală aplicată direct asupra situsului leziunii. Pentru leziuni similare care nu răspund la comprimare au avut succes tehnici topice de hemostază. Vasele mici care sângerează pot fi controlate cu ajutorul electrocauterului, deși poate fi necesară creșterea intensității curentului. Suprafețele hemoragice care nu răspund la electrocauter pot răspunde la coagulatorul cu plasmă-argon. Poate fi utilizat colagen microcristalin. Pudra este plasată pe un burete curat 4x4 și aplicată direct pe suprafața ce sângerează în pânză. Presiunea este menținută timp de 5-10 minute. De asemenea, trombina topică poate fi aplicată pe leziunile hemoragice minore prin saturarea unui burete din spumă de gelatină sau a unui tampon de colagen microcristalin și aplicarea lui pe situsul hemoragic.

Cleiul de fibrină a fost utilizat pentru dilacerările superficiale și profunde și este un agent topic eficient. Cleiul de fibrină este produs prin amestecarea fibrinogenului uman concentrat (crioprecipitat) cu trombină bovină și calciu. Deoarece cheagul se formează rapid, fibrinogenul și soluția de trombină-calciu sunt plasate în seringi separate, unite printr-un conector în Y. Au fost utilizate și aplicatoare tip spray. Entuziasmul a fost temperat de raportarea reacțiilor anafilactice fatale și a hipotensiunii idiopatice legate de un răspuns antigenic la componenta bovină.

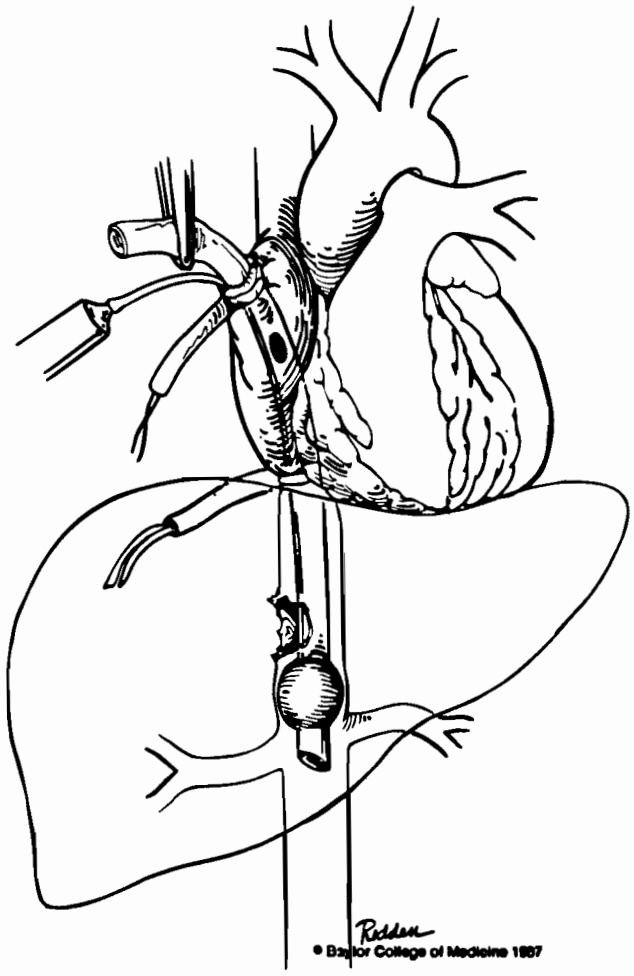


Fig. 6-47. Șuntul atriocav ce utilizează o sondă endotraheală de 9 mm. Un orificiu trebuie creat în sondă pentru a permite sângelui să circule dinspre vena cavă inferioară spre atriul drept.

Suturarea parenchimului hepatic este o tehnică eficientă de hemostază. Acest tratament a fost incriminat drept o cauză a necrozei hepatice, dar suturile hepatice sunt deseori utilizate pentru dilacerările persistent hemoragice mai mici de 3 cm în profunzime. De asemenea, el este o alternativă adecvată pentru dilacerările mai profunde, dacă pacientul nu tolerează continuare hemoragiei. Sutura preferată se realizează cu fir cromat 2-0 sau 0 atașat la un ac mare, curb, bont. Diametrul mare al firului de sutură ajută la prevenirea ieșirii lui prin capsula lui Glisson. O tehnică simplă continuă este utilizată pentru a afronta marginile dilacerărilor superficiale. Dilacerările mai profunde pot fi tratate cu suturi tip saltea (în U), orizontale, cu fire separate, plasate paralel cu marginea dilacerării. Atunci când se leagă firul, tensiunea adecvată se atinge când hemoragia vizibilă se oprește sau ficatul se albește în jurul suturii.

Majoritatea surselor de hemoragie venoasă din ficat pot fi tratate prin suturi ale parenchimului și chiar leziunile venei cave retrohepatice și venelor hepatice au fost tamponate cu succes prin închiderea parenchimului hepatic peste vasele care sângerează. Hemoragia venoasă determinată de plăgile penetrante care traversează porțiunea centrală a ficatului pot fi tratate prin suturarea plăgilor de intrare și ieșire cu suturi tip saltea (în U) orizontale. S-ar putea forma hematoame intrahepatice, care se pot suprainfecta, dar aceasta este de preferat față de șuntul intracav sau hepatotomia profundă. Suturarea parenchimului hepatic nu are întotdeauna succes

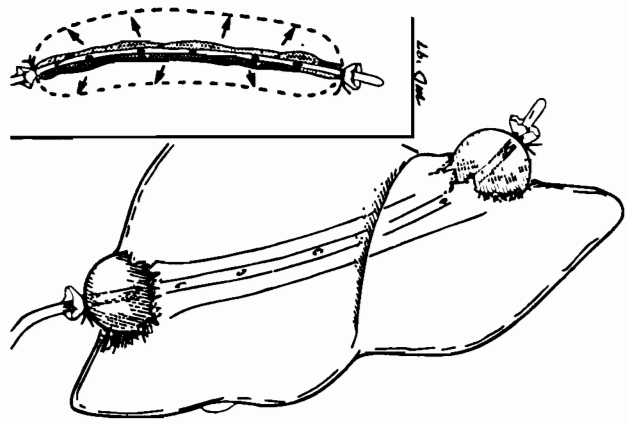
în controlul hemoragiei, în special atunci când hemoragia este de origine arterială.

Hepatotomia cu ligatura selectivă a vaselor ce sângerează este o tehnică importantă rezervată, de obicei, plăgilor penetrante transhepatice. Hepatotomia este realizată utilizând tehnica prin disecție digitală. Disecția continuă până când vasele hemoragice sunt identificate și controlate. Se poate produce o hemoragie considerabilă deoarece secționarea țesutului hepatic viabil adițional este deseori necesară pentru a ajunge la vasele ce sângerează. O alternativă la suturarea plăgilor de intrare și ieșire a unei leziuni transhepatice sau la hepatotomia extinsă constă în utilizarea unui balon intrahepatic. Metoda noastră constă în a lega un dren Penrose gros la un cateter tubular și de a ligatura capătul opus al drenului (Fig. 6-48). Balonul este apoi introdus în plaga hemoragică și umflat cu substanță de contrast solubilă. Dacă controlul hemoragiei reușește este utilizat un robinet sau o pensă pentru a ocluziona cateterul și a-l menține umflat. Cateterul este lăsat în abdomen și îndepărtat cu ocazia unei operații la 24-48 h mai târziu. Poate apare hemoragia recurentă atunci când balonul este dezumflat, dar de obicei ea răspunde la embolizare selectivă.

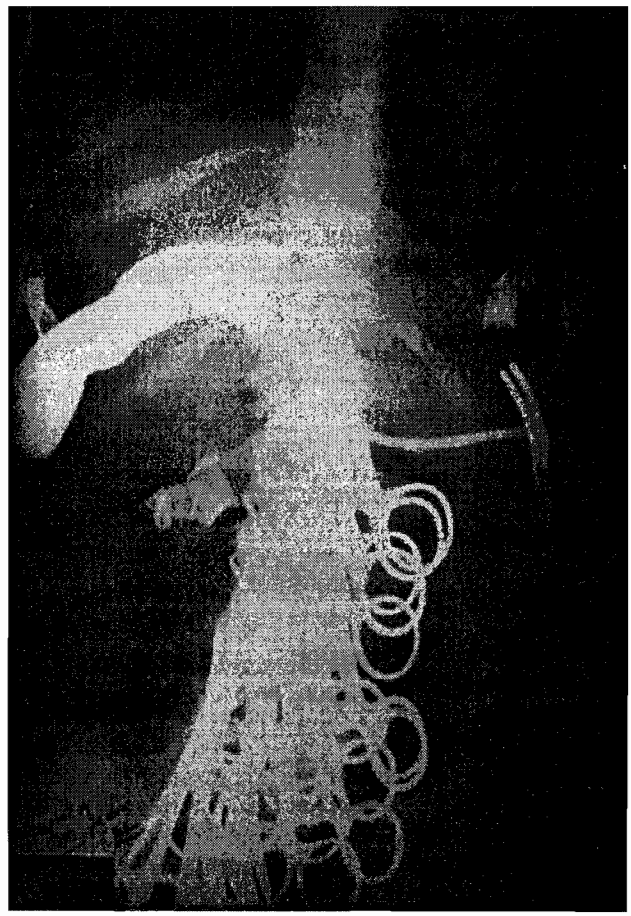
Ligatura arterială hepatică poate fi adecvată pentru pacienții cu hemoragie arterială neresponsivă, cu origine în profunzimea ficatului. Utilizarea ei este limitată deoarece hemoragia din sistemele venoase port și hepatic continuă. Rolul său principal este în leziunile transhepatice când aplicarea manevrei Pringle determină oprirea hemoragiei arteriale. Ligatura arterială este o alternativă rezonabilă la o hepatotomie profundă, în special la pacienții instabili. Deși ligatura arterei hepatice drepte sau stângi este bine tolerată, soarta lobului dezarterializat este imprevizibilă. După ligatura arterială a fost descrisă necroza lobară care necesită lobectomie anatomică. Ligatura arterei hepatice proprii poate să nu fie tolerată.

O leziune hepatică neobișnuită, uluitoare este hematomul subcapsular. Această leziune se produce atunci când parenchimul hepatic este rupt în urma unei contuzii, dar capsula lui Glisson rămâne intactă. Hematomul poate fi recunoscut în momentul operației sau preoperator dacă este realizat un CT și ulterior luarea unei decizii este deseori dificilă. Hematoamele subcapsulare descoperite în timpul unei laparatomii exploratorii, care implică mai puțin de 50% din suprafața ficatului și care nu se extind sau nu sunt rupte, vor fi lăsate ca atare sau vor fi împachetate. Hematoamele care se extind în timpul unei intervenții chirurgicale pot necesita explorare. Aceste leziuni sunt determinate deseori de hemoragia arterială necontrolată și numai împachetarea poate să nu aibă succes. O strategie alternativă constă în a împacheta ficatul pentru a controla hemoragia venoasă, a închide abdomenul și a transporta pacientul către departamentul de angiografie pentru arteriografie hepatică și embolizarea vasului care sângerează. Hematoamele rupte necesită explorare și ligatură selectivă cu sau fără împachetare.

Debridarea - rezecția este indicată pentru îndepărtarea porțiunilor periferice de parenchim hepatic neviabil. Masa de țesut îndepărtat va depăși rareori 25% din ficat. Deoarece se poate produce hemoragie suplimentară, ea va fi rezervată pacienților care sunt într-o stare metabolică bună și care vor tolera hemoragia suplimentară. Debridarea - rezecția este realizată prin disecție digitală. O alternativă pentru pacienții cu leziuni unilobare extinse este rezecția hepatică anatomică, dar rata de mortalitate în cazul pacienților traumatizați



A



B

Fig. 6-48. *A.* Balonul intrahepatic utilizat pentru tamponada hemoragiei din leziunile penetrante transhepatice. *B.* Balonul intrahepatic in situ.

depășește 50% în majoritatea seriilor. Ea a fost în mare parte înlocuită de împachetarea perihepatică, debridarea - rezecția și hepatotomia cu ligatură selectivă, de obicei, nu este indicată în situațiile acute. Totuși, există două circumstanțe în care sunt adecvate rezecțiile anatomice. Prima este atunci când există leziuni extinse ale segmentului lateral al lobului stâng. Deoarece hemoragia poate fi ușor controlată prin comprimare bimanuală, hemoragia necontrolată nu este atât de problematică ca în cazul lobectomiilor anatomice stângă sau dreaptă. Altă indicație pentru lobectomia anatomică apare la pacienții a căror hemoragie a fost controlată prin împa-

chetare perihepatică sau ligatură arterială, dar al căror lob stâng sau drept este neviabil. Masa ficatului necrotic restant este mare, iar riscul de infecție ulterioară este crescut; ea va fi îndepărtată cât de curând o permite starea pacientului.

Câteva centre au raportat pacienți cu leziuni hepatice devastatoare sau necroză a întregului ficat, care au suferit cu succes transplant hepatic. Trebuie delimitate toate celelalte leziuni, în special ale sistemului nervos central și pacientul trebuie să prezinte o șansă excelentă de supraviețuire, excluzând leziunea hepatică. Costul și disponibilitatea de donatori limitează astfel de intervenții și probabil că transplantul hepatic în cazul traumatismelor va continua să fie realizat în cazuri rare.

Epiploonul a fost utilizat pentru a umple defecte hepatice mari, raționamentul fiind acela că el asigură o sursă excelentă de macrofage și că umple un spațiu potențial mort cu țesut viabil. De asemenea, epiploonul poate furniza oarecare suport suplimentar pentru suturile parenchimului și deseori este suficient de rezistent pentru a le împiedica să secționeze capsula lui Glisson.

Câteva studii prospective și retrospective au demonstrat că utilizarea drenurilor Penrose sau colectoare este asociată cu un risc mai mare de sepsis intraabdominal decât utilizarea drenurilor aspirație închisă sau neutilizarea drenurilor. Drenurile nu sunt necesare pentru dilacerările minore. Ele vor fi utilizate dacă se observă bilă zemuind din ficat și la majoritatea pacienților cu leziuni centrale profunde.

Complicațiile după traumatismele hepatice semnificative includ hemoragia, infecția și diferite fistule. Hemoragia postoperatorie poate fi anticipată la un procent considerabil de pacienți tratați prin împachetare perihepatică. Sursa poate fi o coagulopatie persistentă sau leziune vasculară omisă. În majoritatea cazurilor în care este suspectată hemoragia postoperatorie, cea mai bună decizie în interesul pacientului este revenirea în sala de operație. Arteriografia cu embolizare poate fi luată în considerare la anumiți pacienți.

Infecțiile hepatice și perihepatice se produc la aproximativ 3% din pacienții lezați. Infecțiile perihepatice se dezvoltă mai frecvent la victimele contuziilor decât la cele ale plăgilor abdominale, probabil datorită frecvenței mai mari a contaminării intestinale în cazul primelor. Creșterea persistentă a temperaturii și a numărului de leucocite după ziua a 3-a sau a 4-a postoperatorie vor impune căutarea infecției intraabdominale. În absența pneumoniei, sepsisului de cateter sau infecției tractului urinar, va fi obținut un CT abdominal cu substanță de contrast intravenoasă și cu vizualizarea tractului gastrointestinal superior. Multe infecții perihepatice pot fi tratate prin drenaj ghidat de CT. Nu ne putem aștepta ca hematoamele infectate și ficatul necrotic infectat să răspundă la drenajul percutan. Rezecția celei de a 12-a coaste drepte rămâne o abordare excelentă pentru infecțiile posterioare și permite drenajul superior.

Biloamele sunt colecții loculate de bilă care pot să fie sau nu infectate. Dacă este infectat bilomul devine un abces și va fi tratat ca atare. Dacă este steril el se va resorbi în final. Ascita biliară este determinată de ruptura unui canal biliar principal. Reintervenția cu stabilirea drenajului adecvat reprezintă atitudinea prudentă. Chiar dacă poate fi identificată sursa pierderii de bilă este improbabil ca repararea primară a canalului lezat să aibă succes. Cel mai bine este să așteptăm până când se stabilește o comunicare fistuloasă certă cu drenaj adecvat.

Fistulele biliare apar la aproximativ 3% din pacienții cu leziuni hepatice. Ele au, de obicei, puține consecințe și majoritatea se închid fără tratament specific. Rareori, se formează o fistulă comunicantă cu structurile intratoracice la pacienții cu leziuni diafragmatice asociate; rezultă o fistulă bronhobiliară sau pleurobiliară. Ca rezultat al diferenței de presiune dintre calea biliară și cavitatea toracică, majoritatea acestor fistule necesită închidere chirurgicală, dar autorii au tratat o fistulă pleurobiliară prin sfincterotomie endoscopică cu plasarea unui stent, care apoi s-a închis spontan.

Hemoragia din leziunile hepatice este deseori tratată fără identificarea și controlul fiecărui vas care sângerează; se pot dezvolta pseudoanevrisme arteriale. Dacă pseudoanevrismul se mărește, în final el se rupe în parenchimul hepatic, o cale biliară sau o ramură venoasă portă adiacentă. Ruptura într-o cale biliară determină hemobilie, care este caracterizată prin episoade intermitente de durere la nivelul cadranului superior drept, hemoragie gastrointestinală superioară și icter. Dacă anevrismul se rupe într-o venă portă, se poate produce hipertensiune venoasă portă cu varice esofagiene hemoragice. Aceste complicații sunt excepțional de rare și sunt cel mai bine tratate prin arteriografie hepatică și embolizare. De asemenea, au fost raportate fistule biliovenoase. Bilirubina serică crește foarte rapid și valori extrem de mari sunt obișnuite. Sfincterotomia papilei lui Vater poate grăbi închiderea.

Vezica biliară și căile biliare extrahepatice. Leziunile vezicii biliare sunt tratate prin sutură laterală sau colecistectomie, oricare este mai ușoară. Dacă este realizată sutura laterală, vor fi utilizate fire absorbabile pentru a preveni formarea de calculi. Leziunile căilor biliare extrahepatice constituie o provocare. Datorită vecinătății cu vena portă, artera hepatică și veva cavă, leziunile vasculare asociate sunt obișnuite și starea fizică a pacientului este deseori precară. Căile prezintă dimensiune și structură normală, adică, mici în diametru și cu pereți subțiri. Acești factori împiedică, de obicei, repararea primară, exceptând cele mai mici dilacerări fără pierdere de țesut. Aceste leziuni pot fi tratate prin introducerea unui tub în T prin plagă sau prin sutură laterală utilizând fire absorbabile monofilament 4-0 la 6-0. Majoritatea transsecțiunilor și orice leziune asociată cu pierdere semnificativă de țesut necesită o coledocojejunoanastomoză Roux-en-Y. Anastomoza este realizată utilizând o tehnică monostrat cu fire separate, deoarece este aproape imposibil să realizăm o sutură continuă, utilizând fire absorbabile monofilament 4-0 sau 5-0. Un petec rotund de țesut seromuscular de dimensiunea căii comune este decupat din jejun la locul anastomozei pentru a inhiba contracția plăgii. Mucoasa și submucoasa sunt puncționate, dar nu rezecate. Se incizează peretele căii biliare și jejunului în toată grosimea. Datorită dimensiunii mici a căii biliare pot fi utilizate numai 6-8 puncte de sutură. Nu sunt plasate tuburi în T. Jejunul este apoi suturat la țesutul areolar al pediculului hepatic sau porta hepatis, pentru a diminua tensiunea de la nivelul anastomozei.

Leziunile căilor hepatice sunt aproape imposibil de reparat satisfăcător în situații de urgență. O abordare constă în a intuba calea pentru drenaj extern și a încerca o reparare atunci când pacientul se recuperează. Alternativ, calea poate fi ligaturată, dacă lobul opus este normal și nelezat. Pentru pacienții cu stare critică, calea comună poate fi, de asemenea, tratată prin intubație cu drenaj extern.

Splina. Leziunile splenice sunt tratate prin reparare splenică (splenorafie), splenectomie parțială, rezecție sau nechirurgical, în funcție de extinderea leziunii și starea pacientului. Extuziasmul privind salvarea splinei a fost promovat de tendința crescândă către tratamentul nechirurgical

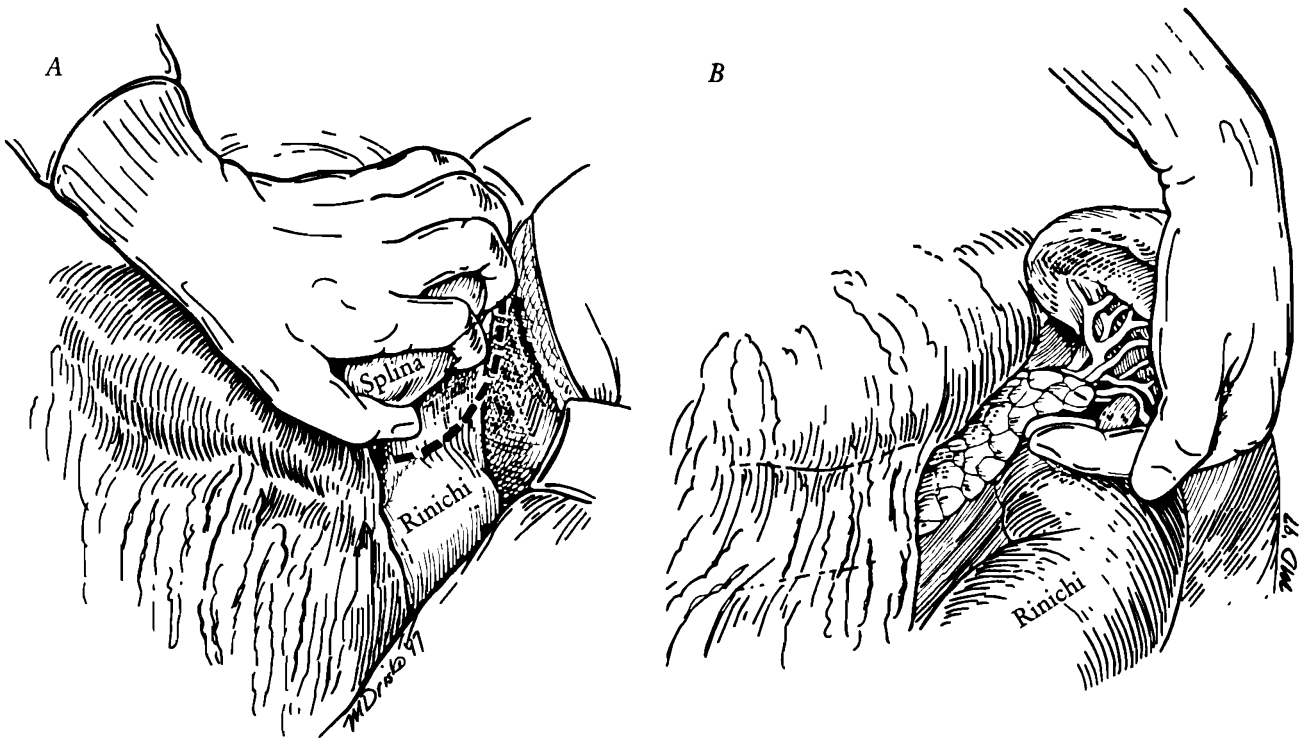


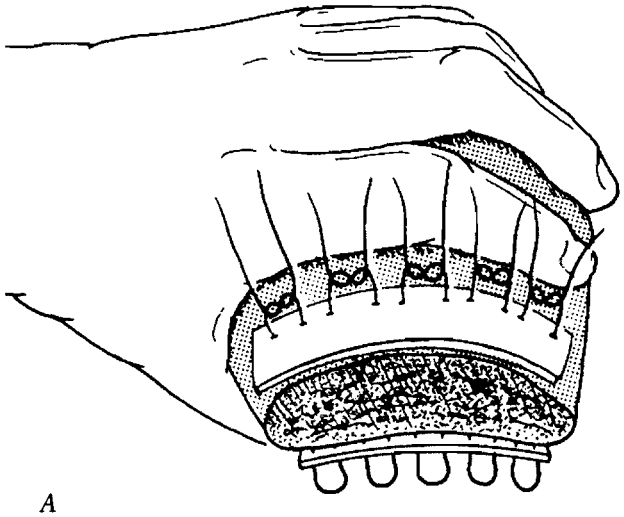
Fig. 6-49. Atunci când se mobilizează splina pentru splenorafie sau splenectomie, trebuie incizate peritoneul și fascia endoabdominală aflate posterior de splină. Incizia va fi realizată la aproximativ 1 cm lateral de reflexia peritoneului peste splină. Nu trebuie aplicată tracțiune asupra splinei, sau reflexia peritoneului se va rupe, ceea ce conduce deseori la splenectomie. *A.* În schimb, reflexia peritoneului este expusă prin aplicarea presiunii spre posterior și rotarea splinei medial. *B.* Este creat apoi un plan între pancreas și rinichiul stâng. Atunci când acesta este terminat, splina va putea să ajungă la nivelul inciziei abdominale.

al leziunilor organelor parenchimatoase și de complicația rară, dar deseori fatală, reprezentată de infecția severă post-splenectomie (OPSI). Aceste infecții sunt determinate de bacterii incapsulate, de exemplu: *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* și *Neisseria meningitidis* și sunt foarte rezistente la tratament. OPSI apare cel mai frecvent la copiii mici și adulții imunodeprimați. Ea este neobișnuită la adulții altminteri sănătoși.

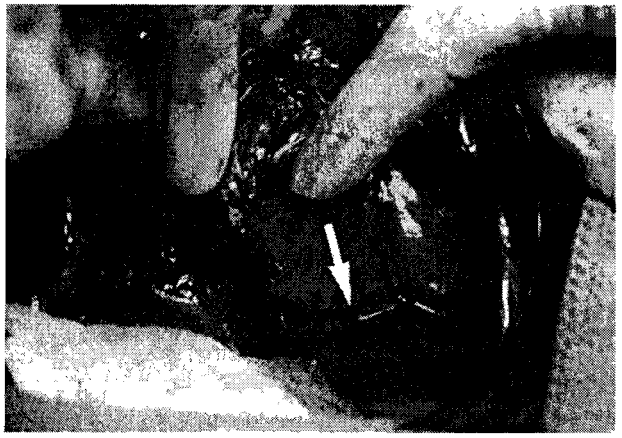
Pentru a repara sau îndepărta splina în siguranță, ea va fi mobilizată în măsura în care să poată fi adusă la suprafața peretelui abdominal fără tensiune. Aceasta necesită secționarea inserțiilor dintre splină și unghiul splenic al colonului. Este realizată o incizie în peritoneu și fascia endoabdominală începând de la polul inferior, la 1 sau 2 cm de splină și continuând posterior și superior până când este întâlnit esofagul; această manevră este similară cu o rotație spre medial stânga a viscerelor (Fig. 6-49). Trebuie să avem grijă să nu tracționăm fața posterioară a splinei sau ea se va rupe la nivelul reflexiei peritoneului, determinând hemoragie semnificativă. Splina va fi rotată în sens invers acelor de ceasornic, fiind aplicată presiune spre posterior pentru a expune reflexia peritoneului. Deseori este util să rotim masa chirurgicală cu 20° spre dreapta pacientului, astfel încât greutatea viscerelor abdominale să ajute la propria lor retracție. Apoi poate fi stabilit un plan între splină și pancreas și fascia renală (fascia lui Gerota), care poate fi extins către aortă. Această manevră completează mobilizarea și permite splenorafia sau splenectomia fără a forța expunerea.

Leziunile hilului sau un parenchim splenic pulverizat sunt de obicei tratate prin splenectomie. Autorii au reimplantat în mod selectiv 6 bucăți de splină (40 x 40 x 3 mm) între foițele epiploonului. Tehnicile de scanare cu technetium au confirmat viabilitatea lor. Nivelele de IgM s-au normalizat. Răspunsul pacientului la o expunere la antigeni nu a fost evaluat. Splenectomia este indicată și pentru leziuni splenice mai mici la pacienții cu leziuni abdominale multiple care au dezvoltat o coagulopatie; ea este necesară de obicei la pacienții la care încercările de salvare a splinei au eșuat. Splenectomia parțială poate fi utilizată la pacienții la care numai o porțiune de splină a fost distrusă, de obicei jumătatea superioară sau inferioară. După îndepărtarea porțiunii lezate, aceleași metode folosite pentru controlul hemoragiei din parenchimul hepatic pot fi utilizate și pentru splină. Atunci când se plasează suturi tip saltea (în U), orizontale de-a lungul unei margini sângerânde, comprimarea blândă a parenchimului de către un asistent facilitează hemostaza (Fig. 6-50). După legarea firelor de sutură și eliberarea compresiei, splina se expansionează puțin și strânge și mai mult suturile. Drenurile nu sunt niciodată utilizate după terminarea splenorafiei sau splenectomiei. Dacă se realizează splenectomia, sunt administrate vaccinuri împotriva bacteriilor încapsulate. Vaccinul anti pneumococic este administrat de rutină și vor fi utilizate vaccinuri eficiente împotriva *Haemophilus influenzae* și *Neisseria meningitidis*.

Diafragmul. În cazul traumatismelor închise diafragmul este lezat pe partea stângă în 75% din cazuri, probabil deoarece pe partea dreaptă ficatul difuzează o parte din energie. În cazul traumatismelor deschise și închise diagnosticul este sugerat de o umbră diafragmatică anormală pe radiografia toracică. Multe din acestea sunt subtile, în special în cazul leziunilor penetrante și poate fi justificată evaluarea diagnostică suplimentară. Leziunea diafragmatică tipică prin traumatism închis constă într-o ruptură a tendonului central, care poate fi mare. Leziunile acute sunt reparate printr-



A



B

Fig. 6-50. *A.* Această metodă a fost utilizată pentru a controla hemoragia de la nivelul splinei, ficatului sau rinichiului. Dacron, epiploonul și materiale artificiale absorbabile au fost utilizate pentru a susține suturile. *B.* Săgeata indică o splenorafie realizată printr-o sutură simplă continuă.

o incizie abdominală. Dilacerarea este închisă cu fire de sutură neabsorbabile monofilament Nr. 1, utilizând o tehnică simplă continuă. Ocazional, avulsiile mari sau plăgile prin împușcare cu proiectile fragmentabile, cu pierdere mare de țesut, necesită plasă de polipropilenă pentru a acoperi defectul.

Duodenul. Hematoamele duodenale sunt determinate de o lovitură directă în abdomen, iar ele apar mai frecvent la copii decât la adulți. Sângele se acumulează între straturile seromuscular și submucos, în final determinând obstrucție. Diagnosticul este suspectat prin debutul vărsăturilor după contuzia abdominală; examenul radiologic cu bariu al duodenului dezvăluie nivele hidroaerice ca semn de obstrucție. La copii majoritatea hematoamelor duodenale pot fi tratate nechirurgical prin aspirație nazogastrică și nutriție parenterală. Rezoluția obstrucției se produce la majoritatea pacienților, dacă acest tratament este continuat timp de 7-14 zile. Dacă este necesară intervenția chirurgicală, evacuarea hematomului este asociată cu o rată egală de succes și cu mai puține complicații decât intervențiile de bypass. În pofida absenței informațiilor referitoare la adulți, nu există motiv să credem că hematoamele lor vor fi tratate diferit față de cele ale copiilor. O abordare nouă constă în evacuarea laparoscopică, dacă obstrucția persistă mai mult de 7 zile.

Perforațiile duodenului pot fi determinate de contuziile și plăgile abdominale (Fig. 6-51). Contuziile sunt dificil de diagnosticat, deoarece conținutul duodenului are un pH neutru și puține bacterii și el este deseori conținut de retroperitoneu. Mortalitatea poate depăși 30% dacă leziunea nu este identificată și tratată în 24 h. Perforațiile nu sunt în mod cert identificate prin examinările CT inițiale cu substanță de contrast administrată pe cale orală; de aceea, autorii obțin deseori radiografii cu substanță de contrast solubilă urmată de bariu, dacă este necesar. Majoritatea perforațiilor duodenului pot fi tratate prin duodenorafie primară. Autorii preferă să utilizeze o sutură monostrat continuă cu fire monofilament 3-0. Plaga va fi închisă într-o direcție care determină cel mai mare lumen restant. Ocazional, plăgile penetrante lezează numai fața pancreatică a porțiunii a 2-a sau a 3-a. Deoarece duodenul nu poate fi adecvat mobilizat pentru repararea directă a leziunii, plaga va fi extinsă lateral sau duodenul va fi secționat astfel încât fața pancreatică să poată fi suturată dinspre interior. Duodenorafiile sau anastomozele duodenale nu beneficiază de drenaj extern adjuvant.

Problemele apar atunci când există o pierdere substanțială de țesut duodenal. Leziunile extinse ale primei porțiuni a duodenului pot fi reparate prin debridare și anastomoză, datorită mobilității și irigației sanguine bogate a antrului gastric distal și a pilorului. Dimpotrivă, porțiunea a doua este legată de capul pancreasului prin irigația sa sanguină și prin căile pancreatică și pancreatică accesorie (ductele lui Wirsung și Santorini), astfel încât lungimea duodenului care poate fi mobilizată față de pancreas este limitată la aproximativ 1 cm. Spre deosebire de jejun, ileon sau colon, această mobilizare permite puțin țesut suplimentar pentru a diminua tensiunea asupra liniei de sutură. Ca un rezultat, atunci când există pierdere de țesut, repararea prin sutură a celei de a doua porțiuni determină un lumen inacceptabil de îngust, și o anastomoză termino-terminală este aproape imposibilă, necesitând reparare mai sofisticată. Pentru leziunile extinse proximal de papila accesorie este adecvată debridarea și anastomoza termino-terminală. Pentru leziunile dintre papila accesorie și papila lui Vater poate fi necesară o grefă de jejun vascularizată, fie un petec fie o grefă tubulară

Fig. 6-51. Perforarea nepenetrantă a duodenului la joncțiunea porțiunilor a 2-a și a 3-a.

interpusă. Experiența cu aceste procedee este limitată. Leziunile duodenale cu pierdere de țesut distal de papila lui Vater și proximal de vasele mezenterice superioare sunt cel mai bine tratate prin duodenojejunoanastomoză Roux-en-Y (Fig. 6-52). Porțiunea distală a duodenului este suturată; se practică o anastomoză termino-terminală între jejun și duodenul proximal, iar duodenul distal defuncționalizat și jejunul proximal sunt drenate în jejun. Alternativ, porțiunea scurtă de duoden defuncționalizat poate fi rezecată. Aceasta este o disecție mai curând incomodă, posterior de vasele mezenterice superioare și poate să nu fie tolerată de un pacient care a fost în șoc prelungit.

Leziunile porțiunilor a treia și a patra ale duodenului, cu pierdere de țesut, pun alte probleme. Datorită mezenterului scurt al porțiunilor a treia și a patra ale duodenului riscul ischemiei limitează mobilizarea. Deși anastomozele duodenojejunale termino-terminale sunt posibile în aceste regiuni, tehnica utilizată trebuie să se asemene cu cea a anastomozei rectale anterioare joase cu sutură manuală; sutura tranșei posterioare se face cu fire separate, cu tranșele anastomotice aflate încă la distanță una de alta. Prin legarea firelor tranșei posterioare jejunul este apropiat de duoden, făcând posibilă sutura tranșei anterioare. Fistulele duodenale sunt obișnuite atunci când este utilizată această metodă. Este recomandată rezecția porțiunilor a treia și a patra și o duodenojejunoanastomoză pe partea dreaptă a vaselor mezenterice superioare.

Un adjuvant important al duodenorafiilor complexe sau cu risc crescut este tehnica excluderii pilorului (Fig. 6-53). Prin ocluzionarea pilorului și realizarea unei gastrojejunoanastomoze, tranzitul gastrointestinal poate fi deviat la distanță de duodenorafie. Dacă se dezvoltă o fistulă, ea este din punct de vedere funcțional o fistulă terminală, care este mai ușor de tratat și mai probabil să se închidă față de o fistulă laterală, iar pacientul se poate alimenta per os pentru a-și menține statusul nutrițional. Pentru a practica o excludere a pilorului este realizată o gastrostomă pe marea curbură cât mai aproape posibil de pilor. Pilorul este apoi prins cu o pensă Babcock prin gastrostomă și suturat cu un fir de polipropilen 0. O gastrojejunoanastomoză restabilește continuitatea gastrointestinală. Vagotomia nu este necesară deoarece ulcerația marginală se produce cu aceiași frecvență (aproximativ 3%) cu care apare ulcerul duodenal la aceeași populație de pacienți. Firele de sutură absorbabile nu au o durată de viață destul de lungă pentru a fi eficiente, și chiar firele groase de polipropilen vor ceda în 3-4 săptămâni la majoritatea pacienților. O linie de sutură mecanică de-a lungul marginii externe a pilorului asigură închiderea cea mai durabilă a pilorului.

Pancreasul. Transsecțiunea pancreasului prin contuzie la nivelul colului pancreasului se poate produce printr-o lovitură directă în abdomen. Fiind o leziune izolată ea este mai dificil de detectat decât ruptura duodenului prin contuzie, dar o leziune pancreatică omisă este mai benignă. Deoarece canalul pancreatic principal este transsecționat, pacientul dezvoltă un pseudochist sau ascită pancreatică; există inflamație minimă deoarece enzimele pancreatice rămân inactive. Ocazional, diagnosticul poate fi pus prin CT utilizând secțiuni fine prin pancreas. Dacă este realizat în primele 6 h de la agresiune, CT-ul nu va identifica un număr semnificativ de secțiuni transversale.

Tratamentul optim al traumatismului pancreatic este determinat de localizarea leziunii și de prezența sau absența lezării canalului pancreatic principal. Traumatismele pancreatice în care canalul pancreatic nu este lezat pot fi tratate prin drenaj sau pot fi lăsate ca atare. Dimpotrivă, traumatismele pancreatice asociate cu o leziune a canalului necesită întotdeauna tratament pentru a preveni ascita pancreatică sau o fistulă externă mare. Explorarea directă a perforațiilor sau o dilacerărilor confirmă diagnosticul de leziune a canalului în majoritatea cazurilor. Aceasta lasă un procent mic, dar semnificativ de pacienți al căror diagnostic este discutabil și la care pot fi necesare investigații mai invazive. O recomandare a constat în a realiza pancreatografie intraoperatorie. Acest procedeu necesită acces direct către canal pe calea unei duodenotomii sau după rezecția cozii pancreasului. Canalul este canulat cu o sondă de alimentație pediatrică 5F, iar 2-4 ml de substanță de contrast nediluată este injectată lent; leziunile sunt identificate prin obstrucție sau extravazare. Trebuie manifestată atenție pentru a evita supradistensia canalului cu substanță de contrast, care poate produce pancreatită. Deficiența evidentă a acestei abordări constă în crearea unei plăgi duodenale, care trebuie să se vindece într-un mediu suboptimal. Deși cei care recomandă pancreatografie transduodenală au avut puține fistule duodenale, câteva s-au produs totuși. Problemele asociate cu fistulele duodenale laterale sunt suficiente pentru a diminua entuziasmul legat de această abordare. Dacă pacientul prezintă deja o plagă în porțiunea a doua a duodenului, obiecțiile de mai sus față de pancreatografie sunt diminuate.

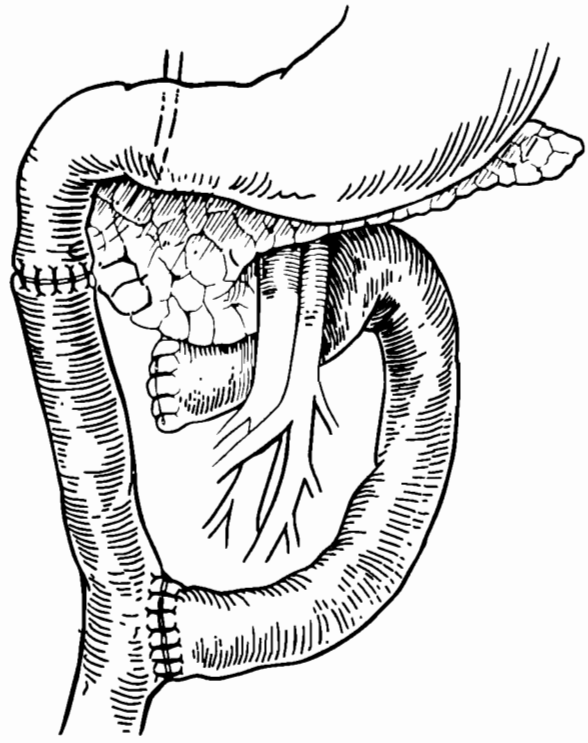


Fig. 6-52. Duodenojejunoanastomoza Roux-en-Y este utilizată pentru a trata leziunile duodenale dintre papila lui Vater și vasele mezenterice superioare, atunci când pierderea de țesut împiedică duodenorafia primară.

O alternativă rapidă la pancreatografie constă în a trece un dilatator de arteră coronară de 1,5-2,0 mm în canalul principal prin papilă și a observa plaga pancreatică. Dacă dilatatorul este observat în plagă este confirmată o leziune a canalului. Atunci când este introdus prin papila lui Vater, trebuie manifestată atenție pentru a ne asigura că dilatatorul intră în canalul pancreatic și nu în canalul biliar. Aceasta poate

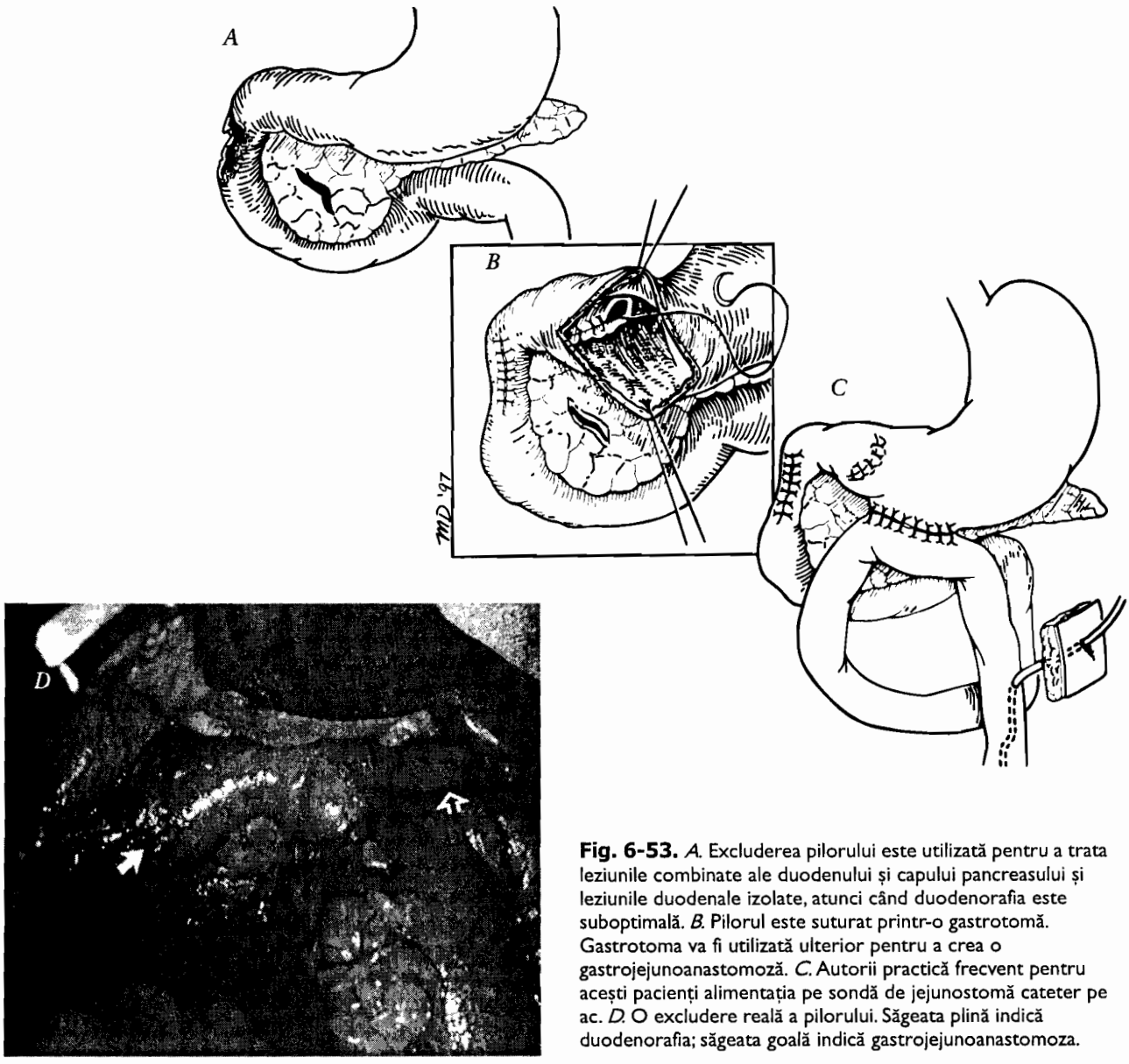


Fig. 6-53. *A.* Excluderea pilorului este utilizată pentru a trata leziunile combinate ale duodenului și capului pancreasului și leziunile duodenale izolate, atunci când duodenorafia este suboptimală. *B.* Pilorul este suturat printr-o gastrotomă. Gastrotoma va fi utilizată ulterior pentru a crea o gastrojejunoanastomoză. *C.* Autorii practică frecvent pentru acești pacienți alimentația pe sondă de jejunostomă cateter pe ac. *D.* O excludere reală a pilorului. Săgeata plină indică duodenorafia; săgeata goală indică gastrojejunoanastomoza.

fi determinată prin palparea pediculului hepatic. Limitările acestei abordări sunt aceleași ca cele ale pancreatografiei.

A treia metodă pentru identificarea leziunilor căilor pancreatice constă în utilizarea pancreatografiei retrograde endoscopice (ERP). Această tehnică poate fi dificil de realizat la un pacient anesteziat în sala de operație, dar chirurgul poate asista prin manipularea duodenului sau ocluzionarea porțiunii distale, pentru a facilita insuflarea de aer. ERP este foarte utilă în diagnosticul tardiv al unei leziuni a căii sau la acei pacienți care sunt prea bolnavi pentru o explorare adecvată în timpul operației inițiale.

Nu există nici o metodă ideală pentru identificarea leziunilor căii pancreatice care să nu poată fi eliminată de către explorarea directă. Această dilemă tinde să încurajeze explorarea locală agresivă, care poate crea o leziune a căii acolo unde ea nu exista. Pentru leziunile ce implică colul, corpul sau coada pancreasului, aceasta este de importanță minoră, deoarece o simplă rezecție distal de injurie vindecă leziunea. Această situație nu este valabilă pentru leziunile capului pancreasului, care nu pot fi tratate printr-o rezecție simplă. Mai curând decât să acceptăm riscurile pancreatografiei sau explorării locale agresive, o opțiune finală pentru identificarea leziunilor căii de la nivelul capului pancreasului constă în a nu face nimic altceva decât a drena pancreasul (Fig. 6-54). Dacă se dezvoltă o fistulă pancreatică sau un pseudochist, diagnosticul este confirmat. Majoritatea fistulelor pancreatice se închid spontan numai cu îngrijire suportivă. Autorii preferă această abordare față de pancreatografia chirurgicală, atunci când diagnosticul leziunii căii de la nivelul capului pancreasului nu este evident și ERP nu este prompt disponibilă.

Câteva opțiuni sunt disponibile pentru tratarea leziunilor colului, corpului și cozii pancreasului, atunci când calea principală este transsecționată. Pancreatectomia distală cu splenectomie a fost abordarea preferată, dar interesul crescând pentru conservarea splinei a stimulat utilizarea pancreatectomiei distale cu conservarea splinei. Această intervenție este realizată prin disecția pancreasului de vena splenică. Altă metodă pentru conservarea splinei constă în a înfunda capătul distal transsecționat al pancreasului într-o ansă Roux-en-Y. Această tehnică conservă, de asemenea, pancreasul distal, dar este rareori realizată datorită complexității adăugate de Roux-en-Y și riscurilor pancreatojejunoanastomozei.

Pentru leziunile capului pancreasului care implică calea pancreatică principală, dar nu calea biliară intrapancreatică, există puține opțiuni. Pancreatectomia distală este rareori indicată deoarece riscul insuficienței pancreatice este semnificativ, dacă peste 85-90% din glandă este rezecată. O rezecție mai limitată de la situsul leziunii la colul pancreasului, cu conservarea vaselor pancreaticoduodenale și a căii comune, permite închiderea căii pancreatice proximale lezate. Funcția pancreatică poate fi apoi conservată printr-o pancreatojejunoanastomoză Roux-en-Y cu pancreasul distal (Fig. 6-55).

Spre deosebire de leziunile căii pancreatice diagnosticul leziunilor căii biliare comune intrapancreatice este simplu. Prima metodă constă în a comprima vezica biliară și a observa plaga pancreatică. Dacă se observă bilă scurgându-se din plaga pancreatică este stabilită prezența unei leziuni. Colangiografia intraoperatorie este diagnostică în cazurile discutabile. Dacă un pacient cu o leziune a căii biliare intrapancreatice se află într-o stare critică datorită hemoragiei, drenajul extern poate fi utilizat până când pacientul este pregătit pentru tratamentul definitiv. Perforațiile tangențiale mici ale căii biliare intrapancreatice se pot vindeca cu acest tratament, dar el este rareori recomandat. Majoritatea autorilor recomandă secționarea căii biliare comune superior de prima porțiune a duodenului, ligatura căii comune distale și reconstrucție printr-o coledocojejunoanastomoză Roux-en-Y.

Utilizarea drenurilor a jucat un rol important în tratamentul leziunilor pancreatice. Mulți autori recomandă drenajul de rutină al tuturor leziunilor pancreatice, dar nu drenează contuziile, dilacerările în care probabilitatea unei leziuni majore a căii este mică, sau anastomozele pancreatice. Leziunile pancreatice vor fi drenate atunci când există o posibilă leziune majoră neidentificată a căii. Dacă un dren este de dorit, studiile prospective au demonstrat că dispozitivele aspirație închisă sunt asociate cu mai puține complicații infecțioase decât drenurile colectoare sau, Penrose. Aproape toate fistulele pancreatice se închid spontan. Suportul nutrițional este important și poate fi necesară echilibrarea electrolitică.

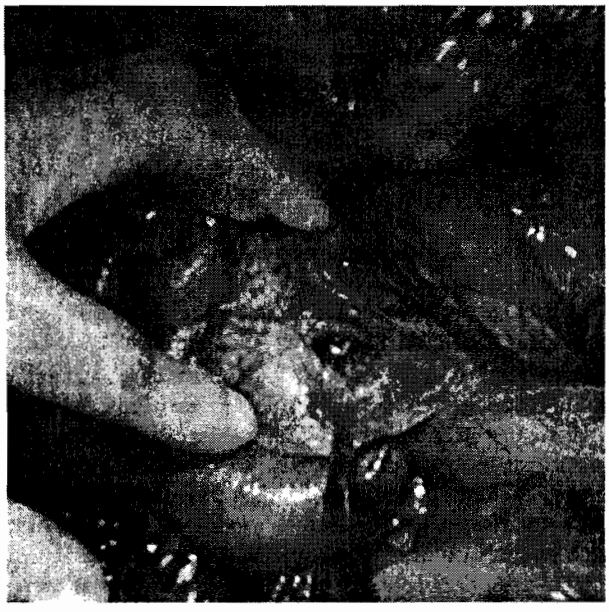


Fig. 6-54. Plagă prin înjunghiere prin capul pancreasului. Nici o leziune a căii pancreatice principale nu a putut fi identificată la explorare. Pacientul a fost tratat numai prin drenaj aspirație-închisă și niciodată nu s-a dezvoltat o fistulă pancreatică.

Leziunile pancreaticoduodenale. Deoarece pancreasul și duodenul sunt în contact fizic, leziunile pancreaticoduodenale combinate nu sunt rare, în special în cazul plăgilor abdominale. Aceste leziuni sunt periculoase datorită riscului de dehiscență a liniei de sutură duodenale și a dezvoltării unei fistule duodenale laterale. Cel mai simplu tratament constă în duodenorafie și drenajul leziunii pancreatice. Această metodă este adecvată pentru leziunile combinate fără pierdere mare de țesut duodenal și fără leziuni ale căii pancreatice sau biliare. În cazul leziunilor mai extinse se va lua în considerare asigurarea unei protecții suplimentare a liniei de sutură duodenale. Autorii preferă excluderea pilorului față de alte alternative.

Deși majoritatea leziunilor pancreatice și duodenale pot fi tratate prin procedee relativ simple, câteva necesită intervenții ample, precum duodenopancreatectomia (Fig. 6-56). Exemple de astfel de leziuni includ transsecțiunea căii biliare intrapancreatice și a căii pancreatice principale la nivelul capului pancreasului, avulsia papilei lui Vater din duoden și distrucția întregii porțiuni a doua a duodenului. Majoritatea leziunilor de această natură sunt determinate de plăgi prin împușcare cu proiectile nefragmentabile cu transfer înalt de energie. La pacienții cu o leziune pancreaticoduodenală care prezintă și o leziune a căii biliare intrapancreatice, este posibilă utilizarea combinației dintre o excludere a pilorului și o coledocojejunoanastomoză Roux-en-Y, pentru a evita o duodenopancreatectomia. Complexitatea și fiziologia imprevizibilă a procedeelor combinate face ca duodenopancreatectomia să fie mai atractivă.

Colonul. Există trei metode diferite din punct de vedere conceptual pentru tratarea leziunilor colonului: sutura primară, colostomia și repararea exteriorizată. Sutura primară include sutura laterală a perforațiilor și rezecția colonului lezat cu reconstrucție prin ileocoloanastomoză sau colocoloanastomoză. Avantajul suturii primare constă în aceea că, tratamentul definitiv este realizat în timpul primei operații. Dezavantajul este acela că liniile de sutură sunt create în condiții suboptimale și pot apare fistule. Câteva stiluri diferite de colostomii sunt utilizate pentru a trata leziunile colonului. În unele situații, colonul lezat poate fi exteriorizat ca o colostomie în ansă. Aria lezată poate fi rezecată și poate fi realizată o colostomie sau ileostomie terminală; colonul distal poate fi adus la peretele abdominal ca o fistulă mucoasă sau suturat și lăsat în cavitatea abdominală. O colostomie în ansă poate fi creată proximal de o linie de sutură, care este lăsată în cavitatea abdominală.

Avantajul colostomiei este acela că evită o linie de sutură neprotejată în abdomen. Dezavantajul constă în aceea că o a doua operație este necesară pentru a închide colostomia. Dezavantajele deseori omise constau în complicații asociate cu crearea unei colostomii, dintre care unele pot fi fatale. Reparările exteriorizate sunt create prin suspendarea unei perforații reparate sau a unei anastomoze la peretele abdominal, aplicată după modelul unei colostomii în ansă. Dacă după 10 zile linia de sutură nu prezintă pierderi, ea poate fi readusă în cavitatea abdominală sub anestezie locală fără riscul ulterior de fistulizare. Dacă repararea se desface înainte de 10 zile, ea este tratată ca o colostomie în ansă. Evoluția este spre vindecare în 50-60% din cazuri. Avantajul constă în evitarea unei linii de sutură intraperitoneale, atunci când ea este expusă riscului de fistulizare, iar dezavantajul este acela că 40-50% din pacienți necesită închiderea colostomiei. În

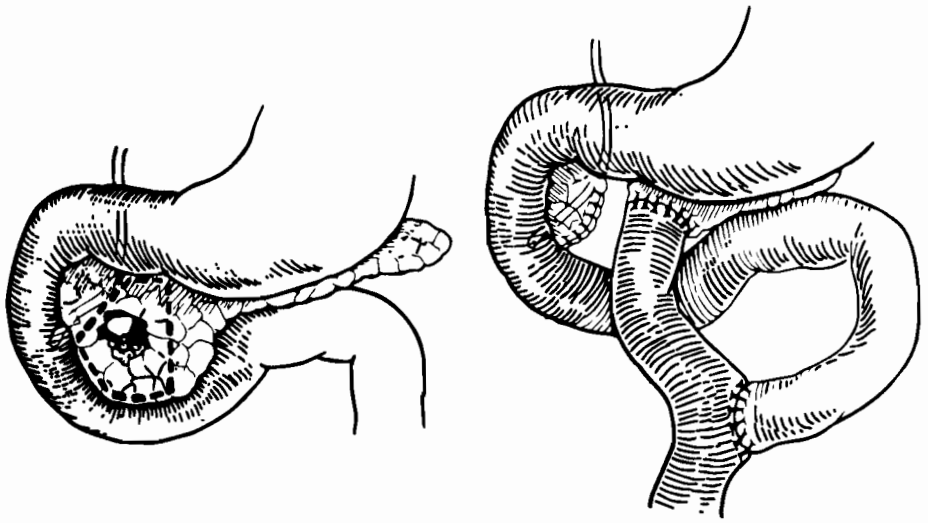


Fig. 6-55.
Pancreatojejunoanastomoza Roux-en-Y este utilizată pentru a trata leziunile pancreatice atunci când calea principală este lezată, iar pancreatectomia distală poate determina o insuficiență pancreatică. Pancreasul dintre calea biliară comună și col este rezecat, dar corpul și coada sunt conservate.

cazul exteriorizării pot apare complicații ale stomei similare cu cele ale colostomiilor.

Numeroase studii retrospective largi și câteva studii prospective au demonstrat că sutura primară este sigură și eficientă la majoritatea pacienților cu leziuni penetrante. Colostomia este adecvată la puțini pacienți, dar dilema actuală este cum să-i selectăm. Repararea exteriorizată nu mai este indicată, deoarece majoritatea pacienților care au fost în trecut candidați pentru acest tratament sunt tratați cu succes prin sutură primară. Au fost recomandate două metode care fac ca 75-90% din leziunile penetrante ale colonului să fie tratate în siguranță prin sutură primară. Prima constă în a repara toate perforațiile care nu necesită rezecție. Dacă rezecția este necesară datorită extensiei locale a leziunii și ea se află proximal de artera colică medie, porțiunea proximală a colonului drept până la și incluzând leziunea este rezecată și se realizează o ileocoloanastomoză. Dacă rezecția este necesară distal de artera colică medie, este creată o colostomie terminală și colonul distal este suturat și lăsat în abdomen. Vindecarea ileocoloanastomozei este mai certă decât cea a colocoloanastomozei, deoarece, la pacientul traumatizat care a fost în stare de șoc și poate fi hipovolemic, evaluarea caracterului adecvat al aportului sanguin al colonului este mai incertă decât în intervențiile planificate. Aportul sanguin către ileonul terminal nu constituie niciodată o problemă. Altă abordare constă în a repara toate leziunile indiferent de extensie și localizare (incluzând colocoloanastomoza), colostomia fiind rezervată pacienților cu șoc prelungit și contaminare masivă. Factorii sistemici sunt mai importanți decât factorii locali în a determina dacă o linie de sutură se vindecă. Ambele abordări sunt rezonabile și fac ca majoritatea pacienților să fie tratați prin sutură primară. Atunci când este necesară o colostomie, realizarea unei colostomii în continuitate proximal de o sutură distală va fi evitată, deoarece o colostomie proximală nu protejează o linie de sutură distală. Toate liniile de sutură și anastomozele sunt realizate cu tehnica monostrat continuă descrisă în Fig. 6-57.

Complicațiile legate de leziunile colonului și de tratamentul lor pot include abcesele intraabdominale, fistula stercorală, infecția plăgii și complicațiile stomei. Abcesele intraabdominale apar la aproximativ 10% din pacienți și majoritatea sunt tratate prin drenaj percutan. Fistulele apar la 1-3% din pacienți și, de obicei, se prezintă ca un abces sau infecție a plăgii, care, după drenaj, este urmată de tranzit intestinal continuu. Majoritatea fistulelor colonului se vindecă spontan. Infecția plăgii poate fi eficient evitată lăsând tegumentul și țesutul subcutan deschise și bazându-ne pe vindecarea de intenție secundară. Tegumentul poate fi închis per primam la aproximativ 60% din pacienți fără dezvoltarea unei infecții. Acest tratament va fi rezervat leziunilor cu contaminare redusă și pacienților cu hemoragie minimă și puțin țesut adipos subcutan.

Complicațiile stomei includ necroza, stenoza, obstrucția și prolapsul. Luate împreună ele apar la aproximativ 5% din pacienți și majoritatea necesită reintervenție. Necroza este o complicație severă care trebuie să fie recunoscută și tratată prompt. Dacă nu se procedează astfel pot rezulta complicații septice ce pun în pericol viața, incluzând fasceita necrozantă.

Rectul. Leziunile rectului sunt similare cu leziunile colonului în ceea ce privește ecologia conținutului intestinal, structurile și irigația sanguină a peretelui, natura și frecvența complicațiilor. Ele diferă în două moduri importante: mecanismele leziunii și accesibilitatea. Rectul este frecvent lezat în cazul unor plăgi prin împușcare cu proiectile nefragmentabile, rareori prin plăgi prin înjunghiere și frecvent prin acte de autoerotism și accidente de natură sexuală. De asemenea, rectul este subiectul leziunilor prin presiune înaltă, care pot fi determinate de armele cu aer comprimat sau apa sub presiune înaltă, așa cum se utilizează în sistemele de irigare din jocul de golf. A doua diferență este accesul limitat la rect datorită structurilor pelvine osoase înconjurătoare.

Diagnosticul este sugerat de traiectul proiectilelor, prezența sângelui la tușeul rectal și anamneză. Pacienții la care este suspectată o leziune a rectului vor fi supuși unei proctoscopii. Pot fi observate hematoame, contuzii, dilacerări și sânge în cantitate mare. Dacă diagnosticul este discutabil sunt indicate examinările radiologice cu clisme cu substanță de contrast solubilă. Poate fi dificil de determinat prezența unei leziuni. Acești pacienți vor fi tratați ca și cum ar fi prezentă o leziune.

Porțiunea rectului aflată proximal de reflexia peritoneului este cunoscută drept segmentul intraperitoneal, iar acea porțiune aflată distal de reflexie drept segmentul extraperitoneal. Această distincție este oarecum neclară, deoarece fața posterioară largă a porțiunii intraperitoneale ar putea fi considerată în ambele sensuri. Leziunile porțiunii intraperitoneale (incluzând fața ei posterioară) sunt tratate cum s-a descris anterior în secțiunea despre leziunile

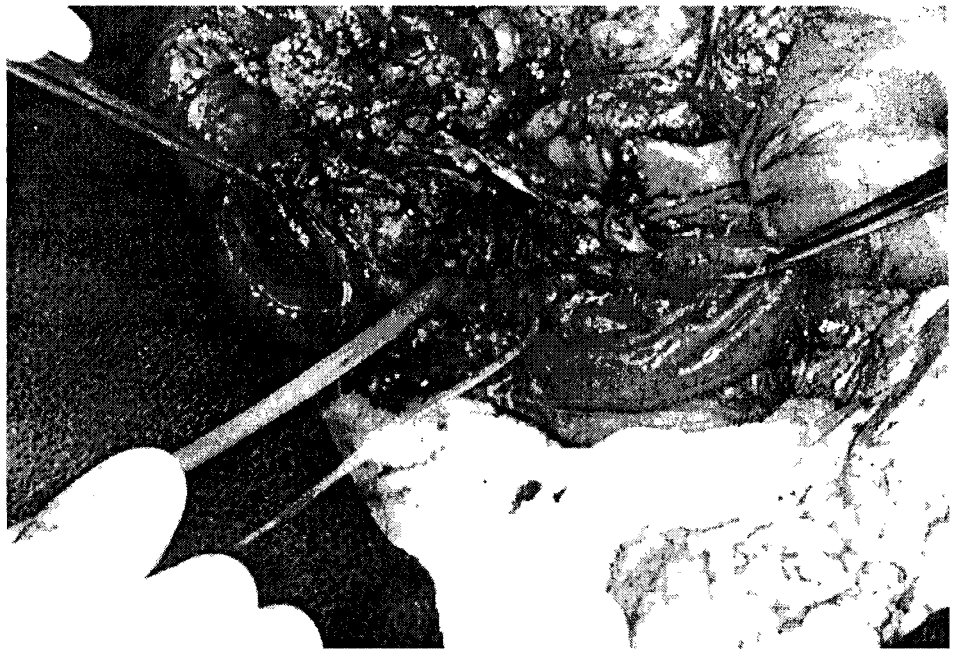


Fig. 6-56. Deși o duodenopancreatectomie este o intervenție extrem de complexă, există situații în care ea este în mod clar cea mai bună opțiune. Acest pacient a suferit o plagă prin înjunghiere care a secționat transversal a doua porțiune a duodenului și s-a extins în capul pancreasului. Explorarea locală a dezvăluit transsecțiunea căii biliare comune intrahepatice (tubul gros) și a căii pancreatice principale (tubul subțire). El s-a recuperat fără complicații după rezecție.

colonului. Accesul la leziunile extraperitoneale este atât de restricționat, în special în pelvisul masculin îngust, încât de obicei este necesar tratamentul indirect. Deși colostomiile proximal de o linie de sutură sunt evitate la pacienții cu leziuni ale colonului, deseori nu există opțiune la pacienții cu leziuni extraperitoneale; colostomiile sigmoidiene sunt adecvate pentru majoritatea pacienților. Colostomiile în continuitate adecvat construite sunt preferate deoarece ele sunt rapid și ușor de realizat și asigură devierea totală a tranzitului intestinal. Elementele esențiale includ: (1) mobilizarea adecvată a colonului sigmoid astfel încât ansa se sprijină pe peretele abdominal fără tensiune; (2) menținerea pintenului colostomiei (peretele comun al anselor proximală și distală după maturare) deasupra nivelului tegumentului pe o baghetă de nylon de 1 cm sau un dispozitiv similar; (3) incizia longitudinală a teniei colice; și (4) maturarea imediată în sala de operație utilizând fir de sutură absorbabil împletit 3-0 (Fig. 6-58). O linie de sutură mecanică poate fi aplicată peste limita distală pentru a asigura devierea completă, dar ea nu este necesară și complică închiderea colostomiei. O fistulă mucoasă nu este niciodată necesară și va fi evitată datorită riscului de necroză, dacă arterele mezenterică inferioară sau rectală superioară au fost lezate sau din greșeală ligaturate.

Dacă o perforație este descoperită din întâmplare în timpul disecției ea va fi reparată cum s-a descris anterior. Altminteri, nu este necesară explorarea rectului extraperitoneal pentru repararea perforației. Poate fi extrem de dificil sau imposibil de realizat explorarea. Dacă leziunea este atât de extinsă încât ea trebuie reparată, rectul este secționat la nivelul leziunii, rectul distal este suturat cu fire sau suturat mecanic și este creată o colostomie terminală (procedeul Hartmann). În cazurile rare în care sfincterele anale au fost distruse poate fi necesară o rezecție abdominoperineală.

Leziunile extraperitoneale ale rectului vor fi drenate printr-o incizie retroanală (vezi Fig. 6-58). Fascia lui Waldeyer este în mod particular rezistentă la acest nivel și poate fi necesară incizia ei prin tăiere. Drenurile, Penrose sau aspirație-închisă, vor fi plasate aproape de perforație sau de linia de sutură și lăsate pe loc până când ele ies spontan sau drenajul diminuă, ceea ce se întâmplă de obicei în 7-10 zile. Irigarea rectului distal cu diferite soluții este recomandată de unele autorități; în studiile retrospective nu s-a determinat dacă această irigare ar fi utilă sau periculoasă, dar ea poate fi benefică la un pacient la care rectul este plin de materii fecale. Dacă ea este realizată, soluția de irigare va fi izotonă și anusul va fi dilatat mecanic pentru a evita creșterea presiunii, care ar putea forța materiile fecale să iasă printr-o perforație nereparată. Dacă pacientul prezintă o leziune concomitentă a vezicii urinare și sunt create linii de sutură adiacente, un lambou de epiploon viabil va fi plasat între ele, pentru a reduce riscul unei fistule rectovezicale.

Au existat rapoarte privind tratarea leziunilor rectale extraperitoneale mici numai prin sutură sau drenaj. Rezultatele au fost acceptabile și au fost evitate colostomiile. Există insuficientă experiență pentru a recomanda această abordare, deoarece sepsisul pelvin asociat cu leziunile rectale este de obicei letal.

Complicațiile leziunilor rectale sunt similare ca natură și frecvență cu cele ale leziunilor colonului. Poate să apară de asemenea osteomielita oaselor pelvisului. Biopsia osoasă și bacteriologia vor fi realizate pentru a confirma diagnosticul. Antibiotice intravenoase vor fi administrate timp de 2-3 luni în conformitate cu antibiograma. Debridarea ar putea fi necesară.

Stomacul și intestinul subțire. Leziunile stomacului și intestinului subțire nu ridică probleme speciale sau controverse. Leziunile gastrice pot fi omise uneori, dacă o plagă este localizată în mezenterul micii curburi sau în porțiunea superioară a fundului gastric posterior. Dacă există vreun dubiu, stomacul va fi clampat la nivelul pilorului și umflat cu aer sau soluție salină colorată cu albastru de metilen. Pacienții cu leziuni care afectează nervii Latarget sau ambii nervi vagi vor fi drenați. Dacă antrul distal sau pilorul sunt sever lezate pot fi reconstruite printr-un procedeu Billroth I sau II. O linie de sutură bistrat continuă este preferată pentru stomac datorită irigației sale vasculare bogate și deoarece s-a constatat hemoragie postoperatorie după utilizarea tehnicii monostrat la nivelul stomacului.

Nu există concluzii speciale în ceea ce privește tratarea leziunilor intestinului subțire. Plăgile marginii mezenterice pot fi omise dacă explorarea nu este amănunțită. Majoritatea

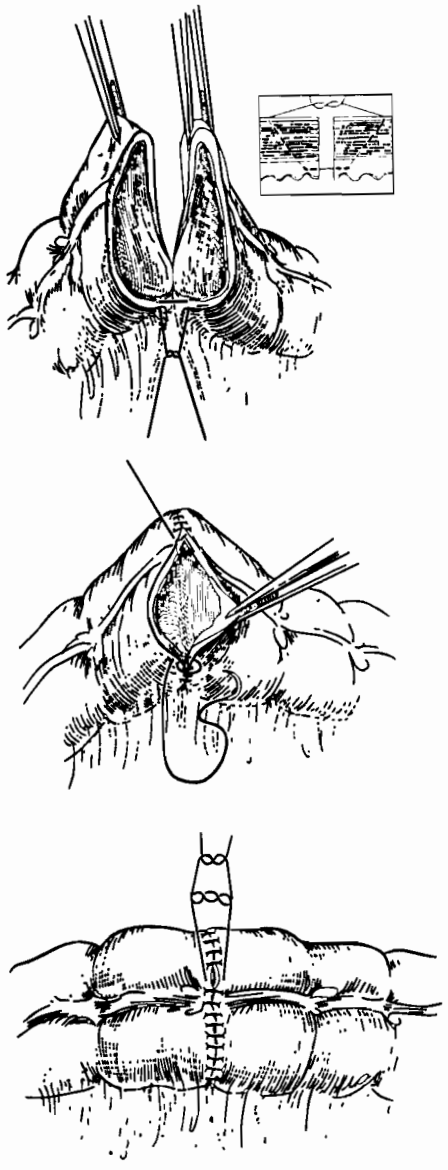


Fig. 6-57. O tehnică de sutură monostrat continuă este utilizată pentru reparările și anastomozele gastrointestinale oricând este posibil. Autorii nu recomandă utilizarea acestei metode pentru stomac datorită riscului de hemoragie postoperatorie. *A.* Pentru o anastomoză linia de sutură este începută la marginea mezenterică. Punctele de sutură sunt plasate la 3-4 mm de la marginea intestinului și includ toate straturile cu excepția mucoasei (dreptunghiul inserat). *B.* Pentru a asigura o linie de sutură sigură pe marginea mezenterică, ambele capete ale firului sunt aduse în afara marginii mezenterice. *C.* Fiecare punct de sutură este avansat cu 3-4 mm, și firul este legat în apropierea marginii antimezenterice.

leziunilor sunt tratate printr-o sutură laterală monostrat continuă. Leziunile penetrante multiple se produc deseori aproape una de cealaltă. Decât să realizăm mai multe suturi laterale, mai curând rezecțiile judicioase, cu anastomoze termino-terminale pot salva un timp considerabil.

Rinichii. Trei tehnici imagistice – CT, pielografia intravenoasă (IVP) și arteriografia – pot fi utilizate pentru a evalua cu acuratețe amploarea leziunii renale. Substanța de contrast necesară pentru fiecare este nefrotoxică și limitează numărul de studii care pot fi realizate. Faptul că există două organe identice face ca sacrificarea unuia să fie o opțiune terapeutică viabilă. Aproape 95% din totalul contuziilor renale sunt tratate nechirurgical. Diagnosticul este suspectat pe baza descoperirii hematuriei microscopice sau macroscopice și confirmat prin CT sau IVP. Majoritatea cazurilor de extravazare a urinii și hematurie se rezolvă în câteva zile prin repaus la pat. Hematuria macroscopică persistentă poate fi tratată prin embolizare. Urinoamele persistente pot fi drenate percutan. Tratamentul chirurgical este necesar uneori pentru leziuni similare care nu răspund la aceste măsuri mai puțin invazive.

Dacă în timpul laparatomiei efectuate pentru o contuzie este întâlnit un hematom perirenal, explorarea este indicată dacă el se expansionează sau pulsează. Hematoamele foarte mari vor fi explorate datorită riscului unei leziuni vasculare majore. Controlul vascular la nivelul joncțiunii vaselor renale cu aorta și vena cavă nu este întotdeauna necesar înaintea deschiderii hematomului. Dacă controlul vascular de urgență este necesar, o pensă vasculară curbă, mare va fi plasată ușor peste hil dinspre inferior, pensa fiind paralelă cu vena cavă și aorta.

Tehnicile de hemostază și reconstrucție utilizate pentru a trata contuziile renale sunt similare cu cele utilizate pentru a trata ficatul și splina. Sistemul de colectare va fi închis separat și capsula renală va fi conservată pentru a fi închisă peste repararea sistemului de colectare (Fig. 6-59). Suturile permanente vor fi evitate datorită riscului de formare a calculilor. Autorii preferă firele monofilament absorbabile, deoarece ele nu induc abraziuni. Dacă nefrectomia este luată în considerare și nu se cunoaște starea rinichiului contralateral acesta din urmă va fi palpat. Prezența unui rinichi contralateral normal la palpare ne asigură că pacientul nu va deveni anefric în urma unei nefrectomii unilaterale. Agenezia renală unilaterală este întâlnită la 1/1000 de pacienți.

Arterele și venele renale sunt în mod unic susceptibile la leziuni prin tracțiune, determinate de contuzii. Pe măsură ce artera este întinsă, intima și media nonelastice se pot rupe. Aceasta determină formarea unui trombus, rezultând stenoză strânsă sau tromboză. Leziunea poate fi detectată prin CT, IVP sau scanare duplex. Dacă pacientul nu prezintă mai multe leziuni urgente și tratamentul și repararea pot fi realizate în 3 h de la internare, ele vor fi încercate. Repararea cu succes a arterei renale la un pacient care se prezintă cu tromboză completă este rară. Dacă repararea nu este posibilă în acest interval de timp, lăsarea rinichiului in situ pentru resorbție nu determină neapărat hipertensiune sau formarea unui abces. Leziunile izolate ale venei renale se pot produce prin contuzie. Vena poate fi ruptă sau smulsă din vena cavă și se dezvoltă un hematom mare, ceea ce duce deseori la intervenție chirurgicală și nefrectomie.

Toate plăgile penetrante ale rinichiului sunt explorate. Perforațiile și dilacerările hemoragice sunt tratate utilizând aceleași tehnici de hemostază descrise mai sus. Leziunile vasculare renale sunt obișnuite după traumatisme penetrante; ele pot fi în mod eronat tamponate, determinând hemoragie tardivă. Leziunile care implică sistemul de colectare vor fi închise separat, dacă ele sunt mari. Perforațiile mici care penetrează sistemul de colectare pot fi controlate prin sutura capsulei și parenchimului. Perforațiile bazinetului renal vor fi meticulos reparate cu suturi fine.

Ureterele. Leziunile ureterelor prin traumatisme externe sunt rare. Ele se produc la câțiva pacienți cu fracturi ale centurii pelvine și sunt neobișnuite în traumatismele penetrante, deoarece suprafața pe care o prezintă este prea mică. Diagnosticul de contuzie poate fi pus prin CT, IVP sau uretero-

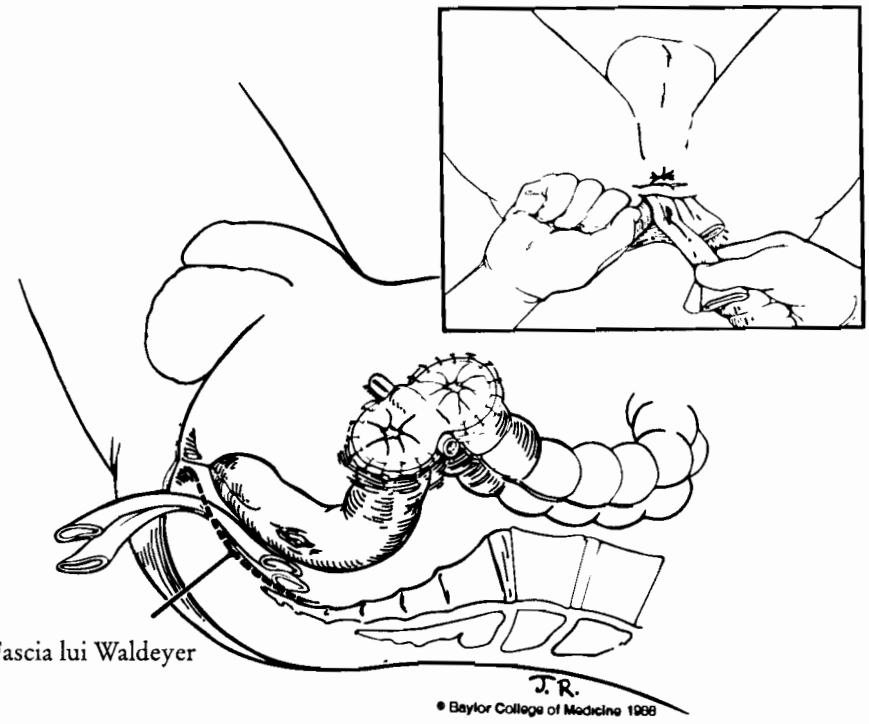


Fig. 6-58. O colostomie în continuitate adecvat construită va devia complet tranzitul intestinal. Elementele esențiale includ menținerea pintenului colostomei deasupra nivelului tegumentului, o colotomie longitudinală și maturarea imediată. Drenurile sunt plasate printr-o incizie retroanală. Fascia lui Waldeyer este deseori foarte rezistentă și poate fi necesară incizia ei. Drenurile sunt apoi avansate către nivelul leziunii rectale.

grafie retrogradă. Deseori leziunea nu este identificată decât după evidențierea unei complicații, de exemplu un urinom. În cazul traumatismului penetrant leziunile ureterelor sunt descoperite în timpul explorării retroperitoneului, deși leziunile omise nu sunt rare. Dacă o leziune este suspectată, dar nu este identificată, se administrează intravenos albastru de metilen sau indigo carmin. Colorarea țesutului adiacent leziunii poate facilita identificarea situsului leziunii. Majoritatea leziunilor pot fi reparate per primam utilizând aceleași tehnici ca cele descrise mai devreme pentru arterele mici, folosind fire monofilament absorbabile 5-0. Atunci când ureterul este mobilizat disecția va fi la cel puțin 1 cm lateral și medial de ureter pentru a evita lezarea plexului său vascular delicat. De asemenea, rinichiul poate fi mobilizat pentru a crește mobilitatea ureterului. Leziunile ureterului distal pot fi tratate prin reimplantare. Suspendarea de psoas și lamboul Boari pot fi utile în anumite leziuni ureterale distale (Fig. 6-60). Dacă pacientul se află în stare critică și este avut în vedere pentru o laparatomie stadializată sau dacă chirurgul nu este familiarizat cu repararea ureterului, ureterul poate fi ligaturat de ambele părți ale leziunii și poate fi realizată o nefrostomă (Fig. 6-61).

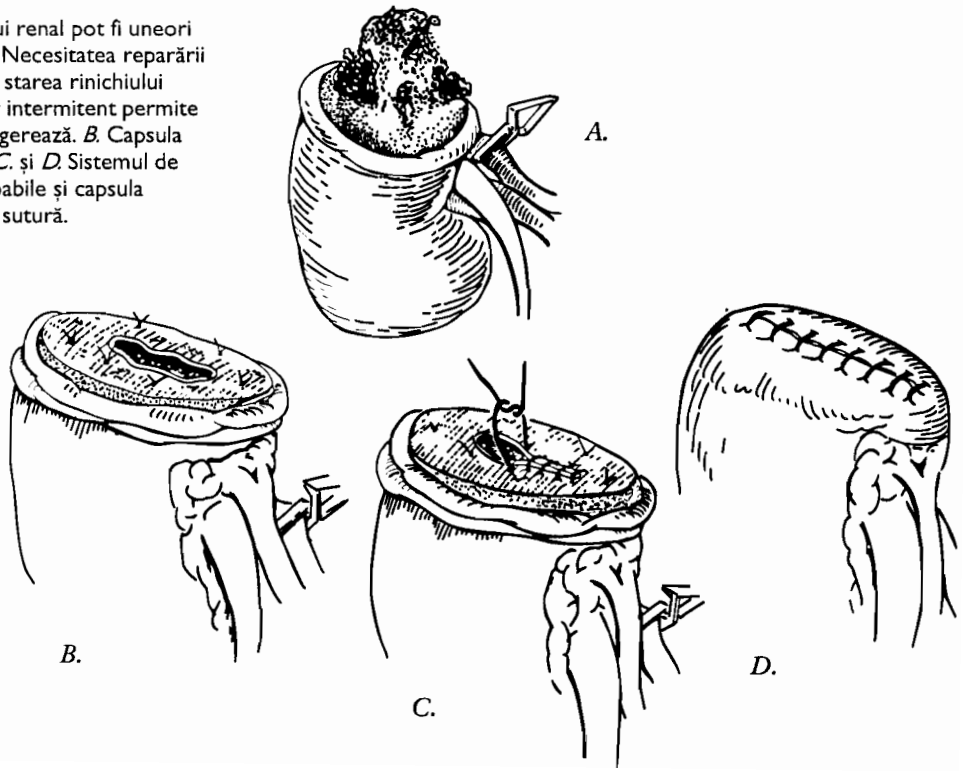


Fig. 6-59. Leziunile parenchimului renal pot fi uneori reparate prin nefrectomie parțială. Necesitatea reparării depinde de starea pacientului și de starea rinichiului contralateral. *A.* Controlul vascular intermitent permite controlul precis al vaselor care sângerează. *B.* Capsula renală este cu atenție conservată. *C.* și *D.* Sistemul de colectare este închis cu fire absorbabile și capsula restantă este închisă peste această sutură.

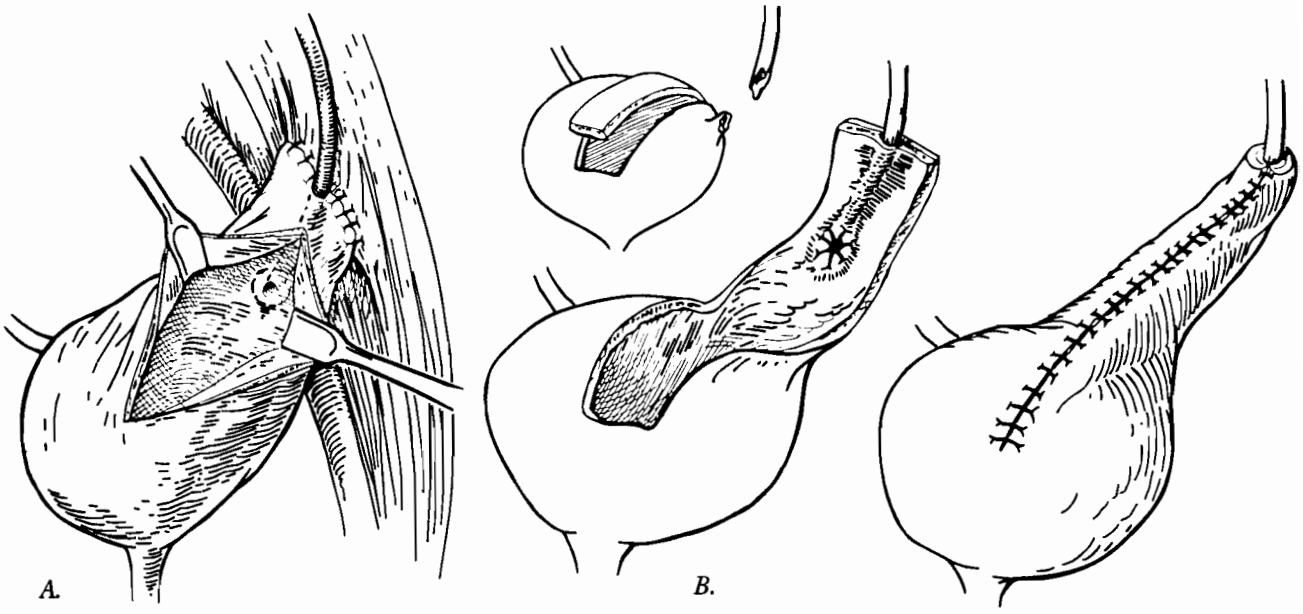


Fig. 6-60. *A.* Suspendarea de psoas este utilizată pentru leziunile ureterale distale numai atunci când este necesară o lungime adițională minimă. Aceasta se realizează prin mobilizarea vezicii urinare și suturarea domului la mușchiul psoas. Un tunel ureteral submucos ajută la prevenirea refluxului. *B.* Un lambou Boari poate fi construit atunci când este necesară mai multă lungime.

Vezica urinară. Leziunile vezicii urinare sunt diagnosticate prin cistografie, CT sau în timpul laparatomiei. O imagine postmicțiune amplifică acuratețea cistografiei. Rupturile porțiunii intraperitoneale prin contuzie sunt închise cu o sutură monostrat continuă utilizând fire monofilament absorbabile 3-0. Ruptura extraperitoneală prin contuzie este tratată cu o sondă Foley; repararea chirurgicală directă nu este necesară. Cistogramele pot fi utilizate pentru a determina momentul când sonda poate fi îndepărtată, ceea ce se întâmplă de obicei în 10-14 zile. Leziunile penetrante ale vezicii urinare sunt tratate în același mod, deși leziunile din vecinătatea trigonului vor fi reparate printr-o incizie în dom, astfel încât lezarea iatrogenă a ureterului intravezical să fie evitată prin vizualizare directă.

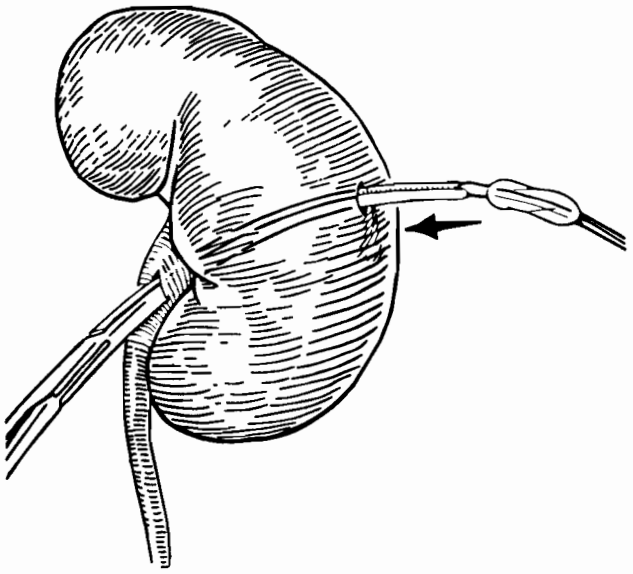


Fig. 6-61. Nefrostomia este o tehnică valabilă în tratamentul leziunilor ureterale proximale, atunci când funcția renală trebuie să fie conservată și pacientul nu va tolera intervenția chirurgicală cu durata necesară pentru repararea ureterală, sau atunci când complexitatea reparării este mai presus de îndemânarea chirurgului.

Uretra. Ruptura prin contuzie a uretrei posterioare este tratată prin refacerea continuității cu o sondă Foley. Aceasta necesită, de obicei, trecerea sondelor prin meatul uretral și printr-o incizie în vezica urinară. După ce sonda creează o punte peste defect, vindecarea se produce pe măsură ce hematomul survenit se resoarbe. Stricturile nu sunt neobișnuite, dar pot fi tratate electiv. Leziunile penetrante sunt tratate prin sutură directă.

Leziunile ginecologice. Leziunile ginecologice sunt rare. Ocazional, vaginul este dilacerat de un fragment osos ascuțit dintr-o fractură a centurii pelvine. Leziunile penetrante ale vaginului, uterului, trompelor uterine și ovarelor sunt, de asemenea, neobișnuite. Tehnicile uzuale de hemostază sunt utilizate pentru a controla hemoragia și sutura reparatorie este utilizată pentru a închide defectele care comunică cu un lumen. Repararea unei trompe uterine transsecționate poate fi încercată, dar probabil este nejustificată; o reparare suboptimală crește riscul unei sarcini tubare. Transsecționarea la nivelul situsului leziunii cu ligatura proximală și salpingectomie distală constituie o abordare mai prudentă.

Traumatismul în timpul gravidității este, de asemenea, rar. Contuzia poate determina ruptura uterului, care aproape întotdeauna conduce la decesul fătului. Rezultatul plăgilor uterine este mai variabil și depinde de penetrarea cavității uterine, lezarea placentei și leziunea fetală. Avortul spontan este un rezultat frecvent. Ocazional, o mamă se prezintă cu leziuni ce pun în pericol viața, inclusiv leziuni craniene severe sau stop cardiac prin șoc hemoragic. Dacă potrivit datelor sau examinării fătul este viabil, o secțiune cezariană de urgență va fi luată în considerare indiferent dacă viața mamei poate fi sau nu salvată. Aceasta se întâmplă mai des în cazul leziunilor craniene severe decât în cazul stopului cardiac prin șoc hemoragic.

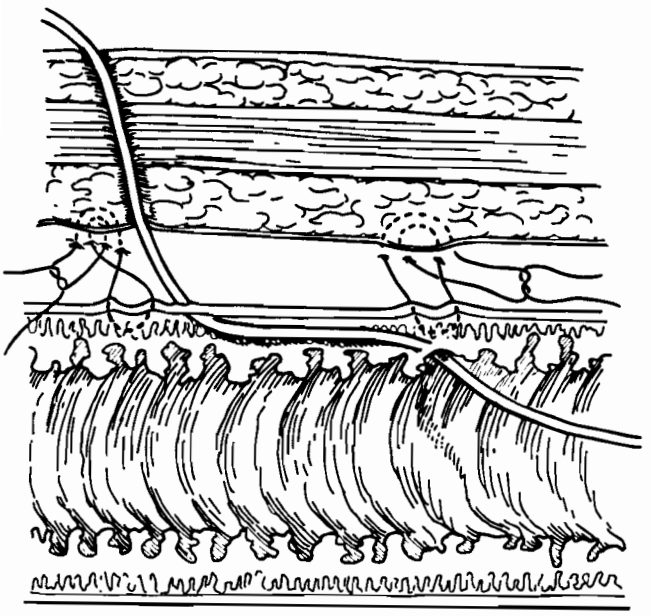


Fig. 6-62. Jejunostoma cateter pe ac este frecvent utilizată pentru a asigura nutriția enterală a pacienților cu leziuni severe. Un cateter de 7F este plasat printr-un tunel submucos în jejunul proximal. Formulele alimentare solubile pot fi începute în 24 h și avansate spre necesarul complet caloric și de azot în câteva zile.

Completarea laparatomiei şi consideraţii postoperatorii

După repararea tuturor leziunilor, abdomenul este irigat cu soluție salină încălzită la temperatura corpului. Aceasta nu va elimina toate bacteriile, dar va fi făcut un efort pentru a îndepărta cheagurile sanguine, particulele alimentare și contaminarea intestinală și fecală masivă.

Pacienții cu leziuni moderate spre severe prezintă risc de insuficiență multiplă de organe și infecție nosocomială. Integritatea intestinului are un rol central în severitatea și evoluția acestor complicații. Jejunostomii cateter pe ac sunt plasate la toți acești pacienți înaintea închiderii abdomenului (Fig. 6-62). Alimentația enterală este începută de îndată ce pacientul ajunge în unitatea de terapie intensivă și este avansată către formula completă în 72 h. Nutriția parenterală totală ar putea fi necesară la unii pacienți, dar ea determină atrofia mucoasei, care poate altera funcția de barieră a mucoasei.

Incizia abdominală este închisă cu un fir de nylon Nr. 2 sutură continuă, care include cel puțin 1,5 cm din fascie. Tensiunea suturii va fi doar atât cât să apropie fascia, dar nu mai mult. Suturile subcutanate nu sunt niciodată utilizate. Tegumentul este închis selectiv, în funcție de amploarea contaminării și a țesutului subcutanat. Cu cât este mai mare gradul de contaminare și țesut subcutanat cu atât mai frecvent tegumentul și țesutul subcutanat vor fi lăsate deschise. La pacienții inițial tratați prin laparatomie stadializată tegumentul și țesutul subcutanat vor fi lăsate deschise.

Pelvisul

Fracturile centurii pelvine pot determina hemoragie retroperitoneală ce conduce la exsanguinare, fără leziuni vasculare majore asociate; ramurile vaselor iliace interne și ale arterelor lombare inferioare sunt deseori responsabile. De asemenea, hemoragia provine din venele mici și din porțiunea spongioasă a oaselor fracturate. O abordare chirurgicală directă este rareori eficientă, deoarece multe surse de hemoragie sunt în afara câmpului chirurgical. Majoritatea fracturilor centurii pelvine, care determină hemoragie ce poate pune în pericol viața implică disjuncția elementelor posterioare, adică articulațiile sacroiliace și ligamentele asociate, și sunt deseori instabile biomecanic.

Un pacient instabil hemodinamic cu o fractură instabilă a centurii pelvine poate sângera din alte surse decât din pelvis, cum ar fi splina. De asemenea, hematoamele retroperitoneale mari pot determina un hemoperitoneu, în special dacă peritoneul supraiacent se rupe. Determinarea sursei hemoragiei ridică o problemă terapeutică, deoarece este de dorit să nu intervenim chirurgical pentru un hematom retroperitoneal, deși o laparatomie poate fi esențială pentru a controla o hemoragie de la nivelul splinei sau ficatului. Ecografia și DPL pot fi utilizate pentru a ajuta la luarea acestei decizii. Dacă 10 ml de sânge sau mai mult pot fi aspirați din cavitatea peritoneală, sau dacă ecografia este clar pozitivă, atunci se presupune că sângele provine dintr-o leziune nelegată de fractura centurii pelvine și se realizează o laparatomie. Dacă DPL este pozitivă prin analiza de laborator sau dacă ea este negativă, atenția este orientată către tratarea fracturii centurii pelvine. Decizia de a interveni sau nu chirurgical se poate dovedi a fi fost o opțiune greșită și poate fi necesară modificarea corespunzătoare a planului.

Câteva metode au fost utilizate pentru a controla hemoragia asociată cu fracturile centurii pelvine. Acestea includ fixarea externă imediată, pantalonii antișoc medicali (MAST), angiografia cu embolizare și împachetarea pelvină. Nici o tehnică singură nu este eficientă pentru tratarea tuturor fracturilor și specialiștii nu prea sunt de acord care dintre ele să fie utilizată. Pentru a asigura stabilizarea definitivă a fracturii în majoritatea cazurilor nu se intenționează fixarea externă anterioară. Recomandările fixării externe anterioare vizează scăderea volumul pelvisului, tamponarea hemoragiei și prevenirea hemoragiei secundare, care poate apare dacă oasele fracturate se deplasează. Mulți chirurgi ortopezi nu sunt convinși de eficacitatea fixării externe pentru fracturile posterioare macroscopic instabile. Pantalonii antișoc pot furniza oarecare stabilitate a fracturii și probabil tamponează hemoragia venoasă. Dezavantajele constau în pierderea accesului la abdomen și riscul sindromului de compartiment al membrului inferior. Angiografia cu embolizare este foarte eficientă în controlul hemoragiei arteriale, dar hemoragia arterială apare numai la 10-20% din pacienții cu hemoragie activă din fracturile centurii pelvine. Împachetarea pelvină poate controla hemoragia venoasă. Singurul motiv pentru a lua în considerare utilizarea ei există atunci când un hematom pelvin este deschis accidental sau dacă el s-a rupt. Un algoritm pentru tratarea pacienților este prezentat în Fig. 6-63.

Altă provocare este fractura deschisă a centurii pelvine. În multe cazuri plaga este localizată la nivelul perineului, iar riscul de sepsis pelvin și osteomielită este mare. Pentru a reduce riscul de infecție este recomandată o colostomie sigmoidiană. Plaga pelvină este manual debridată și irigată zilnic cu un sistem de irigare pulsatil, cu presiune mare, până când țesutul de granulație acoperă plaga. Plaga este lăsată apoi să se vindece de intenție secundară. Această abordare a avut foarte mult succes.

Extremităţile

Leziunile vasculare asociate cu fracturi. Leziunile vasculare asociate cu fracturi sunt rare, apărând numai la 0,5-3% din toți pacienții cu fracturi ale extremităților. De

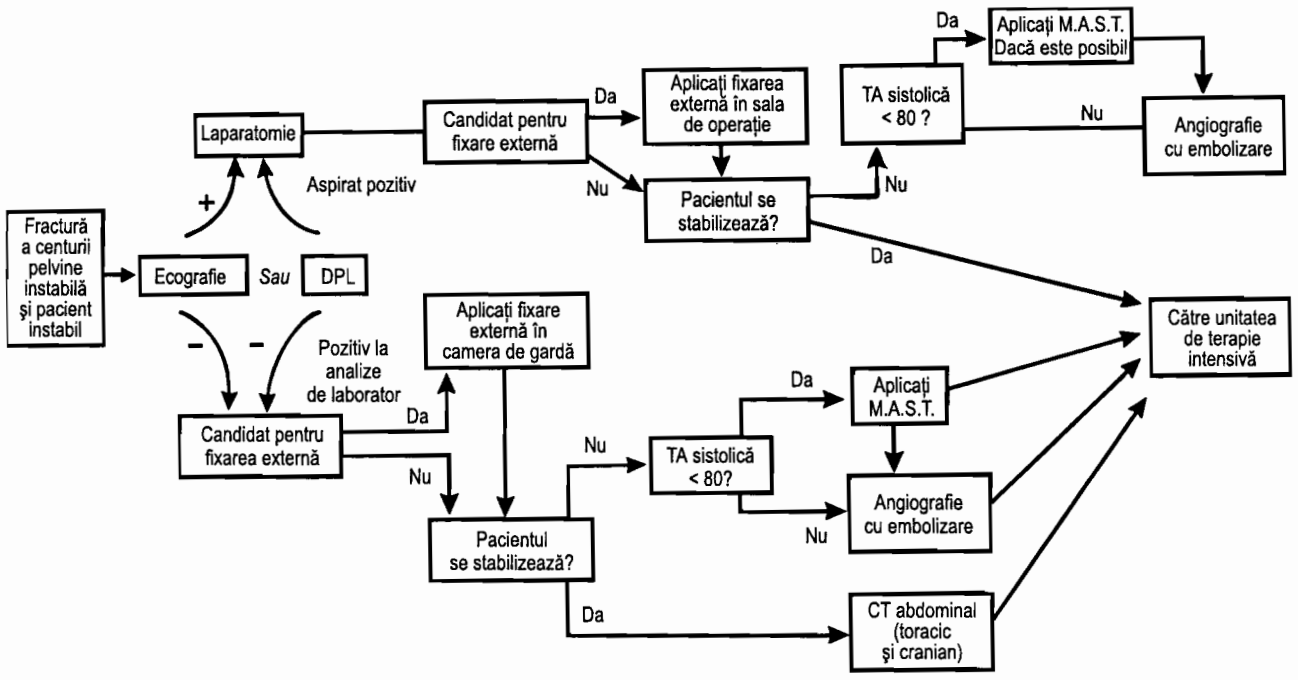


Fig. 6-63. Algoritmul pentru tratarea fracturilor centurii pelvine instabile mecanic la pacienţii instabili hemodinamic.

asemenea, ele sunt mai severe decât leziunile vasculare sau fracturile izolate şi au fost remarcate rate de amputaţie mai mari de 50%. Aceste leziuni pot fi determinate de traumatisme închise sau deschise. Anumite fracturi şi luxaţii sunt mai probabil asociate cu leziune vasculară decât altele. La nivelul extremităţii superioare o fractură a claviculei sau a primei coaste poate dilacera artera subclavie distală. Artera axilară poate fi lezată la pacienţii cu luxaţii ale umărului sau fracturi ale humerusului proximal. Fracturile supracondiliene ale humerusului distal şi luxaţiile cotului sunt cunoscute pentru asocierea lor cu leziunile arterei brahiale. În cazul tuturor acestor fracturi şi luxaţii leziunile vasculare sunt neobişnuite şi se produc numai la o mică proporţie din pacienţi.

La nivelul extremităţii inferioare, leziunea ortopedică cel mai frecvent asociată cu leziune vasculară este luxaţia genunchiului, în care artera sau vena poplitee poate fi lezată la 30% din pacienţi. De asemenea, vasele poplitee pot fi lezate la pacienţii cu fracturi supracondiliene ale femurului sau fracturi ale platoului tibial. Leziunea vasculară se poate produce la pacienţii cu fracturi combinate ale tibiei şi fibulei.

La aceşti pacienţi importanţa unui examen neurologic atent este critică. Trei mecanisme, diferite pot produce paralizie şi pareză la nivelul extremităţii lezate: ischemia, leziunea nervoasă şi sindromul de compartiment. Ca urmare, lipsa de apreciere şi documentare cu acurateţe a funcţiei neuromusculare a extremităţii lezate poate conduce la omiterea leziunilor, tratament inadecvat şi anticipări nerealiste din partea pacientului.

Probabil cea mai mare controversă în tratamentul pacienţilor cu leziuni combinate ortopedice şi vasculare constă în ordinea în care trebuie realizate intervenţiile. Partizanii tratamentului iniţial al fracturii argumentează că este dificil să apreciem lungimea unei grefe vasculare (sau dacă ea este necesară) atunci când capetele osului fracturat sunt deplasate unul peste altul sau dacă există angulare. De asemenea, manipularea ortopedică extinsă poate rupe cu uşurinţă reparările vasculare delicate. Oponenţii acestei abordări argumentează că intervalul de timp necesar pentru a stabiliza fractura poate determina lezare ischemică suplimentară a membrului. Utilizarea şunturilor intravasculare temporare a fost recomandată ca un compromis pentru a evita ischemia în timpul tratamentului fracturii.

O abordare raţională constă în a considera toate opţiunile de mai sus în lumina stării extremităţii lezate a pacientului. Dacă extremitatea este în mod clar viabilă şi nu există hemoragie de la nivelul leziunii vasculare, fractura va fi tratată prima. Dacă membrul prezintă risc de ischemie este necesară revascularizarea promptă. Atunci când se anticipează manipulare redusă sau absentă a fracturii, repararea vasculară definitivă este realizată prima. Dacă este necesară manipularea amplă a unei extremităţi

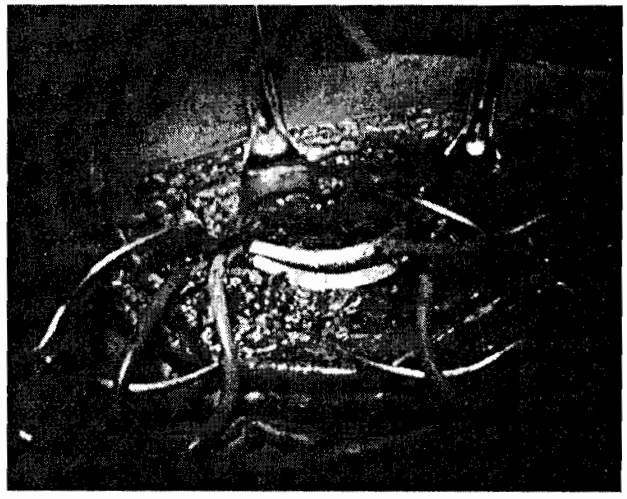


Fig. 6-64. Şunturile arteriale şi venoase temporare utilizate pentru a scurtcircuita defectele mari ale arterei şi venei poplitee la un pacient cu o fractură supracondiliană cominutivă a femurului. Şunturile au fost utilizate deoarece extremitatea era ischemică, şi manipularea amplă a fost necesară pentru a trata fractura. Această manipulare ar fi putut risca ruperea unei reparări vasculare delicate dacă aceasta din urmă a fost realizată prima.

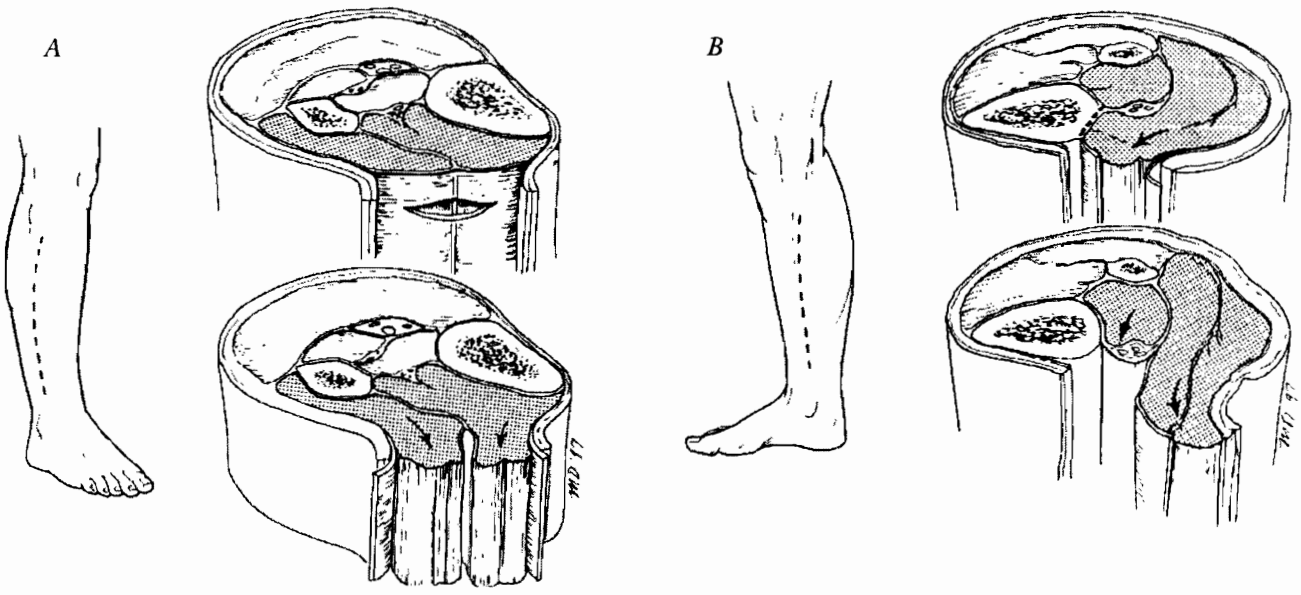


Fig. 6-65. Fasciotomia 4 compartimente, 2 incizii. La pacienții traumatizați și tegumentul și fascia trebuie să fie incizate pe întreaga lungime a compartimentului. *A.* Pentru a facilita identificarea compartimentelor anterior și lateral, o incizie transversală mică este utilizată pentru a descoperi rafeul fasciei dintre două compartimente. *B.* Pentru a decomprima compartimentul flexorilor profunzi mușchiul soleus trebuie să fie detașat de tibie. Trebuie manifestată atenție pentru a nu leza fasciculul neurovascular popliteu distal, care se află imediat sub mușchiul solear la nivelul piciorului proximal.

ischemice pot fi plasate șunturi temporare și repararea vasculară este realizată după ce a fost tratată fractura (Fig. 6-64).

Amploarea injuriei ce determină leziuni ortopedice și vasculare combinate conduce frecvent la fracturi deschise, iar utilizarea dispozitivelor de fixare externă pentru aceste leziuni a devenit obișnuită. Aceste dispozitive pot îngreuna semnificativ repararea vasculară datorită localizării și volumului lor. Planificarea preoperatorie dintre chirurgul vascular și ortoped va servi la evitarea acestei probleme tehnice.

Datorită severității leziunilor combinate ortopedice și vasculare, ar putea să apară necesitatea amputației imediate. Amputația primară va fi ferm luată în considerare atunci când nervul principal este transsecționat în asociere cu o fractură sau leziune arterială – ca de exemplu, atunci când nervul popliteu este transsecționat și există leziuni ale arterei poplitee și ale femurului distal. Această decizie dificilă este cel mai bine luată prin colaborarea dintre chirurgul traumatolog, chirurgul ortoped și, în anumite cazuri, neurochirurg. Este puțin probabil ca reabilitarea prelungită ce predispune la ulcerație a extremității paralizate și anesteziate să fie mai bună decât fixarea promptă a unei proteze bune.

Sindromul de compartiment. Un sindrom de compartiment se poate produce oriunde la nivelul extremităților, inclusiv coapsele, fesele, brațele și mâinile. Fiziopatologia constă într-o creștere acută a presiunii într-un spațiu închis, ceea ce alterează fluxul sanguin către structurile conținute în acel spațiu. Cauzele sindromului de compartiment al extremității includ hemoragia arterială într-un compartiment, ligatura sau tromboza venoasă, leziunile prin zdrobire, infecțiile, otrăvirea cu venin crotalid și ischemia/reperfuzia. La pacienții conștienți durerea este simptomul principal. Mișcarea activă sau pasivă a mușchilor implicați amplifică durerea. Se poate produce evoluția spre paralizie. Situsul cel mai frecvent este compartimentul anterior al piciorului; un semn precoce bine descris este parestezia sau pareza apărute între primul și al doilea deget, determinate prin presiune asupra nervului peroneu profund.

La pacienții comatoși sau obnubilați diagnosticul este mai dificil. O anamneză compatibilă, fermitatea compartimentului la palpare și mobilitatea diminuată a articulației sunt sugestive. Se știe că prezența sau absența pulsului distal de compartimentul afectat nu este un semn de certitudine în diagnosticul unui sindrom de compartiment. O articulație imobilă și mioglobinuria sunt semne tardive și sugerează un prognostic prost. Poate fi măsurată presiunea în compartiment. Manometrul Stryker mic, manevrat manual este o unealtă convenabilă pentru acest scop. Presiuni mai mari de 45 mmHg necesită, de obicei, intervenție chirurgicală. Presiunile între 30 și 45 mmHg vor fi atent evaluate și urmărite îndeaproape.

Tratamentul constă în măsuri de a reduce presiunea în compartiment, incluzând ridicarea extremității, evacuarea hematoamelor și fasciotomie. Atât timp cât funcțiile neurologică și musculară sunt intacte, ridicarea extremității și inspecția sunt suficiente. Evacuarea hematoamelor ca o consecință a leziunii arteriale conduce aproape întotdeauna la o fasciotomie, deoarece compartimentul trebuie deschis pentru a trata leziunea vasculară. Deoarece extremitatea inferioară este cel mai frecvent implicată, fasciotomia 4 compartimente, 2 incizii este prezentată în Fig. 6-65. Observați că mușchiul soleus trebuie să fie detașat de pe tibie pentru a decomprima compartimentul flexorilor profunzi.

Prognosticul este legat de severitatea, durata și cauza sindromului de compartiment. Cele mai bune rezultate sunt obținute la pacienții cu hemoragie arterială și ligatură sau tromboză venoasă, care sunt supuși fasciotomiei precoce. Cei care dezvoltă sindrom de compartiment prin leziuni de zdrobire, otrăvire cu venin al familiei crotalidelor și în special ischemie/reperfuzie prezintă un prognostic prost datorită leziunii preexistente a mușchiului și nervului determinate de injuria inițială. Fasciotomia va fi încercată, deși infecția și amputația reprezintă un rezultat frecvent.

Evaluarea prognosticului şi a rezultatelor

Evaluarea prognosticului și a rezultatelor pentru diferite leziuni a început în timpul Primului Război Mondial. La acea vreme mortalitatea a fost calculată în funcție de organul lezat. De exemplu, pentru toți pacienții care au suferit o leziune a colonului s-a determinat dacă au trăit sau au decedat. Astfel, frecvența deceselor a fost atribuită acelui organ particular, și s-a presupus că orice pacient cu o leziune a colonului prezintă aceiași probabilitate de a deceda. Deoarece nu au fost luați în considerare alți factori, precum leziuni asociate sau starea fiziologică, nu este surprinzător faptul că orice leziune viscerală abdominală a fost asociată cu o rată a mortalității de 50-60%. Această practică a continuat în timpul Celui De Al Doilea Război Mondial și a condus la unele concluzii remarcabile, care ulterior s-au dovedit incorecte. Probabil cel mai bun exemplu în acest sens este concluzia potrivit căreia în timpul Celui De Al Doilea Război Mondial realizarea colostomiilor pentru toate leziunile colonului a determinat o scădere a mortalității la pacienții tratați în acest mod de la 60% în timpul Primului Război Mondial la 30% în timpul Celui De Al Doilea Război Mondial. Literatura civilă din a doua jumătate a acestui secol a recunoscut, dar numai într-un mod superficial, că numărul organelor lezate, fracturile majore, hemoragia și prezența șocului au constituit toate factori predictivi ai rezultatului. Calitatea sistemului EMS local este un alt factor de confuzie. Spre deosebire de sistemele mai puțin eficiente, probabil că în regiunile cu răspuns și transport rapid sistemele EMS vor aduce la camera de gardă pacienți grav lezați cu semne de viață. Ca urmare, mortalitatea este în mod paradoxal mai mare în regiunile cu sisteme EMS mai bune.

Astăzi există sisteme de gradare anatomice și fiziologice. Sistemele anatomice sunt derivate din Abbreviated Injury Scale (AIS), care s-a dezvoltat în timpul anilor 1950. AIS reprezintă o listă care atribuie un număr de la 1 (leziune minoră) la 6 (întotdeauna fatală) diferitelor categorii de leziuni ale organelor. AIS evaluează numai leziunile izolate; ea nu poate reflecta impactul adițional al leziunilor multiple. Injury Severity Score (ISS) a fost conceput pentru a corecta acest inconvenient. ISS este calculat prin ridicarea la pătrat a AIS al celor trei compartimente ale organismului cel mai grav lezate (cap și gât, față, torace, abdomen și pelvis, centura pelvină și extremitățile) și însumarea lor. După excluderea scorului de 6 întotdeauna fatal, scorurile pot varia de la 1 la 75. ISS este mai departe caracterizat în funcție de mecanismul leziunii (nepenetrant față de penetrant) și vârstă (sub 55 de ani, față de 55 de ani și peste). Totuși, ISS are unele dezavantaje: incapacitatea de a considera leziuni multiple ale unui singur compartiment, presupunerea că toate compartimentele au importanță egală și neluarea în considerare a statusului fiziologic al pacientului. Au fost dezvoltate câteva sisteme fiziologice de stabilire a unui scor. Revised Trauma Score (RTS) este cel mai frecvent utilizat. El este calculat considerând Glasgow Coma Scale, presiunea sanguină și frecvența respiratorie, GCS având cea mai mare importanță. RTS este un scor pur fiziologic care este compromis de relativa insensibilitate a acestor determinări clinice obișnuite. Metoda TRISS (Trauma and Injury Severity Score) s-a dezvoltat pentru a încorpora RTS și ISS, astfel combinând scorul fiziologic cu cel anatomic și amplificând importanța leziunii craniene. TRISS rămâne în mod fundamental defectuos datorită limitărilor RTS și ISS. Versiunile mai noi ale conceptului TRISS, precum ASCOT (A Severity Characterization of Trauma), nu au reușit nici ele să îmbunătățească predicția mortalității postagresiune. Probabil mai importantă decât mortalitatea, evaluarea rezultatului trebuie să includă concluzii critice privind consumul total de resurse medicale (complicații, durata spitalizării, costul îngrijirii medicale etc.) și capacitatea de a reveni la statusul funcțional preagresiune. Au fost dezvoltate câteva scale funcționale de apreciere a rezultatelor, dar nu a fost încă stabilit un standard.

MUŞCĂTURI ŞI ÎNŢEPĂTURI DE ANIMALE ŞI INSECTE

Rabia

În 1950 aproximativ 5000 de cazuri de rabie au fost raportate printre câini și 18 au fost raportate la oameni. Numai 160 de cazuri de rabie la câini au fost raportate în 1989. În 1991 au fost 3 pacienți în Statele Unite care au decedat de rabie. De aceea, în Statele Unite animalele sălbatice constituie cea mai importantă sursă potențială de infecție la oameni și la animalele domestice; totuși, expunerea determinată de contactul frecvent dintre câinii domestici și oameni continuă să reprezinte baza majorității tratamentelor antirabice.

Anual aproximativ 10.000 de pacienți primesc profilaxie postexpunere pentru rabie. Rabia printre animelele sălbatice, în special dihori, vulpi, racooni și lilieci, explică peste 85% din cazurile cunoscute de rabie la animale. Deși orice mamifer poate purta rabia, rozătoarele sunt rareori descoperite a fi infectate cu rabie și nu se cunosc cazuri de rabie determinate de ele la ființele umane în Statele Unite. Puii de pădure explică 70% din cazurile de rabie printre rozătoare raportate de Centers for Disease Control and Prevention (CDC). În toate cazurile care implică rozătoare departamentul de sănătate local sau al statului va fi consultat înainte de a lua decizia de a începe profilaxia antirabie postexpunere. Multe din cazurile de rabie umană raportate în ultimii 10 ani au fost determinate de expunere în afara Statelor Unite; în majoritatea restului lumii câinele este principala specie cu rabie și principala sursă de rabie la ființele umane.

Circumstanțele legate de atac furnizează frecvent informații vitale, ca de exemplu dacă vaccinarea este sau nu indicată. Majoritatea mușcăturilor de animale domestice reprezintă atacuri provocate; dacă este obținută această anamneză, ne vom abține de obicei de la vaccinul antirabic, dacă animalul pare sănătos. Copiii sunt frecvent mușcați în timp ce încearcă să despartă animelele care se luptă sau în timp ce piaptănă sau rănesc din greșeală animalul. Mușcăturile din timpul încercărilor de a hrăni sau de a atinge un animal aparent sănătos sunt, în general, considerate drept provocate. Profilaxia postexpunere care combină tratamentul local al plăgii, imunizarea pasivă și vaccinarea este peste 90% eficientă, atunci când este aplicată adecvat. Un atac neprovocat din partea unui animal domestic mai probabil va indica că animalul este turbat, comparativ cu un atac provocat. Este improbabil ca un câine sau o pisică complet vaccinat(ă) să devină infectat(ă) cu rabie, deși au fost raportate cazuri rare.

Orice penetrare a tegumentului cu dinții constituie o mușcătură. Plăgile mușcate la nivelul feței și mâinilor prezintă cel mai mare risc, dar localizarea plăgii mușcate nu va influența decizia de a începe tratamentul. Nu constituie plăgi mușcate: zgârieturile, eroziunile, plăgile deschise sau mucoasele contaminate cu salivă. Dacă materialul care conține virusul este uscat, virusul poate fi considerat neinfecțios. Alt contact, precum mângâierea unui animal turbat și contactul cu sângele,

urina sau fecalele unui animal turbat nu constituie prin sine însuși o expunere și nu reprezintă o indicație pentru profilaxie.

Majoritatea mușcăturilor de animale suferite de ființele umane sunt produse de câini și pisici și în majoritatea cazurilor se poate observa dacă animalul ce a produs mușcătura dezvoltă rabie. Animalele domestice care mușcă o persoană vor fi capturate și se vor urmări simptomele de rabie timp de 10 zile. Dacă nu se dezvoltă nici un simptom se poate presupune că animalul nu este turbat. Dacă animalul moare sau este omorât capul va fi trimis prompt la un laborator de sănătate publică pentru examinare. Țesutul necesită refrigerare, dar nu congelare, iar transportul la laborator după moartea animalului trebuie să fie rapid. La animalele sălbatice semnele clinice de rabie nu pot fi interpretate cu certitudine; de aceea, orice animal sălbatic care mușcă sau zgârie o persoană va fi omorât (fără a provoca pe cât posibil leziuni ale capului), iar creierul va fi examinat, căutându-se semne de rabie. Cei ce călătoresc în Asia, Africa și America Centrală și de Sud vor fi atenționați că peste 50% din cazurile de rabie printre ființele umane din Statele Unite sunt determinate de expunerea la câini din afara Statelor Unite (Tabelul 6-9).

Este acceptat faptul că la ființele umane perioada de incubație pentru rabie variază de la 10 zile la 1 an, majoritatea cazurilor apărând în 20-90 zile de la expunere. În cazurile de expunere a capului, gâtului sau extremităților superioare perioada de incubație poate fi mai mică de 30 zile. Îngrijirea locală a plăgii prin mușcătură de animal va consta în spălare completă, curățare cu soluție de săpun și debridare. Poate fi indicată administrarea toxoidului tetanic și a unui antibiotic.

Pe lângă tratamentul local al plăgii profilaxia postexpunere constă în imunoglobulină antirabică umană (HRIG) (Imogam Rabies) și vaccin. În Statele Unite sunt disponibile 2 vaccinuri antirabice: vaccinul antirabic preparat pe celule diploide umane (HDCV) sau vaccinul antirabic adsorbit (RVA) (Imovax). Fiecare din ele este administrat împreună cu HRIG la începutul tratamentului postexpunere. O schemă de 5 doze a câte 1 ml de HDCV sau RVA este administrată intramuscular. Prima doză din regimul de 5 doze este administrată cât mai curând posibil după expunere. Dozele următoare sunt administrate în zilele 3, 7, 14 și 28 după prima vaccinare. Pentru adulți vaccinul este întotdeauna administrat intramuscular în regiunea deltoidă. Pentru copii fața anterolaterală a coapsei este, de asemenea, acceptabilă. Regiunea fesieră nu va fi niciodată utilizată pentru injectările de HDCV sau RVA, deoarece administrarea în această regiune determină un titru mai scăzut de anticorpi neutralizanți.

Vaccinările antirabice postexpunere vor include întotdeauna administrarea de anticorpi pasivi și vaccin, cu excepția celor care au primit anterior scheme complete de vaccinare cu un vaccin obținut pe culturi de celule sau celor care au fost vaccinați cu alte tipuri de vaccinuri și au avut titruri documentate de anticorpi antirabici; aceste persoane vor primi numai vaccinul. Deoarece răspunsul imun umoral (producția de anticorpi) după schema recomandată de vaccinare postexpunere a fost satisfăcător, testarea serologică de rutină postvaccinare nu este recomandată, decât dacă pacientul este cunoscut a fi imunodeprimat. Departamentul de stat al sănătății poate fi contactat pentru recomandări.

HRIG este administrat o singură dată pentru a asigura anticorpii imediați până când pacienții răspund la vaccin prin anticorpi produși activ. Dacă HRIG nu a fost administrat atunci când s-a început vaccinarea el poate fi administrat până în a șaptea zi după administrarea primei doze de vaccin. După a

Tabelul 6-9

Ghid de profilaxie postexpunere la rabie, Statele Unite, 1991

Tipul de animal	*Evaluarea și dispoziția animalului*	*Recomandări de profilaxie postexpunere*
Câini și pisici	Sănătos și disponibil	Nu se va începe profilaxia în timpul celor 10 zile de supraveghere, decât dacă animalul dezvoltă simptome de rabie[a]
	Turbat sau devine rapid suspect	Vaccinare imediată
Necunoscut (scăpat)		Consultarea oficialilor din domeniul sănătății publice
Dihori, racooni, lilieci, vulpi și majoritatea altor carnivore, pui de pădure	Privit ca turbat, exceptând ariile geografice cunoscute a fi lipsite de rabie sau până când animalul se dovedește negativ prin teste de laborator[b]	Vaccinare imediată
Vite, rozătoare și lagomorfe (iepuri de casă și de câmp)	Considerația va fi individualizată	Consultarea oficialilor din domeniul sănătății publice. Mușcăturile de veverițe, hamsteri, porci de guineea, gerbils, veverițe nord-americane, șobolani, șoareci, alte rozătoare, iepuri de casă și de câmp nu necesită aproape niciodată tratament antirabic

[a] În timpul perioadei de 10 zile de așteptare se începe tratamentul cu HRIG și HDCV sau RVA la primul semn de rabie la un câine sau o pisică care a mușcat pe cineva. Animalul simptomatic va fi omorât imediat și testat.

[b] Animalul va fi omorât și testat cât mai curând posibil. Nu se recomandă menținerea sub observație. Se întrerupe vaccinul dacă rezultatele testului de imunofluorescență ale animalului sunt negative.

SURSĂ: Prevenirea rabiei – Statele Unite 1991: Recomandări ale Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR*, 40(RR-3): 1-19, 1991.

șaptea zi HRIG nu mai este indicat, deoarece se presupune că s-a produs răspunsul imun umoral la vaccinul obținut pe culturi de celule. Doza recomandată de HRIG este de 20 ui/kg corp. Această formulă se aplică tuturor grupelor de vârstă, inclusiv copiilor. Dacă este anatomic posibil, până la jumătate din doza de HRIG va fi infiltrată în profunzime în regiunea din jurul plăgii și restul va fi administrat în regiunea fesieră. HRIG nu va fi niciodată administrat în aceiași seringă sau în același loc anatomic cu vaccinul. Deoarece HRIG poate supresa parțial producția activă de anticorpi, nu va fi administrată mai mult decât doza recomandată (Tabelul 6-10).

Reacția locală precum durere, eritem și tumefacție sau prurit la locul injectării a fost raportată la 30-75% din primitori. Cefaleea, greața, durerea abdominală, mialgiile și amețeala au fost raportate de 5-40% dintre primitori. Au fost raportate cazuri de boală neurologică asemănătoare sindromului Guillan-Barré, care s-au rezolvat. Durerea locală și o ușoară reacție febrilă pot urma injectărilor de HRIG. Nu există dovezi că în Statele Unite virusul hepatitei B, virusul imunodeficienței umane sau alte virusuri au fost vreodată transmise prin HRIG disponibil în comerț. Corticosteroizii pot interfera cu dezvoltarea imunității active după vaccinare și pot predispune pacientul la rabie. Atunci când profilaxia postexpunere la rabie este administrată persoanelor care primesc steroizi sau alt tratament imunosupresiv, este extrem de important ca o probă de ser să fie testată pentru anticorpii antirabici, pentru a ne asigura că s-a dezvoltat un răspuns imun umoral acceptabil. Datorită posibilelor consecințe ale unei expuneri la rabie inadecvat tratată și deoarece nu există nici o indicație că anomalii fetale au fost asociate cu vaccinarea antirabică, graviditatea nu este considerată o contraindicație pentru profilaxia postexpunere.

Manifestările și tratamentul rabiei. Simptomele de rabie includ o perioadă prodromală de 2-4 zile în care pacientul atinge stadiul de excitație. Parestezia în regiunea plăgii mușcate este un simptom precoce, important. Alte simptome includ cefalee, vertij, rigiditate cervicală, indispoziție, letargie și simptome pulmonare severe, incluzând wheezing, hiperventilație și dispnee. Pacientul poate prezenta spasm al mușchilor gâtului cu disfagie. Simptomul particular pentru rabie este legat de salivație. Vorbirea incoerentă, comportamentul maniacal și convulsiile apar și sunt urmate de comă, paralizie și deces. Îngrijirea respiratorie suportivă intensivă este în mod esențial singurul tratament de oferit. Fenitoinul (Dilantin) poate fi utilizat pentru tratamentul convulsiilor.

Șerpii

În America de Nord toți șerpii veninoși de importanță medicală sunt viperele pit, din familia Crotalidae și șerpii coral, din familia Elapidae. Viperele pit includ șerpii cu clopoței, șerpii gură de bumbac și șerpii cu cap arămiu. Aproximativ 8000 de persoane sunt mușcate în fiecare an de șerpi veninoși, peste 98% din mușcături producându-se la nivelul extremităților. Șerpii cu clopoței sunt responsabili pentru aproximativ 70% din decesele prin mușcături de șarpe, în timp ce decesul prin mușcătura unui șarpe cu cap arămiu este extrem de rar.

Viperele pit. Viperele pit sunt denumite după caracteristica pit, un organ termosensibil foarte sensibil care este localizat între ochi și nară de fiecare parte a capului. Acești șerpi pot fi identificați după pupila lor eliptică, spre deosebire de pupila rotundă a șerpilor neveninoși. Șerpii neveninoși nu prezintă pit. Totuși, șarpele coral prezintă o pupilă rotundă și absența pit facial. Viperele pit prezintă doi colți bine dezvoltați care protruzionează în afara maxilarului, în timp ce majoritatea șerpilor neveninoși prezintă rânduri de

Tabelul 6-10

Schema de profilaxie postexpunere la rabie, Statele Unite, 1991

Statusul vaccinării	*Tratament*	*Schemă*[a]
Anterior nevaccinat	Curățarea locală a plăgii	Întreg tratamentul postexpunere va începe cu curățarea imediată completă a tuturor plăgilor cu săpun și apă.
	HRIG	20 ui/kg corp. Dacă este anatomic posibil, până la jumătate din doză va fi infiltrată în jurul plăgii (plăgilor) și restul va fi administrat i.m. în regiunea fesieră. HRIG nu va fi administrat în aceiași seringă sau în același loc anatomic cu vaccinul. Deoarece HRIG poate parțial supresa producția activă de anticorpi, nu se va administra mai mult decât doza recomandată.
	Vaccinul	HDCV sau RVA, câte 1,0 ml i.m. (regiunea deltoidă[b]) în zilele 0, 3, 7, 14 și 28.
Anterior vaccinat[c]	Curățarea locală a plăgii	Întreg tratamentul postexpunere va începe cu curățarea imediată completă a tuturor plăgilor cu săpun și apă.
	HRIG	HRIG nu va administrat.
	Vaccinul	HDCV sau RVA, câte 1,0 ml i.m. (regiunea deltoidă[b]) în zilele 0 și 3.

[a] Aceste scheme se aplică tuturor grupelor de vârstă, inclusiv copiilor.

[b] Regiunea deltoidă este singurul loc acceptabil pentru vaccinare, pentru adulți și copiii mai mari. Pentru copiii mai mici fața externă a coapsei poate fi utilizată. Vaccinul nu va fi niciodată administrat în regiunea fesieră.

[c] Orice persoană cu un istoric de vaccinare preexpunere cu HDCV sau RVA, profilaxie postexpunere efectuată anterior cu HDCV sau RVA, sau vaccinare anterioară cu oricare alt tip de vaccin antirabic și un istoric documentat de răspuns imun umoral la vaccinarea anterioară.

SURSĂ: Prevenirea rabiei – Statele Unite 1991: Recomandări ale Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR*, 40(RR-3): 1-19, 1991.

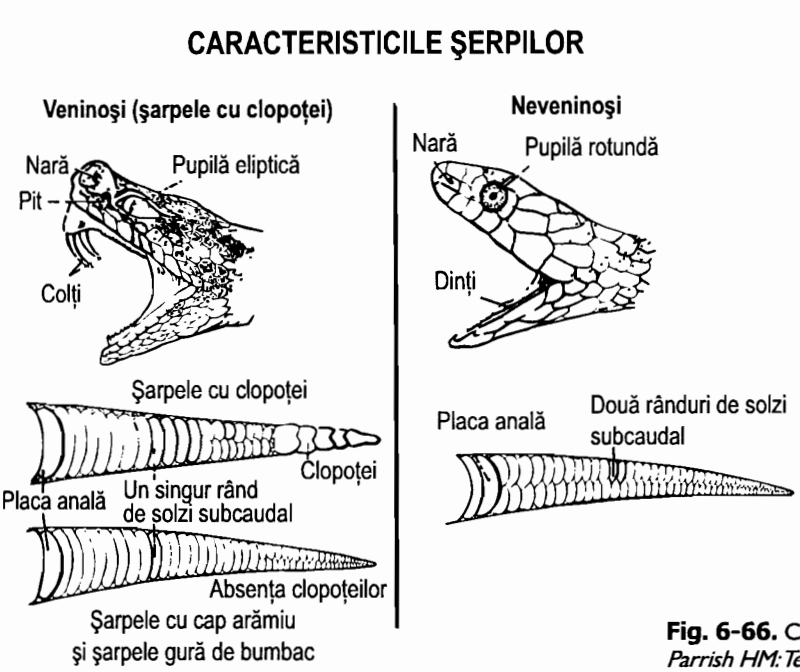


Fig. 6-66. Caracteristicile șerpilor veninoși și neveninoși. (După: *Parrish HM: Tex State J Med 60:592, 1964, cu permisiune acestuia*).

dinți fără colți. Viperele pit pot fi identificate, de asemenea, prin întoarcerea corpului șarpelui cu burta în sus și observarea unui singur rând de solzi subcaudal (Fig. 6-66). Șarpele coral este un șarpe mic, viu colorat cu inele roșii, galbene și negre. Această combinație coloristică apare și la șerpii neveninoși, dar alternanța culorilor este diferită. Numai șarpele coral prezintă un inel roșu în vecinătatea unui inel galben. Botul șarpelui coral este negru.

Veninurile șerpilor veninoși constau din proteine enzimatice complexe care afectează toate țesuturile moi. S-a dovedit că veninurile prezintă efecte neurotoxice, hemoragice, trombogenice, hemolitice, citotoxice, antifibrinolitice și anticoagulante. Majoritatea veninurilor conțin hialuronidază, care amplifică răspândirea rapidă a veninului pe calea limfaticelor superficiale. Poate exista o variație considerabilă în privința efectului veninului. Aspectele neurotoxice, precum crampe musculare, fasciculații, slăbiciune și paralizie respiratorie, sau caracteristicile hemolitice pot predomina, în funcție de șarpe.

Durerea datorată mușcăturii unei vipere pit este înfiorătoare și probabil simptomul care diferențiază cel mai ușor mușcăturile șerpilor veninoși de cele ale șerpilor neveninoși. În mod caracteristic viperele pit produc una sau două urme de colți. Hipotensiunea, slăbiciunea, transpirația și frisoanele, amețeala, greața, vărsăturile sunt alte simptome sistemice. Semnele și simptomele locale pot include tumefacția, sensibilitatea, durerea și echimoza și pot să apară în câteva minute la locul injectării veninului. Dacă în 30 de minute după agresiune nu există edem sau durere, probabil șarpele nu a injectat venin. Tumefacția poate continua să crească timp de 24 h. Vezicule hemoragice, bule și peteșii pot să apară între 8 și 36 h, cu tromboza vaselor superficiale și în final desprinderea țesuturilor. Simptomele sistemice includ parestezii și fasciculațiile musculare. Fasciculațiile musculare sunt cele mai frecvente după o mușcătură de șarpe cu clopoței și apar deseori în regiunea periorală. Rareori fasciculațiile urmează unei mușcături de șarpe cu cap arămiu sau gură de bumbac. Deseori ele sunt observate la nivelul mușchilor faciali și ai gâtului, spatelui și extremității afectate și pot să apară în 10 minute.

Veninul șerpilor cu clopoței produce alterări ale celulelor sângelui, defecte ale coagulării sângelui, leziuni ale straturilor intimale ale vaselor, lezarea mușchiului cardiac, alterări ale respirației și într-o măsură mai mică, modificări ale conducerii neuromusculare. Edemul pulmonar este obișnuit în otrăvirile severe și se poate produce hemoragie în plămâni, rinichi, cord și peritoneu. Pot fi observate hematemeză, melenă, modificări ale salivației și fasciculații musculare. Analiza urinii poate dezvălui hematurie, glicozurie și proteinurie. Numărul de eritrocite și trombocite poate să scadă și timpii de sângerare și coagulare sunt, de obicei, prelungiți. Afibrinogenemia totală este un semn patognomonic al otrăvirii severe cu venin.

Va fi recoltat imediat sânge pentru determinarea grupului sanguin și a compatibilității, deoarece hemoliza care se produce ulterior poate face această determinare dificilă. Deoarece se poate produce hemoliza și lezarea hepatică și renală, este important să urmărim alterările mecanismului coagulării, funcția renală și hepatică și statusul electrolitic.

Șerpii coral. Șarpele coral contribuie la numai 3% din totalul mușcăturilor și 1,5% din totalul deceselor datorate șerpilor veninoși. Mușcăturile șarpelui coral provoacă ocazional vedere încețoșată, ptoză, somnolență, salivație abundentă și transpirație. Pacientul poate remarca parestezii la nivelul cavității bucale și gâtului, uneori îngreunarea vorbirii, greață și vărsături. Durerea nu este o acuză constantă, nici edemul nu este un semn constant. Veninul șarpelui coral produce modificări mai extinse ale sistemului nervos și decesul se poate produce prin ventilație inadecvată.

Tratamentul mușcăturilor de șarpe. Aplicarea unui garou, incizia și aspirația sunt adecvate, dacă sunt utilizate în prima oră din momentul mușcăturii. Șarpele injectează veninul în țesutul subcutanat, de unde este absorbit prin capilare și limfatice. Garoul va fi aplicat lax pentru a obstrua numai fluxul venos și limfatic. După aplicare garoul nu mai este eliberat și poate fi lăsat pe loc în timpul celor 30 de minute cât este aplicată aspirația. Garoul poate fi îndepărtat după ce este instituit tratamentul definitiv, iar pacientul nu se află în șoc.

Incizia și aspirația timp de 30 de minute pot fi benefice, dacă sunt realizate în 30 de minute după mușcătură. Incizia va fi longitudinală și nu în cruce. Când sunt observate două urme de colți se consideră în general că profunzimea injectării

veninului este egală cu o treime din distanța dintre urmele de colți. Mușcăturile severe pot determina otrăviri cu venin profunde către fascie și poate fi indicată explorarea chirurgicală. Inciziile făcute proximal de mușcătură sunt contraindicate.

Mușcăturile de șerpi cu severitate medie nu necesită excizie chirurgicală. Acest procedeu este rezervat pentru cele mai severe otrăviri cu venin. S-a dovedit că excizia largă a întregii arii din vecinătatea mușcăturii de șarpe în prima oră de la momentul injectării poate îndepărta majoritatea veninului. Excizia urmelor de colți incluzând tegumentul și țesutul subcutanat va fi luată în considerare în cazul mușcăturilor severe și la pacienții cunoscuți a fi alergici la serul de cal și care sunt văzuți în prima oră de la mușcătură. Majoritatea deceselor prin mușcături de șarpe nu se produc timp de 6-48 h după mușcătură, ceea ce lasă timp pentru instituirea altor măsuri.

Cel mai important tratament pentru o mușcătură de șarpe este antiveninul, deși mulți pacienți nu au nevoie de el. Otrăvirea cu venin de șarpe cu cap arămiu necesită rareori antivenin. În Statele Unite majoritatea deceselor prin mușcătură de șarpe din timpul ultimilor 20 ani au implicat fie întârziere în obținerea tratamentului, fie lipsa tratamentului cu antivenin, fie dozaj inadecvat. Deoarece antiveninul conține ser de cal, înaintea administrării lui este necesară testarea cutanată. Adrenalina 1/1000 într-o seringă va fi disponibilă înainte să fie administrat antiveninul.

Deoarece șarpele cu clopoței, șarpele gură de bumbac și șarpele cu cap arămiu aparțin aceleiași familii biologice, mușcăturile lor pot fi tratate cu același antivenin (antivenin polivalent anti Crotalidae). Mușcătura șarpelui coral este rară și antiveninul este diferit față de cel pentru șarpele cu clopoței. A fost dezvoltat un antivenin pentru șarpele coral Nord American (*Micrurus fulvius*). El tratează eficient mușcăturile șerpilor *Micrurus*, dar nu este eficient în tratarea mușcăturilor de *Micruroides*, genul nativ din Arizona și New Mexico. Antiveninul pentru șarpele coral poate fi obținut de la departamentele de stat ale sănătății.

Informații privind identificarea unui șarpe sau antiveninul adecvat pot fi frecvent obținute de la cea mai apropiată șerpărie a unei grădini zoologice. O problemă majoră în cazul mușcăturilor produse de șerpii veninoși exotici constă în alegerea și disponibilitatea antiserului potrivit. Medicii confruntați cu această situație pot obține sfaturi de la centrul local de toxicologie sau de la Antivenin Index Center of Oklahoma Poison Information Center, Oklahoma City, Oklahoma (405-271-5454).

Ne vom abține de la utilizarea antiveninului până când un medic poate determina dacă el este indicat. Aproximativ 30% din totalul mușcăturilor de șerpi veninoși din Statele Unite nu determină otrăviri cu venin. Indicația pentru antivenin este dictată de gradul de otrăvire cu venin. Prin observații frecvente utilizând clasificarea prezentată în Tabelul 6-11 s-a constatat deseori că severitatea mușcăturii crește cu timpul și deci se observă modificări ale gradului. Majoritatea mușcăturilor vor atinge un stadiu final în 12 h. De obicei, antiveninul nu este necesar pentru otrăvirile cu venin gradul 0 sau I. Gradul II poate necesita 3 sau 4 fiole, iar gradul III necesită de obicei 5 până la 15 fiole. Dacă simptomele se aplifică, câteva fiole pot fi necesare în timpul primelor 2 h. Dozarea adecvată poate fi estimată prin observarea semnelor și simptomelor clinice. Dacă manifestările sistemice sunt severe antiveninul va fi administrat rapid intravenos, la picătură, în doze mari. Injectarea antiveninului local în jurul mușcăturii nu este recomandată.

Dacă antiveninul este indicat 3-5 fiole sunt administrate intravenos, în picătură, în 500 ml de soluție salină normală sau soluție de glucoză 5%. Dacă simptomele sistemice severe sunt deja prezente 6-8 fiole sunt administrate în plus. Doza de antivenin administrat intravenos poate fi mai ușor titrată în funcție de răspunsul la tratament, iar cantitatea administrată se bazează pe ameliorarea semnelor și simptomelor, nu pe greutatea corporală a pacientului. Antiveninul este administrat până când simptomele locale sau sistemice severe se ameliorează. Atunci când este evident că tratamentul cu antivenin va fi instituit, garoul este lăsat pe loc până la începerea administrării antiveninului.

Dacă a trecut prea mult timp pentru ca excizia să fie eficientă și pacientul este alergic la serul de cal, se poate administra o perfuzie lentă cu 1 fiolă de antivenin în 250 ml de soluție de glucoză 5%, într-o perioadă de 90 de minute, cu monitorizarea constantă a presiunii sanguine și a electrocardiogramei, în funcție de severitatea mușcăturii. Aceasta se realizează într-un departament activ de urgență sau într-o unitate de terapie intensivă. Dacă se produce o reacție imediată antiveninul este oprit și pot fi necesare un vasopresor și adrenalină.

Incidența bolii serului este direct legată de volumul de ser de cal injectat. Dintre pacienții care primesc 100-200 ml de ser de cal 85% prezintă un grad de sensibilitate în 8-12 zile după injectare.

Lichidele intravenoase sunt frecvent necesare pentru a înlocui volumul scăzut de lichid extracelular determinat de edem. Planurile fasciale pot deveni foarte tensionate prin obstrucția fluxului venos și ulterior arterial, necesitând

Tabelul 6-11

Clasificarea otrăvirii cu venin de crotalide

Gradul	*Semne și simptome*
0 – Absența otrăvirii	Una sau mai multe urme de colți; durere minimă, edem și eritem înconjurător mai mic de 1 inch la 12 h, fără afectare sistemică.
I – Otrăvire cu venin minimă	Urme de colți, durere moderată-severă, edem și eritem înconjurător de 1-5 inch în primele 12 h după mușcătură, de obicei, fără afectare sistemică.
II – Otrăvire cu venin moderată	Urme de colți; durere severă, edem și eritem înconjurător de 6-12 inch în primele 12 h după mușcătură; posibilă afectare sistemică incluzând greață, vărsături, ameteală, șoc, sau simptome neurotoxice.
III – Otrăvire cu venin severă	Urme de colți, durere severă, de obicei, edem și eritem înconjurător de peste 12 inch, poate include peteșii și echimoze generalizate.
IV – Otrăvire cu venin foarte severă	Afectarea sistemică este întotdeuna prezentă și simptomele pot include insuficiență renală, secreții sanghinolente, comă și deces; edemul local se poate extinde dincolo de extremitatea afectată către trunchiul ipsilateral.

fasciotomie. De obicei, tratamentul adecvat cu antivenin face ca intervenția chirurgicală să nu fie necesară. Acești pacienți pot avea nevoie de sânge, deoarece anemia se poate dezvolta datorită efectelor hematologice ale otrăvirii cu venin. Deoarece a fost raportată afibrinogenemia, fibrinogenul poate fi necesar. De asemenea, poate fi necesară și vitamina K. Hemoragia și anomaliile de coagulare sunt tratate cu antivenin în asociere cu componente ale sângelui. Antibioticele sunt recomandate pentru a preveni infecția secundară deși beneficiul lor nu este dovedit. Este administrat toxoid tetanic. Cele mai obișnuite specii de bacterii izolate din veninul șarpelui cu clopoței sunt *Pseudomonas aeruginosa*, speciile de *Proteus*, speciile de *Clostridium* și *Bacteroides fragilis*.

Înțepăturile de insecte și animale

Insecte din ordinul Hymenoptera (viespi, albine, furnici)

Cele mai importante insecte care produc reacții anafilactice severe și posibil letale sunt artropodele din ordinul Hymenoptera. Acest grup include albina, bondarul, viespea, bărzăunul galben și negru și furnica roșie. Veninul acestor insecte cu ac este la fel de potent ca cel al șerpilor și produce anual în Statele Unite mai multe decese decât mușcăturile de șarpe.

Hymenopterele, cu excepția albinei, își păstrează acul și sunt capabile să înțepe repetat, de fiecare dată injectând aceiași porțiune din conținutul sacului cu venin. Albinele lucrătoare își înfing acul ca un ghimpe în piele și nu și-l mai pot retrage. Când albina încearcă să scape ea își pierde intestinul. Acul împreună cu intestinul, mușchii și sacul cu venin atașat este lăsat în urmă. Mușchii care controlează sacul cu venin, deși separați de albină, se contractă ritmic timp de 20 de minute, împingând acul din ce în ce mai profund în tegument și continuând să injecteze venin.

Simptomele constau în unul sau mai multe din următoarele: durere localizată, tumefacție, eritem generalizat, o senzație de căldură intensă în tot corpul, cefalee, vedere încețoșată, conjunctive injectate, articulații tumefiate și sensibile, prurit, teamă, urticarie, hemoragii petesiale ale tegumentului și mucoaselor, amețeală, slăbiciune, transpirații, greață intensă, crampe abdominale, dispnee, constricție toracică, astm, edem angioneurotic, colaps vascular și posibil deces prin anafilaxie. Cazurile fatale pot manifesta edem glotic și laringian, edem pulmonar și cerebral, congestie viscerală, hiperemie meningeală și hemoragie intraventriculară. Decesul este determinat de o combinație între șoc, insuficiență respiratorie și modificări ale sistemului nervos central. Majoritatea deceselor prin înțepături de insecte se produc în 15-30 min.

Aplicarea precoce a unui garou poate preveni răspândirea rapidă a veninului. Persoanele înțepate vor fi învățate să îndepărteze sacul cu venin, dacă el este prezent, fiind atente să nu comprime sacul. Pentru unii pacienți poate fi necesară purtarea unei truse de urgență, care este disponibilă în comerț. Pacienții vor fi învățați să-și administreze o injecție cu adrenalină. Pacienții care prezintă reacții severe vor primi la început 0,3-0,5 ml de soluție 1:1000 de adrenalină intravenos.

Pisici de mare

În fiecare an aproximativ 750 de persoane sunt înțepate de pisici de mare. Pe măsură ce spinul, care este curb și prezintă margini zimțate, intră în carne, teaca care înconjură spinul se rupe și veninul este eliberat. Pe măsură ce spinul este retras fragmente din teacă pot rămâne în plagă. Marginile plăgii sunt deseori zimțate și sângerează liber. De obicei, durerea este

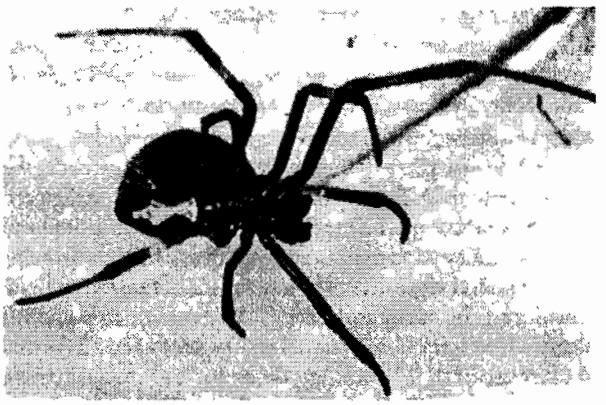


Fig. 6-67. Fața abdominală a unui păianjen Văduva Neagră femelă prezentând semnul clepsidrei. (După: *Paton BC: Surg Clin North Am 43:537, 1963, cu permisiune acestuia*).

imediată și severă, crescând către un maximum de intensitate în 1-2 h și având durată de 12-48 h. Tratamentul constă în irigarea abundentă cu apă pentru a spăla orice toxină și fragmentele din teaca spinului rămase în tegument. Veninul este inactivat când este expus la căldură. Regiunea înțepăturii va fi plasată timp de 30 min-1h în apă cât de fierbinte suportă pacientul fără a se produce arsuri. După înmuiere plaga va fi ulterior debridată și tratată adecvat. Pacienții tratați în acest mod prezintă vindecarea rapidă și fără complicații a plăgii. Pacienții care nu au fost tratați prin expunere la căldură prezintă necroză tisulară cu plăgi infectate cronic și cu drenaj prelungit.

Războinicul portughez

După o înțepătură severă produsă de un Războinic portughez pot exista aproape imediat greață intensă, crampe gastrice și senzație de constricție și apăsare la nivelul gâtului și toracelui cu spasm muscular intens. Există durere intensă, cu senzație de arsură, cu slăbiciune și probabil detresă respiratorie. Cel mai important tratament de urgență constă în inactivarea imediată a nematochistelor pentru a preveni descărcarea lor continuă de toxine. Aceasta se realizează prin aplicarea unei substanțe cu conținut mare în alcool, precum alcoolul de frecții, urmată de aplicarea unui agent de uscare, precum făină, bicarbonat de sodiu, talc sau cremă de ras. Tentaculele pot fi apoi îndepărtate prin bărbierire. Apoi este aplicat un agent alcalinizant precum bicarbonatul de sodiu, cu scopul de a neutraliza toxinele, care sunt acide. Demerol și Benadryl pot ameliora în mod spectaculos durerea și simptomele. Un amestec de corticosteroid-analgezic sub formă de aerosoli este util.

Păianjeni

Păianjenul Văduva Neagră. În Statele Unite cel mai obișnuit păianjen care înțeapă este Văduva Neagră (*Latrodectus mactans*) (Fig. 6-67). Păianjenul femelă prezintă un semn în formă de clepsidră, de culoare roșu-portocaliu pe suprafața lui ventrală. Veninul lui *Latrodectus mactans* are în principal efect neurotoxic și acțiunea sa este centrată asupra măduvei spinării. După înțepătura unui păianjen Văduva Neagră majoritatea pacienților prezintă durere în 30 min și apare o veziculă mică cu o arie de eritem. Greța și vărsăturile apar la aproximativ o treime din pacienți, cefaleea la o pătrime și se poate dezvolta dispneea. După înțepătură, debutul simptomelor apare la 30 min-6 h. Simptomele severe durează de la 24 la 48 h. Spasmul muscular generalizat este cel mai important semn fizic. Spasmele musculare de tip crampe apar la nivelul coapselor, regiunii lombare, abdomenului sau tora-

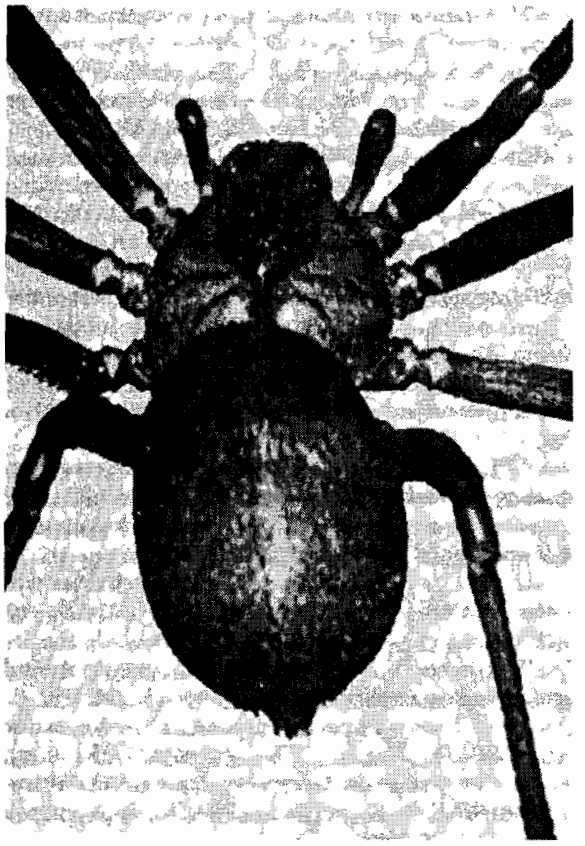


Fig. 6-68. Semnul distinctiv al lui *Loxosceles reclusa* este banda întunecată în formă de vioară de pe cefalotoraxul dorsal. (După: *Dillaha CJ, Jansen GT, et al: JAMA 188:33, 1964, cu permisiune acestora*).

celui. Au fost raportate priapism și ejaculare. Majoritatea pacienților se recuperează în 24 h.

Tratamentul constă în narcotice pentru atenuarea durerii și un relaxant muscular pentru atenuarea spasmului. Methocarbamol (Robaxin) sau 10 ml dintr-o soluție de 10% de gluconat de calciu ameliorează simptomele. Se consideră că, gluconatul de calciu acționează prin scăderea pragului de depolarizare la nivelul joncțiunilor neuromusculare. Gluconatul de calciu poate produce o atenuare imediată a durerii musculare; methocarbamolul poate fi administrat intravenos 10 ml în decursul unei perioade de 5 min, în același timp fiind începută o a doua fiolă introdusă într-o perfuzie cu soluție salină. Deși antiveninul *Latrodectus mactans* este disponibil, el este rareori necesar. Producătorul recomandă utilizarea lui la pacienții cu boală cardiovasculară preexistentă. Antiveninul este preparat din ser de cal și este administrat intramuscular după testarea cutanată adecvată. Spitalizarea poate fi necesară pentru tineri, vârstnici, pacienți cu boli cronice semnificative sau cei cu semne și simptome severe de otrăvire cu venin.

Păianjenul Pustnicul Brun. Semnul distinctiv al lui *Loxosceles reclusa* este banda întunecată în formă de vioară de pe cefalotoraxul dorsal (Fig. 6-68). Păianjenul este nativ în regiunile centrale și sudice ale Statelor Unite. Corpul variază de la 7 mm la 12 mm; incluzând și picioarele dimensiunea păianjenului variază de la 2 la 3 cm.

Înțepătura inițială poate să treacă neobservată sau poate fi însoțită de o senzație ușoară de usturime. Durerea poate să reapară după 6-8 h. O otrăvire ușoară cu venin este asociată cu urticarie și eritem local, care, de obicei, se rezolvă spontan. Înțepăturile mai severe determină evoluție spre necroză și desprinderea tegumentului cu formarea unui ulcer rezidual. Un rash macular și eritematos generalizat poate să apară în 12-24 h. Se dezvoltă eritem cu formarea de pustule sau vezicule înconjurate de o arie neregulată de ischemie. La periferie se poate dezvolta o zonă de hemoragie și indurație și un halou înconjurător de eritem. Zona centrală de ischemie se înnegrește și escara se formează până în ziua 7; până în ziua 14 suprafața se desprinde, lăsând un ulcer deschis. Aproximativ 3 săptămâni sunt necesare pentru vindecarea leziunii. Durerea poate fi disproporționată față de dimensiunea ariei implicate. Trecerea de la o colorație albăstruie la una neagră îi dă înțepăturii un aspect necrotic, iar înțepăturile mai severe se dezvoltă în câteva ore până la 2 zile. La nivel sistemic pacientul poate prezenta febră, greață, vărsături, slăbiciune, artralgii, indispoziție și chiar petești. Două efecte sistemice principale, hemoliza și trombocitopenia, au fost responsabile de decese. De asemenea, pot să apară hemoglobinemie, hemoglobinurie, leucocitoză și proteinurie, și se poate dezvolta în final insuficiența renală. Veninul lui *Loxosceles reclusa* este în principal citotoxic ca acțiune. Studiile de laborator sunt obținute la pacienții cu otrăvire severă cu venin, incluzând timpul de protrombină, timpul parțial de tromboplastină, numărul de trombocite și analiza urinii. În fiziopatologia acestei înțepături de păianjen, la nivel capilar are loc coagulare intravasculară și formare de microtrombi, ducând la ocluzie capilară, hemoragie și necroză.

Tratamentul este conservator datorită dificultății de a prezice severitatea înțepăturii. Diferite tratamente au fost recomandate pe lângă excizia precoce, incluzând tratamentul cu corticosteroizi, heparină, fentolamină, dextran și perfuziile, dar studiile clinice nu au identificat beneficiul acestor agenți. Doza de steroizi a variat de la 30 la 80 mg de metilprednisolon pe zi, ea fiind scăzută progresiv pe o perioadă de câteva zile. Un inhibitor al leucocitelor, dapsona (utilizată în lepră), este eficient în diminuarea inflamației la locul injectării veninului Pustnicului Brun. Tratamentul cu dapsonă constă în 100 mg/zi timp de 14 zile înainte de excizia chirurgicală, dacă el este necesar. S-a constatat că incidența cicatrizării și deformării este mult mai mică la grupul tratat cu dapsonă decât la un grup tratat prin observație și excizie chirurgicală ulterioară. Există efecte adverse semnificative asociate cu tratamentul cu dapsonă, incluzând anemia hemolitică dependentă de doză, methemoglobinemia și rash-ul. De obicei, tratamentul conservator este tratamentul preferat. Excizia ariei necrotice cu grefă de piele poate fi necesară la o dată ulterioară.

Scorpionii

Dintre numeroasele specii de scorpioni din Statele Unite numai unul singur, *Centruroides exilicauda* sau scorpionul de scoarță este important din punct de vedere medical. El se găsește în principal în deșertul Southwest. Variind ca lungime de la 1 la 7 cm, el are de obicei o culoare galben-maroniu și poate prezenta benzi verticale pe fața lui dorsală. Un tubercul de la baza acului diferențiază scorpionul de scoarță de alte specii. Veninul este neurotoxic și determină eliberare de neurotransmițători din sistemul nervos vegetativ și glandele suprarenale. De asemenea, el determină depolarizarea joncțiunilor neuromusculare.

Înțepătura produce durere intensă cu puține alte simptome locale. Hiperestezia persistă în acel loc, astfel încât o atingere ușoară va reproduce durere intensă. Testul la atingere întărește diagnosticul. Pe lângă durere alte simptome reflectă natura neurotoxică a veninului, incluzând anxietate, vedere încețoșată sau orbire temporară, mișcări oculare neregulate, dispnee, wheezing, disfagie, micțiune și defecație involuntare

și opistotonus. Se observă și contracții ale musculaturii somatice ce se aseamănă convulsiilor, hipertensiune, tahiaritmii supraventriculare și febră.

Aceste înțepături sunt de mică importanță la adulți și sunt satisfăcător tratate cu comprese reci. Dimpotrivă, sugarii și copiii mici au decedat prin otrăviri cu venin de scorpion, deși nu după 1968. Copiii mici cu semne de otrăvire cu venin vor fi internați în spital și monitorizați. Nu sunt indicate teste diagnostice speciale. Tratamentul constă în controlul căilor aeriene având în vedere secrețiile excesive, sedare și tratamentul aritmiilor și hipertensiunii, dacă este indicat. Gluconatul de calciu a fost utilizat pentru a trata spasmele musculare. Narcoticele nu vor fi utilizate deoarece ele agravează efectele neurotoxice ale veninului. Un antivenin preparat prin injectarea toxinei la capre este disponibil, dar numai în statul Arizona.

Bibliografie

Epidemiologia și sistemele de traumatologie

Baker CC, Oppenheimer L, et al: Epidemiology of trauma deaths. *Am J Surg* 140:144, 1980.

Baker SP, Whitfield RA, O'Neil B: Geographic variations in mortality for motor vehicle crashes. *N Engl J Med* 316:1384, 1987.

Konvolinka CW, Copes WS, Sacco WJ: Institution and per-surgeon volume versus survival outcome in Pennsylvania's trauma centers. *Am J Surg* 170: 333, 1995.

Moore EE: Trauma systems, trauma centers, and trauma surgeons: Opportunity in managed competition. *J Trauma* 39:1, 1995.

Mullins RJ, Venum-Stone J, et al: Influence of a statewide trauma system on location of hospitalization and outcome of injured patients. *J Trauma* 40:536, 1996.

Rivara FP, Grossman DC, Cummings P: Injury prevention (Part 1). *N Engl J Med* 337:543, 1997.

Rivara FP, Grossman DC, Cummings P: Injury prevention (Part 2). *N Engl J Med* 337:613, 1997.

Sauaia A, Moore FA, et al: Epidemiology of trauma deaths: A reassessment. *J Trauma* 38:185, 1995.

Shackford SR, Mackersie RC, et al: The epidemiology of traumatic death. *Arch Surg* 128: 571, 1993.

Smith RF, Frateschi L, et al: The impact of volume on outcome in seriously injured trauma patients: Two years' experience of the Chicago Trauma System. *J Trauma* 30:1066, 1990.

Evaluarea inițială și reechilibrarea

Controlul căilor aeriene

American College of Surgeons Committee on Trauma. *Advanced trauma life support manual.* Chicago, American College of Surgeons, 1997.

Jorden RC, Moore EE, et al: Percutaneous transtracheal ventilation in a canine shock model with an open thorax. *Ann Emerg Med* 13:22, 1984.

Neff CC, Pfister RC, Van Sonenberg E: Percutaneous transtracheal ventilation: Experimental and practical aspects. *J Trauma* 23:84, 1983.

Norwood S, Myers MB, Butler TJ: The safety of emergency neuromuscular blockade and orotracheal intubation in the acutely injured trauma patient. *J Am Coll Surg* 179:646, 1994.

Rhee KJ, Green W, et al: Oral intubation in the multiply injured patient: The risk of exacerbating spinal cord damage. *Ann Emerg Med* 19:511, 1990.

Rotondo MF, McGonigal MD, et al: Urgent paralysis and intubation of trauma patients: Is it safe? *J Trauma* 34: 242, 1991.

Salvino CK, Dries D, et al: Emergency cricothyroidotomy in trauma victims. *J Trauma* 34:5003, 1993.

Shatney CH, Brunner RD, Nguyen TQ: The safety of orotracheal intubation in patients with unstable cervical spine fracture or high spinal cord injury. *Am J Surg* 170:676, 1995.

Smith RB, Schaer WB, Pfaeffle H: Percutaneous transtrcaheal ventilation for anesthesia and resuscitation: A review and report of complications. *Canad Anaesth Soc J* 22: 607, 1975.

Toracotomia în camera de gardă

Baxter BT, Moore EE, et al: Emergency departament thoracotomy following injury: Critical determinants for patients salvage. *World J Surg* 12:671, 1988.

Durham LA, Richardson RJ, et al: Emergency center thoracotomy: Impact of prehospital resuscitation. *J Trauma* 32:775, 1992.

Esposito TJ, Jurkovich GJ, et al: Reappraisal of emergency room thoracotomy in a changing environment. *J Trauma* 31:881, 1991.

Feliciano DV, Bitondo CG, et al: Liberal use of emergency center thoracotomy. *Amer J Surg* 152:654, 1986.

Ivatury RR, Kazigo J, et al: „Directed" emergency room thoracotomy: A prognostic prerequisite for survival. *J Trauma* 31:1076, 1991.

Lorenz HP, Steinmetz B, et al: Emergency thoracotomy: Survival correlates with physiologic status. *J Trauma* 32:780, 1992.

Rosemurgy AS, Norris PA, et al: Prehospital traumatic cardiac arrest: The cost of futility. *J Trauma* 35:468, 1993.

Sheikh AA, Culbertson CB: Emergency departament thoracotomy in children: Rationale for selective application. *J Trauma* 34:3223, 1993.

The Multi-Society Task Force on PVS: Medical aspects of the persistent vegetative state. *N Engl J Med* 330:1572, 1994.

Reechilibrarea lichidiană în șoc și transfuzia de sânge

American Society of Anesthesiologists Task Force: Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology* 84:498, 1996.

Bickell WH, Wall MJ, et al: Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med* 331:1105, 1994.

Capone AC, Safar P, et al: Improved outcome with fluid restriction in treatment of uncontrolled hemorrhagic shock. *J Am Coll Surg* 180:49, 1995.

Cayten CG, Berendt BM, et al: A study of pneumatic antishock garments in severely hypotensive trauma patients. *J Trauma* 34:728, 1993.

Cervera AL, Moss G: Progressive hypovolemia leading to shock after continuous hemorrhage and 3:1 crystalloid replacement. *A J Surg* 129: 670, 1975.

Collins JA: Problems associated with the massive transfusion of stored blood. *Surgery* 75:274, 1974.

Counts RB, Haisch C, et al: Hemostasis in massively transfused trauma patients. *Ann Surg* 190:91, 1979.

Dries DJ: Hypotensive resuscitation. *Shock* 6:311, 1996.

Faringer PD, Mullins RJ, et al: Blood component supplementation during massive transfusion of as-1 red cells in trauma patients . *J Trauma* 34:481, 1993.

Gervin AS, Fischer RP: Resuscitation of trauma patients with type-specific uncrossmatched blood. *J Trauma* 24:327, 1984.

Kaweski SM, Sise MJ, Virgilio RW: The effect of prehospital fluids on survival in trauma patients. *J Trauma* 30:1215, 1990.

Lim RC, Olcott C, et al: Platelet response and coagulation changes following massive blood replacement. *J Trauma* 13:577, 1973.

Little RA: 1988 Fitts Lecture: Heart rate changes after hemorrhage and injury: A reappraisal. *J Trauma* 29:903, 1989.

Lundberg GD: Practice parameter for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets. *JAMA* 271: 777, 1994.
Mattox KL, Bickell W, et al: Prospective MAST study in 911 patients. *J Trauma* 29:1104, 1989.
Mattox KL, Maningas PA, et al: Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for post-traumatic hypotension. *Ann Surg* 213:482, 1991.
Owens TM, Watson WC, et al: Limiting initial resuscitation of uncontrolled hemorrhage reduces internal bleeding and subsequent volume requirements. *J Trauma* 39:200, 1995.
Phillips TF, Soulier G, Wilson RF: Outcome of massive transfusion exceeding two blood volumes in trauma and emergency surgery. *J Trauma* 27:903, 1987.
Pons PT, Honigman B, et al: Perhospital advanced trauma life support for critical penetrating wounds to the thorax and abdomen. *J Trauma* 25:828, 1985.
Reed RL, Heimbach DM, et al: Prophylactic platelet administration during massive transfusion. *Ann Surg* 203:40, 1986.
Roberts JP, Roberts JD, et al: Extracellular fluid deficit following operation and its correction with Ringer's lactate. *Ann Surg* 202:1, 1985.
Schreiber GB, Busch MP, et al: The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med* 334:1685, 1996.
Schwab CW, Shayne JP, Turner J: Immediate trauma resuscitation with type O uncrossmatched blood: A two-year prospective experience. *J Trauma* 26:897, 1986.
Sternbach G: Sydney Ringer: Water supplied by the New River Water Company. *J Emerg Med* 6:71, 1988.
Trinkle JK, Rush BF, Eiseman B: Metabolism of lactate following major blood loss. *Surgery* 63:782, 1968.
Vassar MJ, Fischer RP, et al: A multicenter trial for resuscitation of injured patients with 7,5 % sodium chloride. *Arch Surg* 128:1003, 1993.
Victorino G, Wisner DH: Jehovah's witness: Unique problems in a unique trauma population. *J Am Coll Surg* 184:458, 1997.
Younes RN, Aun F, et al. Hypertonic solutions in the treatment of hypovolemic shock: A prospective, randomized study in patients admitted to the emergency room. *Surgery* 111:380, 1992.

Diagnosticul leziunii abdominale

Albanese CT, Meza MP, et al: Is computed tomography a useful adjunct to the clinical examination for the diagnosis of pediatric gastrointestinal perforation from blunt abdominal trauma in children? *J Trauma* 41:417, 1996.
Bensard DB, Beaver BL, et al: Small bowell injury in children after blunt abdominal trauma: Is diagnosic delay important? *J Trauma* 41:476, 1996.
Bond SJ, Gotschall CS, Eichelberger MR: Predictors of abdominal injury in children with pelvic fracture. *J Trauma* 31:1169, 1991.
Boyle EM, Maier RV, et al: Diagnosis of injuries after stab wound to the back and flank. *J Trauma* 42:260, 1997.
Branney SW, Moore EE, et al: Ultrasound-based key clinical pathway reduces the use of hospital resources for the evaluation of blunt abdominal trauma. *J Trauma* 42:1086, 1997.
Chiu WC, Cushing BM, et al: Abdominal injuries without hemoperitoneum: A potential limitation of focused abdominal sonography for trauma (FAST). *J Trauma* 42:617, 1997.
Cogbill TH, Bintz M, et al: Acute gastric dilatation after trauma. *J Trauma* 27:1113, 1987.
Davis JJ, Cohn I, Nance FC: Diagnosis and management of blunt abdominal trauma. *Ann Surg* 183:672, 1976.
Davis JW, Hoyt DB, et al: Complications in evaluating abdominal trauma: Diagnostic peritoneal lavage versus computerized axial tomography. *J Trauma* 30:1506, 1990.
Fabian TC, Croce MA, et al: A prospective analysis of diagnostic laparoscopy in trauma. *Ann Surg* 217:557, 1993.
Fabian TC, Mangiante EC, et al: A prospective study of 91 patients undergoing both computed tomography and peritoneal lavage following blunt abdominal trauma. *J Trauma* 26:602, 1986.
Federle MP, Crass RA, et al : Computed tomography in blunt abdominal trauma. *Arch Surg* 117:645, 1982.
Feliciano DV, Bitondo-Dyer CG: Vagaries of the lavage white blood cell count in evaluating abdominal stab wounds . *Am J Surg* 168:680, 1994.
Fischer RP, Miller-Crotchett P, Reed RL: Gastrointestinal disruption : The hazard of nonoperative management in adults with blunt abdominal injury. *J Trauma* 28:1455, 1988.
Goldstein AS, Sclafani SJ, et al: The diagnostic superiority of computerized tomography. *J Trauma* 25:938, 1985.
Gomez GA, Alvarez R, et al: Diagnostic peritoneal lavage in the management of blunt abdominal trauma: A reassessment . *J Trauma* 27:1, 1987.
Haller JA, Papa P, et al: Nonoperative management of solid organ injuries in children: Is it safe? *Ann Surg* 219: 625, 1994.
Healey MA; Simons RK, et al: A prospective evaluation of abdominal ultrasound in blunt trauma: Is it useful? *J Trauma* 40:875, 1996.
Henneman PL, Marx JA, et al: Diagnostic peritoneal lavage: Accuracy in predicting necessary laparatomy following blunt and penetrating trauma. *J Trauma* 30:1345, 1990.
Ivatury RR, Simon RJ, et al: Laparoscopy in the evaluation of the intrathoracic abdomen after penetrating injury. *J Trauma* 33:101, 1992.
Jaffin JH, Ochsner MG, et al: Alkaline phosphatase levels in diagnostic peritoneal lavage fluid as a predictor of hollow visceral injury. *J Trauma* 34:829, 1993.
Jacobs DG, Angus L, et al: Peritoneal lavage white count: A reassessment. *J Trauma* 30:607, 1990.
Kirton OC, Wint D, et al: Stab wounds to the back and flank in the hemodynamically stable patient: A decision algorithm based on contrast-enhanced computed tomography with colonic opacification. *Am J Surg* 173:189, 1997.
Krupnik AS, Teitelbaum DH, et al: Use of abdominal ultrasonography to assess pediatric splenic trauma. *Ann Surg* 225:408, 1997.
Kurkchubasche AG, Fendya DG, et al: Blunt intestinal injury in children: Diagnostic and therapeutic considerations. *Arch Surg* 132:652, 1997.
Marx JA, Moore EE, et al: Limitations of computed tomography in the evaluation of acute abdominal trauma: A prospective comparison with diagnostic peritoneal lavage. *J Trauma* 25:933, 1985.
McAnena OJ, Marx JA, et al: Peritoneal lavage enzyme determinations following blunt and penetrating abdominal trauma. *J Trauma* 31:1161, 1991.
Ochsner MG, Rozycki GS, et al: Prospective evaluation of thoracoscopy for diagnosing diaphragmatic injury in thoracoabdominal trauma: A preliminary report. *J Trauma* 34:704, 1993.
Phillips T, Sclafani SJA, et al: Use of the contrast-enhanced CT enema in the management of penetrating trauma to the flank and back. *J Trauma* 26:593, 1986.
Plummer D, Brunette D, et al: Emergency department echocardiography improves outcome in penetrating cardiac injury. *Emerg Med* 21:709, 1992.
Root HD, Hauser CW, et al: Diagnostic peritoneal lavage. *Surgery* 57:633, 1965.
Rozycki GS, Feliciano DV, et al: The role of surgeon-performed ultrasound in patient with possible cardiac wounds. *Ann Surg* 223:737, 1996.

Rozycki GS, Ochsner MG, et al: A prospective study of surgeon-performed ultrasound as the primary adjuvant modality for injured patient assessment. *J Trauma* 39:492, 1995.

Salvino CK, Esposito TJ, et al: The role of diagnostic laparoscopy in the management of trauma patients: A preliminary assessment. *J Trauma* 34:506, 1993.

Sherck J, Shatney C, et al. The accuracy of computed tomography in the diagnosis of blunt small-bowel perforation. *Ann J Surg* 168:670, 1994.

Smith RS, Fry WR, et al : Therapeutic laparoscopy in trauma. *Am J Surg* 170: 632, 1995.

Sosa JL, Arrillaga A, et al: Laparoscopy in 121 consecutive patients with abdominal gunshot wounds. *J Trauma* 39:501, 1995.

Warner RL, Othersen HB, Smith CD: Traumatic pancreatitis and pseudocyst in children: Current management. *J Trauma* 29:597, 1989.

Diagnosticul leziunilor toracice

Agee CK, Metzler MH, et al. Computed tomographic evaluation to exclude traumatic aortic disruption. *J Trauma* 33:876, 1992.

Ali J, Qi W: Effectiveness of chest tube clamping in massive hemothorax: *J Trauma* 38:59, 1995.

Ben-Menachem Y: Rupture of the thoracic aorta by broadside impacts in road traffic and other collisions: Further angiographic observations and preliminary autopsy findings. *J Trauma* 35:363, 1993.

Clark DE, Zeiger MA, et al: Blunt aortic trauma: Signs of high risk. *J Trauma* 30:701, 1990.

Cryer HG, Mavroudis C, et al: Shock, tranfusion, and pneumonectomy. *Ann Surg* 212:197, 1990.

Gundry ST, Williams S, et al: Indications for aortography in blunt thoracic trauma: A reassessment. *J Trauma* 22:664, 1982.

Katyal D, McLellan BA, et al: Lateral impact motor vehicle collisions: Significant cause of blunt traumatic rupture of the thoracic aorta. *J Trauma* 42:769, 1997.

Mansour MA, Moore EE, et al: Exigent postinjury thoracotomy analysis of blunt versus penetrating trauma. *Surgery* 175:97, 1992.

Moore JB, Moore EE, Thompson JS: Abdominal injuries associated with penetrating trauma in the lower chest. *Am J Surg* 140:724, 1980.

Morse SS, Glickman MG: Traumatic aortic rupture. *AJR* 150:793, 1988.

Parmley LF, Mattingly TW, et al: Nonpenetrating traumatic injury of the aorta. *Circulation* 17: 1086, 1953.

Pretre R, LaHarpe R, et al: Blunt injury to the ascending aorta: Three patterns of presentation. *Surgery* 119:603, 1996.

Read RA, Moore EE, et al: Intravascular ultrasonography for the diagnosis of traumatic aorta disruption: A case report. *Surgery* 114:624, 1993.

Richardson JD, Flint LM, et al: Management of transmediastinal gunshot wounds. *Surgery* 90:671, 1981.

Richardson P, Mirvis SE, et al: Value of CT in determining the need for angiography when findings of mediastinal hemorrhage on chest radiographs are equivocal. *Am J Roentgenol* 156:273, 1991.

Ritter DC, Chang FC: Delayed hemothorax resulting from stab wounds to the internal mammary artery. *J Trauma* 39:586, 1995.

Symbas PN, Goldman M, et al: Pulmonary arteriovenous fistula, pulmonary artery aneurysm, and other vascular changes of the lung from penetrating trauma. *Ann Surg* 191:336, 1980.

Thomas AN, Stephens BG: Air embolism: A cause of morbidity and death after penetrating chest trauma. *J Trauma* 14:633, 1974.

Vignon P, Ostyn E, et al: Limitations of transesophageal echocardiography for the diagnosis of traumatic injuries to aortic branches. *J Trauma* 42:960, 1997.

Woodring JH: The normal mediastinum in blunt traumatic rupture of the thoracic aorta and brachiocephalic arteries. *J Emerg Med* 8:467, 1990.

Leziunile penetrante ale regiunii cervicale

Atteberry LR, Dennis JW, et al: Physical examination alone is safe and accurate for evaluation of vascular injuries in penetrating Zone II neck trauma. *J Am Coll Surg* 179:657, 1994.

Back MR, Baumgartner FJ, Klein SR: Detection and evaluation of aerodigestive tract injuries caused by cervical and transmediastinal gunshot wounds. *J Trauma* 42:680, 1997.

Biffl WL , Moore EE, et al: Selective management of penetrating neck trauma based on cervical level of injury. *Am J Surg,* Excerpta Medica, 1997.

Demetriades D, Theodorou D, et al: Evaluation of penetrating injuries of the neck: A prospective study of 223 patients. *World J Surg* 21:41, 1997.

Grunes WR, Morris DM, Deitch EA: Shotgun wounds involving the head and neck. *Am J Surg* 155:776, 1988.

Hirshberg A, Wall MJ, et al: Transcervical gunshot injuries. *Am J Surg* 167:309, 1994.

Jurkovich GJ, Zingarelli W, et al: Penetrating neck trauma: Diagnostic studies in the asymptomatic patient. *J Trauma* 25: 819, 1985.

Narrod JA, Moore EE: Selective management of penetrating neck injuries. *Arch Surg* 119:574, 1984.

Sclafani SJA, Cavliere G, et al: The role of angiography in penetrating neck trauma. *J Trauma* 31:557, 1991.

Simpson RK, Venger BH, Narayan RK: Treatment of acute penetrating injuries of the spine: A retrospective analysis. *J Trauma* 29:42, 1989.

Leziunile coloanei cervicale

Bracken MB, Shepard MJ, et al: A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury: Results of the second national acute spinal cord injury study. *N Engl J Med* 322:1405, 1990.

Davis JW, Phreaner DL, et al: The etiology of missed cervical spine injuries. *J Trauma* 34:342, 1993.

Durham RM, Luchtefeld WB, et al: Evaluation of the thoracic and lumbar spine after blunt trauma. *Am J Surg* 170:681, 1995.

Gerndt SJ, Rodriguez JL, et al: Consequences of high-dose steroid therapy for acute spinal cord injury. *J Trauma* 42:279, 1997.

Kihtir T, Ivatury RR, et al: Management of transperitoneal gunshot wounds of the spine. *J Trauma* 31:1579, 1991.

Link TM, Schuierer G, et al: Substantial head trauma: Value of routine CT examination of the cervicocranium. *Radiology* 196:741, 1995.

Marshall LF, Knowlton S, et al: Deterioration following spinal cord injury. *J Neurosurg* 66:400, 1987.

Meldon SW, Moettus LN: Thoracolumbar spine fractures: Clinical presentation and the effect of altered sensorium and major injury. *J Trauma* 39:1110, 1995.

Woodring JH, Lee C: Limitations of cervical radiography in the evaluation of acute cervical trauma. *J Trauma* 34:32, 1993.

Operațiile stadializate și sindromul de compartiment abdominal

Burch JM, Denton JR, Noble RD: Physiologic rationale for abbreviated laparatomy. *Surg Clin North Am* 77:779, 1997.

Burch JM, Moore EE, et al: The abdominal compartment syndrome. *Surg Clin North Am* 76:833, 1996.

Burch JM, Ortiz VB, et al: Abbreviated laparatomy and planned reoperation for critically injured patients. *Ann Surg* 215:476, 1992.

Cullen DJ, Coyle JP, et al: Cardiovascular, pulmonary, and renal effects of massively increased intra-abdominal pressure in critically ill patients. *Crit Care Med* 17:118, 1989.

Diebel LN, Wilson RF, et al: Effect of increased intra-abdominal pressure on hepatic arterial, portal venous, and hepatic microcirculatory blood flow. *J Trauma* 33:279, 1992.

Feliciano DV, Burch JM: Towel clips, silos and heroic forms of wounds closure. *Adv Trauma Crit Care* 6:231, 1991.

Kron IL, Harman PK, Nolan SP: The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. *Ann Surg* 199:28, 1984.

Meldrum DR, Moore FA, et al: Cardiopulmonary hazards of perihepatic packing for major liver injuries. *Am J Surg* 170:537, 1995.

Moore EE: Staged laparatomy for the hypothermia, acidosis, and coagulopathy syndrome. *Am J Surg* 172:405, 1996.

Morris Ja, Eddy VA, Rutherford EJ: The trauma celiotomy: The evolving concepts of damage control. *Curr Probl Surg* 33:609, 1996.

Obeid F, Saba A, et al: Increases in intra-abdominal pressure affect pulmonary compliance. *Arch Surg* 130:544, 1995.

Richards WO, Scovill W, et al: Acute renal failure associated with increased intra-abdominal pressure. *Ann Surg* 197:183, 1983.

Ridings PC, Bloomfield GL, et al: Cardiopulmonary effects of raised intra-abdominal pressure before and after intravascular volume expansion. *J Trauma* 39:1071, 1995.

Robotham JL, Wise RA, Bromberger-Barnea B: Effects of changes in abdominal pressure on left ventricular performance and regional blood flow. *Crit Care Med* 13:803, 1985.

Schein M, Wittmann DH, et al: The abdominal compartment syndrome: The physiological and clinical consequences of elevated intra-abdominal pressure. *J Am Coll Surg* 180:745, 1995.

Tratamentul leziunilor specifice

Creierul

Cohen JE, Montero A, Israel ZH: Prognosis and clinical relevance of anisocoria-craniotomy latency for epidural he-

Seelig JM, Becker DP, et al: Traumatic acute subdural hematoma. *N Engl J Med* 304:1511, 1981.

Shackford SR, Wald SL, et al: The clinical utility of computed tomographic scanning and neurologic examination in the management of patients with minor head injury. *J Trauma* 33:385, 1992.

Wald SL, Shackford SR, Fenwick J: The effect of secondary insults on mortality and long-term disabilty after severe head injury in a rural region without a trauma system. *J Trauma* 34:377, 1993.

Winchell RJ, Simons RK, Hoyt DB: Transient systolic hypotension. *Arch Surg* 131:533, 1996.

Wisner DH, Victor NS, Holcroft JW: Priorities in the management of multiple trauma: Intracranial versus intra-abdominal injury. *J Trauma* 35:271, 1993.

Arterele carotidă și vertebrală

Cogbill TH, Moore EE, et al: The spectrum of blunt injury to the carotid artery: A multicenter perspective. *J Trauma* 37:473, 1994.

Davis JW, Holbrook TL, et al: Blunt carotid artery dissection: Incidence, associated injuries, screening, and treatment. *J Trauma* 30:1514, 1990.

Fabian TC, Patton JH, et al: Blunt carotid injury: Importance of early diagnosis and anticoagulant therapy. *Ann Surg* 223:513, 1996.

Feliciano DV, Burch JM, et al: Balloon catheter tamponade in cardiovascular wounds. *Am J Surg* 160:583, 1990.

Gewertz BL, Samson DS, et al: Management of penetrating injuries of the internal carotid artery at the base of the skull utilizing extracranial-intracranial bypass. *J Trauma* 20:365, 1980.

Golueke P, Sclafani S, et al: Vertebral artery injury: Diagnosis and management. *J Trauma* 27:856, 1987.

Meier DE, Brink BE, Fry WJ: Vertebral artery trauma. *Arch Surg* 116:236, 1981.

Ramadan F, Rutledge R, et al: Carotid artery trauma: A review of contemporary trauma center experiences. *J Vasc Surg* 21:46, 1995.

Reid JD, Weigelt JA: Forty-three cases of vertebral artery

Aorta toracică descendentă

Cowley RA, Turney SZ, et al. Rupture of thoracic aorta caused by blunt trauma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 100:652, 1990.

Fabian TC, Richardson JD, et al: Prospective study of blunt aortic injury: Multicenter trial of the American Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma* 42:374, 1997.

Kim FJ, Moore EE, et al: Trauma surgeons can render definitive surgical care for major thoracic injuries. *J Trauma* 36:871, 1994.

Mattox KL, Holzman M, et al: Clamp/repair: A safe technique for treatment of blunt injury to the descending thoracic aorta. *Ann Thorac Surg* 40:456, 1985.

Pate JW, Fabian TC, Walker W: Traumatic rupture of the aortic isthmus: An emergency? *World J Surg* 19:119, 1995.

Read RA, Moore EE, et al: Partial left heart bypass for thoracic aorta repair. *Arch Surg* 128:746, 1993.

Von Oppell UO, Dunne TT, et al: Traumatic aortic rupture: Twenty-year metaanalysis of mortality and risk of paraplegia. *Ann Thorac Surg* 58:585, 1994.

Warren RL, Akins CW, et al: Acute traumatic disruption of the thoracic aorta: Emergency department management. *Ann Emerg Med* 21:391, 1992.

Cordul

Baxter BT, Moore EE, et al: Graded experimental myocardial contusion: Impact on cardiac rhythm, coronary artery flow, ventricular function, and myocardial oxygen consumption. *J Trauma* 28:1411, 1988.

Beal AC, Diethrich EB, et al: Surgical management of penetrating cardiovascular trauma. *South Med J* 60:698, 1967.

Biffl WL, Moore FA, et al: Cardiac enzymes are irrelevant in the patient with suspected myocardial contusion. *Am J Surg* 169:523, 1994.

Breaux EP, Dupont JB, et al: Cardiac tamponade following penetrating mediastinal injuries: Improved survival with early pericardiocentesis. *J Trauma* 19:467, 1979.

Calhoon JH, Hoffmann TH, et al: Management of blunt rupture of the heart. *J Trauma* 26:495, 1986.

Fabian TC, Cicala RS, et al: A prospective evaluation of myocardial contusions: Correlation of significant arrhythmias and cardiac output with CPK-MB measurements. *J Trauma* 31:653, 1991.

Finn WF, Byrum JE: Fatal traumatic heart block as a result of apparently minor trauma. *Ann Emerg Med* 17:59, 1988.

Foil MB, Mackersie RC, et al: The asymptomatic patient with suspected myocardial contusion. *Am J Surg* 160:638, 1990.

Fulda G, Brathwaite CEM, et al: Blunt traumatic rupture of the heart and pericardium: A ten-year experience. 1979-1989. *J Trauma* 31:167, 1991.

Gabrah SGA, Devanney J, et al: Delayed hemorrhagic pericardial effusion: Case reports of complications from severe blunt chest trauma. *J Trauma* 32:794, 1992.

Garrison RN, Richardson JD, Fry DE: Diagnostic transdiaphragmatic pericardiotomy in thoracoabdominal trauma. *J Trauma* 22:147, 1982.

Henderson VJ, Smith S, et al: Cardiac injuries: Analysis of an unselected series of 251 cases. *J Trauma* 36:341, 1994.

Ivatury RR, Nallathambi MN, et al: Penetrating cardiac trauma. *Ann Surg* 205:61, 1986.

Martin TD, Flynn TC, et al: Blunt cardiac rupture. *J Trauma* 24:287, 1984.

Michelow BJ, Bremner CG: Penetrating cardiac injuries: Selective conservatism-favorable or foolish? *J Trauma* 27:398, 1987.

Miller FB, Shumate CR, Richardson JD: Myocardial contusions. *Arch Surg* 124:805, 1989.

Moreno C, Moore EE, et al: Pericardial tamponade: A critical determinant for survival following penetrating cardiac wounds. *J Trauma* 26:821, 1986.

Perchinsky MJ, Long WB, Hill JG: Blunt cardiac rupture. *Arch Surg* 130:852, 1995.

Shoemaker WC, Carey JS, et al: Hemodynamic alteration in acute cardiac tamponade after penetrating injuries of the heart. *Surgery* 67:754, 1970.

Van Loenhout RMM, Schiphorst TJMJ, et al: Traumatic intrapericardial diaphragmatic hernia. *J Trauma* 26:271, 1986.

Wall MJ, Mattox KL, et al: Acute management of complex cardiac injuries. *J Trauma* 42:905, 1997.

Wisner DH, Reed WH, Riddick RS: Suspected myocardial contusions: Triage and indications for monitoring. *Ann Surg* 212: 82, 1990.

Trahea, bronhiile și plămânii

Angood PB, Attia EL, et al: Extrinsic civilian trauma to the larynx and cervical trachea: Important predictors of long-term morbidity. *J Trauma* 26:869, 1986.

Cryer HG, Mavroudis C, et al: Shock, tranfusion, and pneumonectomy: Death is due to right heart failure and increased pulmonary vascular resistence. *Ann Surg* 212:197, 1990.

Hauck H, Bull PG, Pridun N: Complicated pneumothorax: Short- and long-term results of endoscopic fibrin pleurodesis. *World J Surg* 15:146, 1991.

Jones SW, Mavroudis C, et al: Management of tracheobronchial disruption resulting from blunt trauma. *Surgery* 95:319, 1984.

Mansour MA, Moore EE, et al: Exigent postinjury thoracotomy analysis of blunt versus penetrating trauma. *Surg Gynecol Obstet* 175:97, 1992.

Moore FA, Moore EE, et al: Post-traumatic pulmonary pseudocyst in the adult: Pathophysiology, recognition and selective management. *J Trauma* 29:1380, 1989.

Ramzy AI, Rodriguez A, Turney SZ: Management of major tracheobronchial ruptures in patients with multiple system trauma. *J Trauma* 28:1353, 1988.

Richardson JD, Flint LM, et al: Management of transmediastinal gunshot wounds. *Surgery* 90:671, 1981.

Robinson PD, Harman PK, et al: Management of penetrating lung injuries in civilian practice. *J Thorac Cardiovasc Surg* 95:184, 1988.

Shorr RM, Mirvis SE, Indeck MC: Tension pneumopericardium in blunt chest trauma. *J Trauma* 27:1078, 1987.

Thomas AN, Stephens BG: Air embolism: A cause of morbidity and death after penetrating chest trauma. *J Trauma* 14:633, 1974.

Thompson DA, Rowlands BJ, et al: Urgent thoracotomy for pulmonary or tracheobronchial injury. *J Trauma* 28:276, 1988.

Wagner JW, Obeid FN, et al: Trauma pneumonectomy revisited: the role of simultaneous stapled pneumonectomy. *J Trauma* 40:590, 1996.

Wall MJ, Hirshberg A, et al: Pulmonary tractotomy with selective vascualr ligation for penetrating injuries to the lung. *Am J Surg* 168:665, 1994.

Weiman DS, Pate JW, et al: Combined gunshot injuries of the trachea and esophagus. *World J Surg* 20:1096, 1996.

Esofagul

Beal SL, Pottmeyer EW, Spisso JM: Esophageal perforation following external blunt trauma. *J Trauma* 28:1425, 1988.

Feliciano DV, Bitondo CG, et al: Combined tracheoesophageal injuries. *Am J Surg* 150:710, 1985.

Flowers JL, Graham SM, et al: Flexible endoscopy for the diagnosis of esophageal trauma. *J Trauma* 40:261, 1996.

Glatterer MS, Toon RS, et al: Management of blunt and penetrating external esophageal trauma. *J Trauma* 25:784, 1985.

Stothert JC, Buttorff J, Kaminski DL: Thoracic esophageal and tracheal injury following blunt trauma. *J Trauma* 20:992, 1980.

Symbas PN, Hatcher CR, Vlasis SE: Esophageal gunshot injuries. *Ann Surg* 191:703, 1980.

Winter RP, Weigelt JA: Cervical esophageal trauma. *Arch Surg* 125:849, 1990.

Diafragmul

Bender JS, Lucas CE: Management of close-range shotgun injuries to the chest by diaphragmatic transposition: Case reports. *J Trauma* 30:1581, 1990.

Boulanger BR, Milzman DP, et al: A comparison of right and left blunt traumatic diaphragmatic rupture. *J Trauma* 35:255, 1993.

Guth AA, Pachter HL, Kim U: Pitfalls in the diagnosis of blunt diaphragmatic injury. *Am J Surg* 170:5, 1995.

Meng RL, Straus A, et al: Intrapericardial diaphragmatic hernia in adults. *Ann Surg* 189:359, 1979.

Waldschmidt ML, Laws HL: Injuries of the diaphragm. *J Trauma* 20:587, 1980.

Ficatul şi căile biliare

Beal SL: Fatal hepatic hemorrhage : An unresolved problem in the management of complex liver injuries. *J Trauma* 30:163, 1990.

Blade PG, Thomson SR, et al: Surgical options in traumatic injury to the extrahepatic biliary tract. *Br J Surg* 76:256, 1989.

Buechter KL, Gomez GA, Zeppa R: A new technique for exposure of injuries at confluences of the retrohepatic veins and the retrohepatic vena cava. *J Trauma* 30:328, 1990.

Burch JB, Feliciano DV, Mattox KL: The atriocaval shunt: facts and fiction. *Ann Surg* 207:555, 1988.

Burham RM, Buckley J, et al: Management of blunt hepatic injuries. *Am J Surg* 164:477, 1992.

Busuttil RW, Kitahama A, et al: Management of blunt and penetrating injuries to the porta hepatis. *Ann Surg* 191:641, 1980.

Bynoe RP, Bell RM, et al: Complications of nonoperative management of blunt hepatic injuries. *J Trauma* 32:308, 1992.

Carmona RH, Peck DZ, Lim RC: The role of packing and planned reoperation in severe heaptic trauma. *J Trauma* 24:779, 1984.

Csendes A, Diaz JC, et al: Late results of immediate primary end to end repair in accidental section of the common bile duct. *Surg Gynecol Obstet* 168:125, 1989.

Cue JI, Cryer HG, et al: Packing and planned reexploration for hepatic retroperitoneal hemorrhage: Critical refinements of a useful technique. *J Trauma* 30:1007, 1990.

Fabian TC, Croce MA, et al: Factors affecting morbidity after hepatic trauma. *Ann Surg* 213:540, 1991.

Federico JA, Horner WR, et al: Blunt hepatic trauma: Nonoperative management in adults. *Arch Surg* 125:905, 1990.

Feliciano DV, Bitondo CG, et al: Management of traumatic injuries to the extrahepatic biliary ducts. *Am J Surg* 150:705, 1985.

Feliciano DV, Mattox KL, et al: Management of 1000 consecutive cases of hepatic trauma. (1979-1984). *Ann Surg* 204:438, 1986.

Feliciano DV, Mattox Kl, et al: Packing for control of hepatic hemorrhage. *J Trauma* 26:738, 1986.

Feliciano DV, Pachter HL, eds.: Hepatic trauma revisited. *Curr Probl Surg* 1989:26.

Heaney JP, Stanton, et al: An improved technic for vascular isolation of the liver. *Ann Surg* 163:237, 1966.

Hiatt JR, Harrier HD, et al: Nonoperative management of major blunt liver injury with hemoperitoneum. *Arch Surg* 125:101, 1990.

Ivatury RR, Nallathambi M, et al: Liver packing for uncontrolled hemorrhage: A reappraisal. *J Trauma* 26:744, 1986.

Ivatury RR, Rohman M , et al: The morbidity of injuries of the extrahepatic biliary system. *J Trauma* 25:967, 1985.

Jacobson LE, Kirton OC, Gomez GA: The use of an absorbable mesh wrap in the management of major liver injuries. *Surgery* 111:455, 1992.

Jeng LB, Hsu C, et al: Emergent liver transplantation to salvage a hepatic avulsion injury with a disrupted suprahepatic vena cava. *Arch Surg* 128:1075, 1993.

Kitahama A, Elliott LF, et al: The extrahepatic biliary tract injury. *Ann Surg* 196:536, 1982.

Knudson MM, Lim RCJr., et al: Nonoperative management of blunt liver injuries in adults: The need for continued surveillance. *J Trauma* 30:1494, 1990.

Kram HB, Reuben BI, Fleming AW: Use of fibrin glue in hepatic trauma. *J Trauma* 28:1195, 1988.

Millikan JS, Moore EE, et al: Inferior vena cava injuries: A continuing challenge. *J Trauma* 23:207, 1983.

Moore EE: Critical decisions in the management of hepatic trauma. *Am J Surg* 148:712, 1984.

Moore FA, Moore EE, Seagraves A: Nonresectional management of major hepatic trauma: An evolving concept. *Am J Surg* 150:725, 1985.

Noyes LD, Doyle DJ, McSwain NE: Septic complications associated with the use of peritoneal drains in liver trauma. *J Trauma* 28:337,1988.

Pachter HL, Spencer FC, et al: Significant trends in the treatment of hepatic trauma: An experience with 411 injuries. *Ann Surg* 215:492, 1992.

Pachter HL, Spencer FC, et al: The management of juxtahepatic venous injuries without an atriocaval shunt. *Surgery* 99:569, 1986.

Poggetti RS, Moore EE, et al: Balloon tamponade for bilobar transfixing hepatic gunshot wounds. *J Trauma* 33:694, 1992.

Posner MC, Moore EE: Extrahepatic biliary tract injury: Operative management plan. *J Trauma* 25:833, 1985.

Reed RL, Merrell RC, et al: Continuing evolution in the approach to severe liver trauma. *Ann Surg* 216:524, 1992.

Rovito PF: Atrial caval shunting in blunt hepatic vascular injury. *Ann Surg* 205:318, 1987.

Schiffman MA: Nonoperative management of blunt abdominal trauma in pediatrics. *Emerg Med Clin North Am* 7:519, 1989.

Schrock T, Blaisdell TW, Matthewson C: Management of blunt trauma to the liver and hepatic veins. *Arch Surg* 96:698, 1968.

Sheldon GF, Lim RC, et al: Management of injuries to the porta hepatis. *Ann Surg* 202:539, 1985.

Stone HH, Lamb JM: Use of pedicled omentum as an autogenous pack for control of hemorrhage in major injuries of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 141:92, 1975.

Thomas SV, Dulchavsky SA, Diebel LN: Balloon tamponade for liver injuries: Case report. *J Trauma* 34:448, 1993.

Townsed MC, Flancbaum L, et al: Diagnostic laparoscopy as an adjunct to selective conservative management of solid organ injuries after blunt abdominal trauma. *J Trauma* 35:647, 1993.

Yellin AE, Chaffee CB, Donovan AJ: Vascular isolation in treatment of juxtahepatic venous injuries. *Arch Surg* 102:566, 1971.

Splina

Cogbill TH, Moore EE, et al: Nonoperative management of blunt splenic trauma: A multicenter experience. *J Trauma* 29:1312, 1989.

Feliciano PD, Mullins RJ, et al: A decision analysis of traumatic splenic injuries. *J Trauma* 33:340, 1992.

Ivatury RR, Simon RJ, et al: The spleen at risk after penetrating trauma *J Trauma* 35:409, 1993.

Kluger Y, Paul DB, et al: Delayed rupture of the spleen-myths, facts, and their importance: Case reports and literature review. *J Trauma* 36:568, 1994.

Kohn JS, Clark DE, et al: Is computed tomographic grading of splenic injury useful in the nonsurgical management of blunt trauma? *J Trauma* 36:385, 1994.
Kram HB, Del Junco T, et al: Techniques of splenic preservation using fibrin glue. *J Trauma* 30:97, 1990.
Liu DL, Xia S, et al: Anatomy of vasculature of 850 spleen specimens and its application in partial splenectomy. *Surgery* 119:27, 1996.
Luna GK, Dellinger EP: Nonoperative observation therapy for splenic injuries: A safe therapeutic option? *Am J Surg* 153:462, 1987.
Pachter HL, Spencer FC, et al: Experience with selective operative and nonoperative treatment of splenic injuries in 193 patients. *Ann Surg* 211:583, 1990.
Pickhardt B, Moore EE, et al: Operative splenic salvage in adults: A decade perspective. *J Trauma* 29:1386, 1989.
Schurr MJ, Fabian TC, et al: Management of blunt splenic trauma: Computed tomographic contrast blush predicts failure of nonoperative management. *J Trauma* 39:507, 1995.
Sclafani SJ, Shaftan GW, et al: Nonoperative salvage of computed tomography-diagnosed splenic injuries: Utilizations of angiography for triage and embolization for hemostasis. *J Trauma* 39:818, 1995.

Pancreasul și duodenul

Asensio JA, Feliciano DV, et al: Management of duodenal injuries. *Curr Probl Surg* 30:1021, 1993.
Berni GA, Bandyk DF, et al: Role of intraoperative pancreatography in patients with injury to the pancreas. *Am J Surg* 143:602, 1982.
Bouwman DL, Weaver DW, Walt AJ: Serum amylase and its isoenzymes: A clarification for their implications in trauma. *J Trauma* 24:573, 1984.
Cogbill TH, Moore EE, et al: Distal pancreatectomy for trauma: A multicenter experience. *J Trauma* 31:1600, 1991.
Fabian TC, Kudsk KA, et al: Superiority of closed-suction drainage for pancreatic trauma: A randomized, prospective study. *Ann Surg* 211:724, 1990.
Feliciano DV, Martin TD, et al: Management of combined pancreaticoduodenal injuries. *Ann Surg* 205:673, 1987.
Hofer GA, Cohen AJ: CT signs of duodenal perforation secondary to blunt abdominal trauma. *J Comput Assist Tomogr* 13:430, 1989.
Jeffrey RB, Federle MP, Crass RA: Computed tomography of pancreatic trauma. *Radiology* 147:491, 1983.
Jewett TC, Caldorola V, et al: Intramural hematoma of the duodenum. *Arch Surg* 123:54, 1988.
Kashuk JL, Moore EE, Cogbill TH: Management of intermediate severity duodenal injury. *Surgery* 92:758, 1982.
Kawaranda Y, Tani K, et al: Blunt injury of duodenum with avulsion of papilla of Vater. *Jpn J Surg* 14:499, 1984.
Kunin JR, Korobkin M, et al: Duodenal injuries caused by blunt andominal trauma: Value of CT in diferentiating perforation from hematoma. *Am J Roentgenol* 160:1221, 1993.
Pachter HL, Hofstetter SR, et al: Traumatic injuries preservation. *J Trauma* 29:1352, 1989.
Sivit CJ, Eichelberger MR, et al: Blunt pancreatic trauma in children: CT diagnosis. *AM J Roentgenol* 158:1097, 1992.
Stone A, Sugawa C, et al: The role of endoscopic retrograde pancreatography (ERP) in blunt abdominal trauma. *Am Surg* 56:715, 1990.
Vaughn GD, Frazier OH, et al: The use of pyloric exclusion in the management of severe duodenal injuries. *Am J Surg* 134:785, 1977.
Wisner DH, Wold RL, Frey CF: Diagnosis and treatment of pancreatic injuries. *Arch Surg* 125:1109, 1990.

Colonul și rectul

Atweh NA, Vieux EE, et al: Indications for barium enema preceding colostomy closure in trauma patients. *J Trauma* 29:1641, 1989.
Burch JM, Feliciano DV, Mattox KL: Colostomy and drainage of civilian rectal injuries: Is that all? *Ann Surg* 209:600, 1989.
Burch JM, Martin RR, et al: Evolution of the treatment of injured colon in the 1980s. *Arch Surg* 126:979, 1991.
Chappuis CW, Frey DJ, et al: Management of penetrating colon injuries: A prospective randomized trial. *Ann Surg* 213:492, 1991.
Cook A, Levine BA, et al: Traditional treatment of colon injuries. *Arch Surg* 119:591, 1984.
Cras RA, Salbi F, Trunkey DD: Colostomy closure after colon injury: A low-morbidity procedure. *J Trauma* 27:1237, 1987.
George SM, Fabian TC, et al: Primary repair of colon wounds: A prospective trial in nonselected patients. *Ann Surg* 209:728, 1989.
Haas PA, Fox TA: Civilian injuries of the rectum and anus. *Dis Colon Rectum* 22:17, 1979.
Ivatury RR,, Licata J, et al: Management options in penetrating rectal injuries. *Am Surg* 57:50, 1991.
Jordan GL: Editorial comment. *Am J Surg* 158:20, 1989.
Lavenson GS, Cohen A: Management of rectal injuries. *Am J Surg* 122:226, 1971.
Livinston DH, Miller FB, Richardson JD: Are the risks after colostomy closure exggerated? *Am J Surg* 158:17, 1989.
Mangiante EC, Graham AD, Fabian TC: Rectal gunshot wounds: Management of civilian injuries. *Am J Surg* 52:37, 1986.
Nallathambi MN, Ivatury RR, et al: Aggressive definitive management of penetrating colon injuries: 136 cases with 3,7 percent mortality. *J Trauma* 24.500, 1984.
Pachter HL, Hoballah JJ, et al: The morbidity and financial impact of colostomy closure in trauma patients. *J Trauma* 30:1510, 1990.
Renz BM, Feliciano DV, Sherman R: Same admission colostomy closure (SACC). A new approach to rectal wounds: a prospective study. *Ann Surg* 218:279, 1993.
Rombeau JL, Wilk PHJ, et al: Total fecal diversion by the temporary skin-level loop transverse colostomy. *Dis Colon Rectum* 21:223, 1978.
Shannon FL, Moore EE : Primary repair of the colon: When is it a safe alternative? *Surgery* 98:851, 1985.
Shannon FL, Moore EE, et al: Value of distal colon washout in civilian rectal trauma: Reducing gut bacterial translocation. *J Trauma* 28:989, 1988.
Stone HH, Fabian TC: Management of perforating colon trauma: Randomization between primary closure and exteriorization. *Am Surg* 190:430, 1979.
Thomas DD, Levison MA, et al: Management of rectal injuries: Dogma versus practice. *Am Surg* 56:507, 1990.
Thomson WHF, Robinson MHE: One-layer continuously sutured colonic anastomosis. *Br J Surg* 80:1450, 1993.
Tuggle D, Huber PJ: Management of rectal trauma. *Am J Surg* 148:806, 1984.
Woodhall JP, Ochsner A: Management of perforating injuries of the colon and rectum in civilian practice. *Surgery* 29:305, 1951.

Leziunile vasculare abdominale

Accola KD, Feliciano DV, et al: Management of injuries to the superior mesenteric artery. *J Trauma* 26:313, 1986.
Accola KD, Feliciano DV, et al: Management of injuries to the suprarenal aorta. *Am J Surg* 154:613, 1987.
Agarwal N, Shah PM, et al: Experience with 115 civilian venous injuries. *J Trauma* 22:827, 1982.

Barlow B, Gandhi R : Renal artery thrombosis following blunt trauma. *J Trauma* 20:614, 1980.
Brown MF, Graham JM, et al: Renovascular trauma. *Am J Surg* 140:802, 1980.
Burch JM, Feliciano DV, et al: Injuries of the inferior vena cava. *Am J Surg* 156:548, 1988.
Burch JM, Richardson RJ, et al: Penetrating iliac vascular injuries: Experience with 233 consecutive patients. *J Trauma* 30:1450, 1990.
Buscaglia LC, Matolo N, MacBeth A: Common iliac artery injury from blunt trauma: Case reports. *J Trauma* 29:697, 1989.
Busuttil RW, Kitahama A, et al: Management of blunt and penetrating injuries to the porta hepatis. *Ann Surg* 191:641, 1980.
Conn J Jr, Trippel OH, Bergan JJ: A new atraumatic aortic occluder. *Surgery* 64:1158, 1968.
DeLucia A III, Fromm D: Retropancreatic control of the suprarenal aorta. *Surg Gynecol Obstet* 166:475, 1988.
Donahue TK, Strauch GO: Ligation as definitive management of injury to the superior mesenteric vein. *J Trauma* 28:541, 1988.
Feliciano DV: Management of traumatic retroperitoneal hematoma. *Ann Surg* 211:109, 1990.
Feliciano DV, Burch JM, et al: Balloon catheter tamponade in cardiovascular wounds. *Am J Surg* 160:583, 1990.
Feliciano DV, Mattox KL, et al: Five-year experience with PTFE grafts in vascular wounds. *J Trauma* 25:71, 1985.
Flint LM Jr, Polk HC Jr: Selective hepatic artery ligation: Limitations and failures. *J Trauma* 19:319, 1979.
Fry WR, Fry RE, Fry WJ: Operative exposure of the abdominal arteries for trauma. *Arch Surg* 126:289, 1991.
Graham JM, Mattox KL, Beall ACJr.: Portal venous system injuries. *J Trauma* 18:419, 1978.
Greenholz SK, Moore EE, et al: Traumatic bilateral renal artery occlusion: Succesful outcome without surgical intervention. *J Trauma* 26:941, 1986.
Hahoney BD, Gerdes D, et al: Aortic compressor for aortic occclusion in hemorrhagic shock. *Ann Emerg Med* 13:29, 1984.
Ivatury RR, Nallathambi M, et al: Portal vein injuries: Noninvasive follow-up of venorrhaphy. *Ann Surg* 206:733, 1987.
Kashuk JL, Moore EE, et al: Major abdominal vascular trauma: A unified approach. *J Trauma* 22:672, 1982.
Klein SR, Baumgartner FJ, Bongard FS: Contemporary management strategy for major inferior vena caval injuries. *J Trauma* 37:35, 1994.
Kudsk KA, Bongard F, Lim RCJr.: Determinants of survival after vena caval injury: Analysis of a 14-year experience. *Arch surg* 119:1009, 1984.
Landercasper RJ, Lewis DM, Snyder WH: Complex iliac arterial trauma: Autologous or prosthetic vascular repair. *Surgery* 114:9, 1993.
Landreneau RJ, Mitchum P, Fry WJ: Iliac artery transposition. *Arch Surg* 124:978, 1989.
Mattox KL, Feliciano DV, et al: Five thousand seven hundred sixty cardiovascular injuries in 4459 patients: Epidemiologic evolution, 1958 to 1987. *Ann Surg* 209:698, 1989.
Millikan JS, Moore EE: Critical factors in determining mortality from abdominal aortic trauma. *Surg Gynecol Obstet* 160:313, 1985.
Millikan JS, Moore EE, et al: Vascular trauma in the groin: Contrast between iliac and femoral injuries. *Am J Surg* 142:695, 1981.
Mullins RJ, Lucas CE; Ledgerwood AM: The natural history following venous ligation for civilian injuries. *J Trauma* 20:737, 1980.
Pachter HL, Drager S, et al: Traumatic injuries of the portal vein. *Ann Surg* 189:383, 1979.
Rastad J, Almgren B, et al: Renal complications to left renal vein ligation in abdominal aortic surgery. *J Cardiovasc Surg* 25:432, 1984.
Ravikumar S, Stahl WM: Intraluminal balloon catheter occlusion for major vena cava injuries. *J Trauma* 25:458, 1985.
Reisman JD, Morgan AS: Analysis of 46 intra-abdominal aortic injuries from blunt trauma: Case reports and literature review. *J Trauma* 20:1294, 1990.
Salam AA, Stewart MT: New approach to wounds of aortic bifurcation and inferior vena cava. *Surgery* 98:105, 1985.
Sirinek KR, Gaskill HVIII, et al: Truncal vascular injury: Factors influencing survival. *J Trauma* 23:372, 1983.
Soldano SL, Rich NM, et al: Long-term follow-up of penetrating abdominal aortic injuries after 15 years. *J Trauma* 28:1358,1988.
Stone HH, Fabian TC, Turkleson ML: Wounds of the portal venous system. *World J Surg* 6:335, 1982.
Wiencek RG, Wilson RF: Abdominal venous injuries. *J Trauma* 26:771, 1986.

Pelvisul

Burgess AR, Eastridge BJ, et al: Pelvic ring disruptions: Effective clasification system and treatment protocols. *J Trauma* 30:848, 1990.
Cryer HM, Miller FB, et al: Pelvic fracture classification: Correlation with hemorrhage. *J Trauma* 28:973, 1988.
Ghanayem AJ, Wilber JH, et al: The effect of laparatomy and external fixator stabilization on pelvic volume in an unstable pelvic injury. *J Trauma* 38:396, 1995.
Gilliland MG, Ward RE, et al: Peritoneal lavage and angiography in the management of patients with pelvic fractures. *Am J Surg* 144:744, 1982.
Gruen GS, Leit ME, et al: The acute management of hemodynamically unstable multiple trauma patients with pelvic ring fractures. *J Trauma* 36:706, 1994.
Moreno C, Moore EE, et al: Hemorrhage associated with major pelvic fracture: A multispecialty challenge. *J Trauma* 26:987, 1986.
Panetta T, Sclafani SJA, et al: Percutaneous transcatheter embolization for massive bleeding from pelvic fractures. *J Trauma* 25:1021, 1985.
Peltier LF: Complications associated with fractures of the pelvis. *J Bone Joint Surg* 47-A:1060, 1965.
Richardson JD, Harty J, et al: Open pelvic fractures. *J Trauma* 22:533, 1982.
Shannon FL, Moore EE, et al: Value of distal colon washout in civilian rectal trauma: Reducing gut bacterial translocation. *J Trauma* 28:989, 1988.
Sinnott R, Rhodes M, Brader A: Open pelvic fracture: An injury for trauma centers. *Am J Surg* 163:283, 1992.

Leziunile vasculare periferice

Belkin M, Valeri CR, Hobson RW: Intraarterial urokinase increases skeletal muscle viability after acute ischemia. *J Vasc Surg* 9:161, 1989.
Feliciano DV, Herskowitz K, et al: Management of vascular injuries in the lower extremities. *J Trauma* 28:319, 1988.
Graham JM, Mattox KL, et al: Vascular injuries of the axilla. *Ann Surg* 195:232, 1982.
Johansen K, Daines M, et al: Objective criteria accurately predict ampitation following lower extremity trauma. *J Trauma* 30:568, 1990.
Johnson M, Ford M , et al: Radial or ulnar artery laceration. *Arch Surg* 128:971, 1993.
Martin LC, McKenney M, et al: Management of lower extremity arterial trauma. *J Trauma* 37:591, 1994.

Melton SM, Croce MA, et al: Popliteal artery trauma: Systemic anticoagulation and intraoperative thrombolysis improves limb salvage. *Ann Surg* 225:518, 1997.

Odland MD, Gisbert VL, et al: Combined orthopedic and vascular injury in the lower extremities: Indications for amputation. *Surgery* 108:660, 1990.

Orcutt MB, Levine BA, et al: Civilian vascular trauma of the upper extremity. *J Trauma* 26:63, 1986.

Shah DM, Naraynsingh V, et al: Advances in the management of acute popliteal vascular blunt injuries. *J Trauma* 25:793, 1985.

Treiman GS, Yellin AE, et al: Examination of the patient with knee dislocation: The case for selective arteriography. *Arch Surg* 127:1056, 1992.

Mușcături și înțepături

Anderson LJ, Baer GM, Smith JS; Rapid antibody response to human diploid rabies vaccine. *Am J Epidemiol* 113:270, 1981.

Auer AI, Hershey FB: Surgery for necrotic bites of the brown spider. *Arch Surg* 108:612, 1974.

Berger RS, Addelstein GH, Anderson PC: Intravascular coagulation: The cause of necrotic arachnoidism. *Invest Dermatol* 61:142, 1973.

Bernard KW, Malloine J, Wright JC: Preexposure immunization with intradermal human diploid cell rabies vaccine: Risks and benefits of primary and booster vaccinations. *JAMA* 257:1059, 1987.

Bernstein B, Erhlich F: Brown recluse spider bites. *J Emerg Med* 4:457, 1986.

Bifseff EL, Garoni WJ, et al: The management of stingray injuries of the extremities. *South Med J* 63:417, 1970.

Burch JM, Agarwal R, et al: The treatment of crotalid envenomation without antivenin. *J Trauma* 28:35, 1988.

CDC Rabies Surveillance Annual Summary 1985, U.S. Department of Health and Human Services, issued 1986.

Christopher DG, Rodning CB: Crotalidae envenomation. *South Med J* 79:159, 1986.

Compendium of Animal Rabies Control, *MMWR* 35: 807, 1987.

Davidson T: Inside world of the honeybee. *Natl Geograph* 154:188, 1959.

Dillaha CJ, Jansen GT, et al: North American loxoscelism. *JAMA* 188:33, 1964.

Emergency Department Management of Poisonous Snake Bites, American College of Surgeons Committee on Trauma, February 1981.

Fardon DW, Wingo CW, et al: The treatment of brown spider bites. *Plast Reconstr Surg* 40:482, 1967.

Fishbein DB, Bernard KW, Miller KD: Early kinetics of the antibody response after booster immunizations after human diploid cell vaccine. *Am J Trop Med Hyg* 35:663, 1986.

Golden DBK, Langlois J, et al: Treatment failures with whole-body extract therapy of insect sting allergy. *JAMA* 246:2460, 1981.

Golden DBK, Valentine MD, et al: Regimens of hymenoptera venom immunotherapy. *Ann Intern Med* 92:620, 1980.

Goldstein EJC, Citron DM, et al: Bacteriology of rattlesnake venom and implications for therapy. *J Infect Dis* 140:818, 1979.

Huang TT, Blackwell SJ, Lewis SR: Tissue necrosis in snakebite. *Tex Med* 77:53, 1981.

Huang TT, Lynch JB, et al: The use of excisional therapy in the management of snakebite. *Ann Surg* 179:598, 1974.

Human diploid cell rabies vaccine. *Med Let* 22:93, 1980.

Hunt KJ, Valentine MD, et al: A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 299:157, 1978.

Ledbetter EO: What's new in the management of snakebite. *Tex Med* 77:41, 1981.

Levine MI: Insect stings. *JAMA* 217:964, 1971.

Marr JJ: Portuguese man-of-war envenomization. *JAMA* 199:115, 1967.

Marteic Z: Lactrodectism: Variations in clinical manifestations produced by lactrodectus species of spiders. *Toxicon* 21:457, 1983.

Parrish HM: Incidence of treated snakebites in the United States. *Public Health Rept (US)* 31:269, 1966.

Parrish HM, Carr CA: Bites by copperheads in the United States. *JAMA* 201:927, 1967.

Portuguese man-of-war. *JAMA* 192:994, 1965 (editorial).

Rabies prevention in the United States. Recommendations of the Public Health Services, Immunization Advisory Committee. *MMWR* 33:393, 1984.

Rabies prevention: Supplementary statement on the preexposure use of human diploid cells rabies vaccine by the intradermal route. *JAMA* 257:1037, 1987.

Rees R, Shack RB, Withers E: Management of brown recluse spider bites. *Plast Reconstr Surg* 68:768, 1981.

Rees RS, Altebern DP, et al: Brown recluse spider bites: A comparision of early surgical excision vs. dapsone and delayed surgical excision. *Ann Surg* 202:659, 1985.

Reisman RE, Arbesman CE, Lazell M: Clinical and immunological studies of venom immunotherapy. *Clin Allergy* 9:167, 1979.

Roberts RS, Csenscsitz TA, Heard CW: Upper extremity compartment syndromes following pit viper envenomation. *Clin Orthop* 193:184, 1985.

Russell FE: *Snake Venom Poisoning*. Philadelphia, Lippincott, 1980.

Russell FE, Carlson RW, et al: Snake venom poisoning in the United States: Experiences with 550 cases. *JAMA* 233: 341, 1975.

Schwartz HJ, Lockey RF, et al: A multicenter study on skin test reactivity of human volunteers to venom as compared to whole-body hymenoptera antigens. *J Allergy Clin Immunol* 67:81, 1981.

Snyder CC, Knowles RP: Snake bite! *Consultant (SKF)* 3:44, 1963.

Sprenger TR, Bailey WJ: Snakebite treatment in the United States: Review . *Int J Dermatol* 25:479, 1986.

Strauss MB, Orris WL: Injuries to divers by marinee animals: A simplified approach to recognition and management. *Milit Med* February 1974.

Timms PK, Gibbons RB: Latrodectism: Effects of the black widow spider bite. *West J Med* 144:315, 1986.

Van Mierop LHS: Poisonous snakebite: A review. II. Symptomatology and treatment. *J Fla Med Assoc* 63:201,1976.

Van Mierop LHS, Kitchens CS: defibrination syndrome following bites by the Eastern diamondback rattlesnake. *J Fla Med Assoc* 67:31, 1980.

Wasserman GS, Anderson PC: Loxoscelism and necrotic arachnoidism. *J Toxicol Clin Toxicol* 21:451, 1984.

CAPITOLUL 7

Arsurile

Glenn D. Warden şi David M. Heimbach

Introducere
Epidemiologie
Etiologie
Prevenirea arsurilor
Internarea în spital şi centrele de tratament al arsurilor
Tratamentul de urgenţă
Tratamentul la locul accidentului
Escarotomia şi fasciotomia
Severitatea arsurii
Răspunsul fiziologic la agresiunea termică
Şocul termic
Răspunsul metabolic la agresiunea termică
Răspunsul imun la agresiunea termică
Reechilibrarea volemică
Leziunile respiratorii
Tratamentul local
Substituenţii de piele
Suportul nutriţional
Infecţia
Arsurile electrice şi chimice
Arsurile electrice
Arsurile chimice
Tratamentul ambulator al pacienţilor cu leziuni termice
Tratamentul arsurilor minore
Tratamentul arsurilor moderate şi majore
Controlul durerii
Recuperarea şi complicaţiile cronice
Recuperarea
Complicaţiile cronice

INTRODUCERE

Arsurile termice şi leziunile asociate reprezintă o cauză majoră de mortalitate şi invaliditate în Statele Unite ale Americii. Introducerea centrelor de tratament al arsurilor, în 1945, a precedat îmbunătăţirea rapidă a supravieţuirii şi reducerea morbidităţii pacienţilor arşi şi a constituit baza apariţiei centrelor de tratament regionale specializate în alte discipline medicale. Echipa multidisciplinară interactivă s-a dovedit a fi cea mai ieftină şi mai eficientă metodă în tratarea arsurilor majore, care reprezintă o boală de lungă durată, în care tratamentul imediat reprezintă numai o mică parte din tratamentul total. Pacienţii arşii necesită adesea ani de recuperare supravegheată, reconstrucţie şi suport psihosocial. Omiterea oricărui pas din schema terapeutică, de către oricare dintre membrii echipei: chirurg, asistente, personalul implicat în recuperare şi nutriţie şi suport psihosocial, poate determina rezultate suboptimale.

EPIDEMIOLOGIE

În Statele Unite, anual, aproximativ două milioane de indivizi suferă arsuri suficient de severe pentru a apela la îngrijire medicală; aproximativ 70000 dintre aceştia necesită spitalizare, iar aproximativ 5000 decedează. Mai mult de 90% dintre arsuri sunt cauzate de neglijenţă sau ignoranţă şi sunt complet evitabile; aproape jumătate sunt legate de consumul de alcool şi de fumat. Deşi prevenirea arsurilor rămâne soluţia pe termen lung, progresele realizate în îngrijirea arşilor, în ultimii 20 de ani, sunt printre cele mai spectaculoase din medicină.

Bugetul federal anual pentru cercetări în domeniul cancerului, bolilor cardiace şi accidentelor vasculare îl depăşeşte de 15 ori pe cel pentru traumatisme şi arsuri, în ciuda faptului că traumatismele şi arsurile sunt responsabile pentru incapacitate de muncă mai mulţi ani decât în cancer, boli de inimă sau accidente vasculare la un loc. Numărul deceselor produse prin arsuri a scăzut în Statele Unite de la 15000 în 1970 la 5000 în 1996. În aceeaşi perioadă, mărimea arsurii asociată cu o rată a supravieţuirii de 50% a crescut de la 30 % la peste 80 % din suprafaţa corporală totală la pacienţii tineri, fără tare. Numărul zilelor de spitalizare a scăzut la jumătate. 96% dintre pacienţii admişi în centrele de tratament al arsurilor supravieţuiesc, iar 80% dintre ei revin la situaţia lor fizică şi socială anterioară în decurs de 1 an de la injurie.

Calitatea îngrijirii pacienţilor arşi nu mai este măsurată doar prin supravieţuire, ci şi prin funcţionalitatea pe termen lung şi estetica pacientului. Deşi arsurile mici nu sunt ameninţătoare de viaţă, ele necesită aceeaşi atenţie ca şi arsurile mai mari pentru a obţine rezultate funcţionale şi cosmetice; în cele mai mari centre de arşi media mărimii arsurii este mai mică de 15% din suprafaţa corporală totală. Scopul medicului este ca orice arsură să fie bine vindecată, iar pielea să fie

rezistentă, cu funcționalitate normală și aspect aproape normal. Cicatrizarea, o certitudine în cazul arsurilor profunde, poate fi minimalizată prin intervenție chirurgicală adecvată și precoce, precum și prin tratamentul pe termen lung al cicatricii. Aceste obiective necesită un plan terapeutic individualizat, bazat pe caracteristicile arsurii și pe factorii care țin de pacient.

La fel ca și alte tipuri de traumatisme, arsurile afectează frecvent copiii și adulții tineri. Cheltuielile de spitalizare și costurile sociale legate de lipsa de la serviciu sau de la școală sunt extrem de mari. Multe arsuri sunt limitate ca extindere, dar o arsură semnificativă a mâinii sau a piciorului poate să-i împiedice pe lucrătorii manuali să-și exercite profesia un an, mai mulți sau permanent. Rezultatul final al tratamentului este legat de severitatea leziunii, caracteristicile fizice ale pacientului, motivarea lui și de calitatea tratamentului.

Etiologie

Arsurile cutanate sunt cauzate de aplicarea căldurii, a frigului sau a substanțelor caustice pe piele. Când căldura este aplicată pe piele, profunzimea leziunii este proporțională cu temperatura aplicată, durata contactului și grosimea pielii.

Arsurile produse prin contact cu lichide fierbinți. În practica civilă, arsurile produse prin contact cu lichide fierbinți, de obicei apă fierbinte, reprezintă cea mai obișnuită cauză a arsurilor. Apa la 60°C (140°F) creează o arsură a dermului profund sau a întregii grosimi a pielii în 3 secunde. La 69°C (156°F), aceeași arsură apare într-o secundă. Cafeaua proaspăt preparată la un filtru automat are, în general, aproximativ 82°C (180°F); apa fiartă determină întotdeauna arsuri profunde, iar supele cremă și sosurile care rămân în contact prelungit cu pielea determină invariabil arsuri profunde. Suprafețele descoperite tind să fie arse mai puțin profund decât cele acoperite de haine subțiri. Hainele reține căldura și păstrează lichidul în contact cu pielea pentru o perioadă mai lungă. Arsurile produse prin imersie în lichide fierbinți sunt întotdeauna profunde, severe. Lichidul care determină o arsură prin imersie poate să nu fie la fel de fierbinte ca cel care cauzează o arsură prin stropire, dar durata contactului este mai lungă; aceste arsuri apar mai frecvent la copiii mici sau la pacienții vârstnici, pentru că aceștia au pielea mai subțire.

Arsurile deliberate, produse prin contact cu lichide fierbinți, reprezintă forma cea mai comună la copiii abuzați și sunt responsabile de circa 5% din internările copiilor în centrele specializate în arsuri. Medicul ar trebui să noteze orice discrepanță între istoricul declarat de îngrijitorul copilului și distribuția și cauza probabilă a arsurii. O arsură suspectă trebuie raportată prompt.

Arsurile produse de grăsimi sau de ulei fierbinte afectează, de obicei, dermul profund sau întregul tegument. Uleiul de gătit și grăsimea pot avea aproximativ 204°C (400°F). Smoala și asfaltul produc un tip special de arsuri. În cuva rezervor a mașinii de asfaltat smoala este menținută la o temperatură de 204-260°C (400 –500°F). Arsurile determinate de smoala din benă cuprind invariabil întregul tegument. După ce smoala este împrăștiată pe acoperișuri sau pe stradă, temperatura scade până la punctul la care cele mai multe arsuri afectează dermul profund. Smoala se va îndepărta prin aplicarea unei comprese cu o pomadă pe bază de petrol. Compresa trebuie îndepărtată și pomada reaplicată la fiecare 2-4 ore, până când smoala se dizolvă. Numai după îndepărtarea smolii pot fi estimate cu acuratețe extinderea și profunzimea arsurii.

Arsurile prin flacără. Arsurile prin flacără reprezintă a doua cauză obișnuită de arsuri. Deși incidența leziunilor cauzate de incendii a scăzut prin folosirea detectoarelor de fum, incendiile legate de fumat, de folosirea necorespunzătoare a lichidelor inflamabile, accidentele rutiere și aprinderea hainelor de la sobe și radiatoare încă își percep tributul. Pacienții ale căror așternuturi sau haine au luat foc scapă rar fără arsuri profunde.

Arsurile produse prin explozie. Arsurile produse prin explozie sunt pe locul 3 ca frecvență. Exploziile gazelor naturale, a propanului, a benzinei și a altor lichide inflamabile produc temperaturi mari pentru o perioadă foarte scurtă de timp. Hainele, dacă nu iau foc, sunt protectoare împotriva arsurilor produse de explozii. Arsurile produse prin explozii se distribuie, în general, pe toată pielea expusă, cu zona de arsură cea mai profundă situată în dreptul sursei focului. Arsurile produse de explozii sunt preponderent dermice, profunzimea lor depinzând de cantitatea și tipul de combustibil care a explodat. Aceste arsuri se vindecă, în general, fără a necesita grefe extinse de piele, dar ele pot acoperi o suprafață mare de piele și se pot asocia cu leziuni termice importante la nivelul căilor respiratorii superioare.

Arsurile produse prin contact. Aceste arsuri rezultă din contactul cu metale, plastice, sticle încinse sau cărbuni încinși; ele sunt, de obicei, limitate ca extindere, dar invariabil sunt foarte profunde. Este obișnuit faptul că pacienții implicați în accidentele industriale au asociate leziuni de strivire, pentru că aceste accidente se produc frecvent prin contact cu prese sau alte obiecte grele și fierbinți. Accidentele rutiere pot lăsa victimele în contact cu părți fierbinți din motor. Țevile de eșapament ale motocicletelor determină o arsură caracteristică a părții mediale a membrului inferior care, deși mică, necesită de obicei excizie și grefare. Când încep să meargă, copiii ating sau cad cu mâinile întinse peste mașini de călcat, cuptoare și sobe cu lemne și suferă arsuri profunde ale palmelor. Arsurile produse prin contact sunt adesea de gradul IV, în special cele produse la pacienții inconștienți sau postictus, precum și cele produse de materiale topite.

Prevenirea arsurilor

Numărul arsurilor care apar anual în S.U.A. rămâne necunoscut, în ciuda studiilor vaste finanțate de guvern; totuși, un număr de state au aprobat legea prin care arsura devine o boală raportabilă, astfel încât pot fi obținute informații mai precise. O treime din victime sunt copii sub vârsta de 15 ani. La copiii sub 8 ani cauza cea mai frecventă o reprezintă arsura prin contact cu lichide fierbinți, în mod obișnuit prin vărsarea lichidelor; la copii mari și adulți cauza cea mai frecventă este reprezentată de arsura prin flacără, care este rezultatul incendiilor sau al folosirii neadecvate a lichidelor inflamabile pentru arderea uscăturilor sau a gunoiului, aprinderea grătarelor etc. sau legate de consumul de alcool și de fumat. Accidentele industriale sunt cel mai adesea cauzate de substanțele chimice sau lichidele fierbinți, urmate de electricitate și apoi de metale topite sau fierbinți.

Mai mult de 90% dintre toate arsurile sunt evitabile prin folosirea simțurilor obișnuite și luarea de precauții minime. De-a lungul ultimilor 20 de ani, câteva inițiative legislative, cum ar fi obligativitatea hainelor neinflamabile pentru copii,

au dus la scăderea numărului arsurilor și a mortalității prin arsuri. Detectoarele de fum sunt obligatorii în toate spațiile închiriate și în construcțiile noi și reprezintă probabil cel mai semnificativ factor în scăderea majoră a mortalității prin arsuri în ultima decadă. Multe state au inițiat legi care obligă ca temperatura maximă pentru calorifere, în case și instituții, să fie sub 60°C (140°F). Centrele de tratament al arsurilor, American Burn Association (ABA) și International Society for Burn Injury au realizat mai multe emisiuni televizate informative referitoare la apa fierbinte, scânteile produse de carburator, arsurile produse de grătare, opăriri etc. Numeroase programe sunt direcționate către școli; de exemplu, secvența: „Stop picăturii și rostogolirii" este cunoscută de majoritatea elevilor. „Potrivește-ți ceasul, schimbă-ți bateria la detectorul de fum!" este un program național în S.U.A., care amintește tuturor să-și păstreze încărcate bateriile detectoarelor de fum.

INTERNAREA IN SPITAL ȘI CENTRELE DE TRATAMENT AL ARSURILOR

Necesitatea internării în spital și a acordării îngrijirilor speciale este dictată de severitatea simptomelor determinate de inhalarea de fum și de mărimea arsurilor asociate. Orice pacient simptomatic după inhalarea de fum și care prezintă arsuri mai serioase va fi internat în spital. Dacă arsurile acoperă mai mult de 15% din suprafața corporală totală, pacientul va fi trimis la unitatea de îngrijiri speciale. În absența arsurilor, internarea depinde de severitatea simptomelor, prezența afecțiunilor medicale preexistente și de circumstanțele sociale ale pacientului. Pacienții fără alte afecțiuni medicale, care se prezintă cu simptome moderate (numai cu wheezing expirator ușor, producție minimă de spută, nivelul de CO < 10 și gazometrie sangvină normală) și care au locuință și pe cineva care să-i supravegheze, pot fi urmăriți pentru 1-2 ore și apoi externați. Pacienții cu boli cardiovasculare sau pulmonare preexistente, care prezintă simptome legate de inhalarea de fum, vor fi internați pentru supraveghere. Pacienții cu simptome moderate (wheezing generalizat, răgușeală moderată, producție moderată de spută, niveluri de CO între 5 și 10 și gazometrie sangvină normală) sunt internați într-o unitate medico-chirurgicală pentru supraveghere atentă și tratament. Pacienții cu simptome severe („sete de aer", wheezing sever, producție masivă de spută – de obicei carbonacee) vor fi internați într-o unitate de terapie intensivă sau, preferabil, într-o unitate de tratament al arsurilor.

Severitatea arsurii. Clasificarea arsurilor. Severitatea leziunii cauzate de arsuri este proporțională cu suprafața totală a arsurii, profunzimea ei, vârsta pacientului, afecțiunile medicale preexistente și cu leziunile asociate arsurii. Arsurile au fost clasificate de American Burn Association și American College of Surgeons Committee on Trauma ca minore, moderate și severe. Arsurile minore sunt arsuri superficiale pe mai puțin de 15% din suprafața corporală totală. Arsurile moderate sunt definite ca arsuri superficiale pe 15-25% din suprafața corporală totală la adulți sau pe 10-20% la copii; arsuri interesând întreaga grosime a pielii pe mai puțin de 10% din suprafața corporală totală și arsuri care nu implică ochii, urechile, fața, mâinile, picioarele sau perineul. Din cauza riscurilor estetice și funcționale semnificative, toate arsurile feței, ale mâinilor, ale picioarelor și ale perineului, cu excepția celor foarte superficiale, trebuie tratate de un medic specialist, într-o unitate dotată cu facilități pentru îngrijirea arsurilor. Arsurile majore, așa cum au fost descrise mai sus, și cele mai multe arsuri pe toată grosimea la copii și vârstnici sau la pacienți cu boli și/sau leziuni asociate trebuie, de asemenea, îngrijite în unități specializate. Arsurile moderate pot fi tratate în spitale orășenești de un medic bine instruit, dacă și ceilalți membrii ai echipei medicale au resursele și cunoștințele necesare asigurării unui rezultat bun. Noile tehnici de închidere precoce a plăgii au făcut ca îngrijirea să devină mai complexă și un număr din ce în ce mai mare de pacienți cu arsuri mici, dar în zone funcționale importante, să fie trimiși către centre specializate de tratament.

Criteriile pentru internarea în spital a pacienților cu arsuri minore sau moderate variază în funcție de opțiunea medicului, condițiile sociale ale pacientului și de capacitatea de a asigura o supraveghere atentă. În unele circumstanțe, arsuri superficiale pe 15% din suprafața corporală totală pot fi tratate cu succes în ambulatoriu. În alte situații, arsuri mai mici de 1% pot necesita internare din cauza incapacității sau refractarității pacientului la tratament. Medicul ar trebui să aibă un minimum de criterii pentru internarea pacienților vârstnici sau a copiilor. Orice pacient (copil sau adult) cu suspiciune de abuz va fi internat.

Criteriile pentru internarea într-un centru de tratament al arsurilor. ABA a identificat leziunile următoare ca necesitând trimiterea către un centru de tratament al arsurilor, după evaluare inițială și stadializare într-o secție de urgență:

1. Arsuri de gradul II-III, mai mari de 10% din suprafața corporală totală, la pacienți sub 10 ani sau peste 50 de ani.
2. Arsuri de gradul II-III, mai mari de 20% din suprafața corporală totală, la alte grupe de vârstă.
3. Arsuri de gradul II-III implicând fața, mâinile, picioarele, organele genitale, perineul și articulațiile mari.
4. Arsuri de gradul III, mai mari de 5% din suprafața corporală totală, la orice grupă de vârstă.
5. Arsurile electrice, inclusiv cele produse de fulgere.
6. Arsurile chimice.
7. Leziunile produse prin inhalare.
8. Arsuri la pacienți cu afecțiuni medicale preexistente care ar putea complica tratamentul, prelungi perioada de refacere sau afecta mortalitatea.
9. Orice pacient cu traumatisme asociate (ex. fracturi), la care arsura prezintă cel mai mare risc de morbiditate sau mortalitate. Dacă traumatismul prezintă risc imediat mai crescut, pacientul va fi tratat inițial într-un centru de traumatologie, până la stabilizare, înainte de a fi transferat într-un centru pentru tratamentul arsurii. Decizia medicului va fi luată în funcție de centrul medical la care este arondat pacientul și de protocoalele de triere.
10. Arsuri la copii internați în spitale fără personal calificat sau fără echipament necesar îngrijirii pediatrice.
11. Arsuri la pacienții care necesită suport special social, emoțional și/sau reabilitare pe termen lung, incluzând cazurile suspecte de abuz asupra copilului, abuzul de substanțe etc.

Transportul și protocoalele de transfer. Pacientul ars poate fi transportat imediat după ce a fost asigurată libertatea căilor aeriene și începerea reechilibrării. Resuscitarea poate continua pe drum, pentru că, de obicei, pacienții rămân stabili timp de câteva zile. Acest fapt a fost bine demonstrat în timpul războiului din Vietnam; aproximativ 1000 de victime ale arsurilor au fost transportate inițial din Vietnam în Japonia și,

apoi, din Japonia către Centrul Militar pentru arsuri din San Antonio, Texas; transportul a fost realizat în cursul primelor două săptămâni postarsură, cu frecvență foarte mică a complicațiilor.

Spitalele care nu au facilități pentru îngrijirea arsurilor ar trebui să aibă înțelegeri de transfer cu un centru de tratament al arsurilor și protocoale de tratament prealabile transferului. Tratamentul definitiv începe în spitalul în care pacientul a fost internat inițial și continuă, fără întrerupere, în cursul transportului și în centrul de tratament al arsurilor. Transferul ar trebui să se facă de la medic la medic, iar contactul ar trebui stabilit cât mai repede posibil din momentul în care pacientul ajunge la camera de urgență a spitalului inițial.

Modul de transport depinde de vehiculul disponibil, terenul local, vreme și de distanța dintre spital și centrul de tratament al arsurilor. Pentru distanțe mai mici de 80 km (50 mile) transportul cu ambulanța este de obicei suficient. Transportul cu elicopterul este de preferat când distanța este între 80 și 240 km (50 și 150 mile); oricum, monitorizarea pacientului, asigurarea libertății căilor aeriene și modificarea terapiei sunt foarte greu de realizat într-un elicopter. În toate cazurile în care durata transportului va fi lungă, este responsabilitatea medicului care trimite pacientul de a se asigura că starea acestuia permite transportul. Toți pacienții transportați pe calea aerului trebuie să aibă montată o sondă nasogastrică atașată unui aspirator, deoarece în timpul zborului greața și vărsăturile apar inevitabil. Este obligatorie asigurarea a două linii venoase de calibru mare.

Pentru distanțe mai mari de 240 km (150 mile) cel mai bun mijloc de transport este avionul. Ambulanțele aeriene moderne sunt ca niște unități de terapie intensivă complet echipate, iar personalul este, de obicei, specializat în terapie intensivă.

Căile aeriene trebuie securizate. La 10000 de metri (30000 de picioare) avioanele sunt presurizate ca la o altitudine de 5500 picioare. În timpul zborului se poate administra oxigen suplimentar, dar dacă oxigenarea bolnavului este deficitară, cel mai bine este ca acesta să fie intubat și pus pe ventilator în timpul transportului. Intubarea este dificilă pe drum; dacă se pune problema edemului căilor respiratorii superioare, atunci pacientul va fi intubat înaintea transportului. Pacienții arși au dificultăți în menținerea temperaturii corporale și va trebui să fie bine înveliți înaintea transportului. Hainele groase, păturile și o saltea electrică (disponibile de la echipajul avionului) pot ajuta la menținerea temperaturii corporale. Dacă pacientul prezintă aritmie cardiacă, avionul trebuie echipat cu monitoare, pentru că zgomotul și vibrațiile din timpul zborului fac dificilă monitorizarea clinică. Dacă există riscul unei compromiteri circulatorii datorită arsurilor circumferențiale care cuprind pielea în toată grosimea, escarotomia va fi realizată la spitalul care trimite pacientul, cu excepția cazului în care timpul total de transport de la un spital la altul este mai mic de 2 ore.

Verificarea centrului de tratament al arsurilor și Registrul Național pentru arși. În 1995, prin conlucrare cu American College of Surgeons Committee on Trauma (ACS-COT), ABA a inițiat programul de verificare a centrelor de tratament al arsurilor. Un inventar de resurse descrie materialele și procesele prin care se pot asigura îngrijirile optime pentru bolnavul ars. Centrele de tratament al arsurilor trebuie verificate dacă asigură îngrijirile maxim posibile pentru pacienții arși, proces care implică un lung chestionar, o vizită la fața locului, un raport scris și aprobarea de către comitetele reunite de verificare. Din 1996, peste 25 de centre au trecut prin acest proces. Un Registru Național pentru arși este ținut de centrele de tratament al arsurilor din U.S.A. pentru a realiza o statistică națională referitoare la incidența, epidemiologia și rezultatele tratamentului arsurilor.

TRATAMENTUL DE URGENȚĂ

Tratamentul la locul accidentului

Căile aeriene. Dacă incendiul a fost de amploare, atenția inițială trebuie să fie îndreptată către căile aeriene. Resuscitarea cardio-pulmonară imediată este rareori necesară, cu excepția leziunilor produse prin electrocutare care induc stop cardiac și cu excepția pacienților cu intoxicație severă cu monoxid de carbon, care determină stop cardiac de cauză hipoxică. Oricărui pacient salvat dintr-o clădire aflată în flăcări sau expus la un foc ce produce mult fum i se va administra oxigen 100% printr-o mască etanșă, dacă există suspiciunea de inhalare de fum. Dacă pacientul este inconștient, iar personalul calificat este prezent, pacientul va fi intubat cu o sondă endotraheală, care va fi cuplată la o sursă de oxigen 100%. În cazul în care se administrează oxigen pe o mască etanșă, există marele pericol ca pacientul să aspire conținutul gastric din cauza aerului introdus forțat în stomac, cu distensia acestuia și producerea vărsăturilor. Masca împiedică expulzia lichidului, iar conținutul gastric poate inunda arborele traheobronșic.

Evaluarea leziunilor asociate și transportul. După securizarea căilor aeriene se face evaluarea leziunilor asociate și pacientul este transportat la cel mai apropiat spital. Dacă centrul de tratament al arsurilor este situat la mai puțin de 30 de minute de mers cu mașina sau dacă arsura este severă, pacientul va fi transportat direct acolo. Pacienții vor fi ținuți în clinostatism, încălziți, și nu vor primi nimic pe cale orală. Dacă este pregătit corespunzător, personalul de urgență va instala o linie venoasă și va începe administrarea de lichide cu soluții cristaloide, cu un ritm de aproximativ 1 litru/oră. Pe timpul transportului, pacientul va fi învelit cu un cearșaf curat și cu o pătură. Nu este necesar ca acestea să fie sterile. Înainte sau în timpul transportului, hainele strâmte și bijuteriile vor fi îndepărtate de pe părțile arse, deoarece edematierea locală începe aproape imediat. Obiectele strâmte determină creșterea edemului, iar îndepărtarea lor și a bijuteriilor strâmte, în prezența edemului distal, este dificilă și consumatoare de timp.

Aplicațiile reci. Arsurile mai mici, în special cele produse prin contact cu lichide fierbinți, se tratează prin aplicare imediată de apă rece. A fost demonstrat matematic că răcirea nu poate reduce temperatura cutanată suficient pentru a preveni apariția leziunilor ulterioare, iar leziunea histologică este similară cu sau fără răcire, dar s-a evidențiat, la animale, că răcirea întârzie formarea edemului, probabil, prin reducerea producției inițiale de tromboxan. Aplicarea după câteva minute de la debut nu mai influențează procesul patologic. Gheața nu va fi folosită niciodată, nici chiar în cazul arsurilor foarte mici. Dacă gheața este folosită pe arsuri mai mari, poate să apară hipotermie sistemică, iar vasoconstricția cutanată asociată poate determina extinderea leziunilor termice.

Camera de gardă. Prima regulă pentru medicul de urgență este „Uită de arsură!". Ca în orice formă de traumatism trebuie urmat protocolul ABC - airway (căi aeriene), breathing (respirație), circulation (circulație). Deși arsura reprezintă o leziune dramatică, prima prioritate o reprezintă căutarea atentă a altor leziuni amenințătoare de viață. Atenția va fi îndreptată spre arsură numai după realizarea unei

evaluări complete a stării pacientului. Evaluarea pacientului care nu a suferit leziuni termice este discutată în „Capitolul 6"; următoarele secțiuni se referă la problemele specifice întâlnite la pacienții arși.

Evaluarea în urgență a leziunilor produse prin inhalare. Important este istoricul. Leziunea produsă prin inhalare va fi suspectată la orice pacient cu arsură produsă prin flacără, și presupusă, până la proba contrarie, la orice pacient ars găsit într-un spațiu închis. Mirosul iritant al fumului din hainele victimei ridică suspiciunea. Salvatorii sunt cei mai importanți în ceea ce privește anamneza și, de aceea, ei vor fi chestionați atent înainte de a părăsi camera de urgență.

Inspecția atentă a cavității bucale și a faringelui va fi făcută precoce. Răgușeala și wheezingul expirator reprezintă semne potențiale de edem al căilor respiratorii sau de intoxicare cu fum. Producția masivă de mucus și sputa carbonacee sunt semne sigure, dar absența lor nu exclude lezarea căilor respiratorii. Trebuie monitorizate nivelurile de carboxihemoglobină; niveluri crescute de carboxihemoglobină sau orice alt simptom de intoxicație cu monoxid de carbon sunt semne probabile ale asocierii inhalării de fum.

Un raport P/F scăzut, raportul dintre P_{O_2} arterial și concentrația oxigenului în aerul inspirat (FI_{O_2}), determinat prin gazometrie sanguină arterială reprezintă unul din cei mai precoce indicatori ai inhalării de fum. Un raport de 400-500 este normal; pacienții cu afecțiuni pulmonare iminente au un raport mai mic de 300 (ex. o Pa_{O_2} mai mică de 120 cu FI_{O_2} de 0,40). Un raport mai mic de 250 este mai degrabă o indicație de suport respirator agresiv decât de creștere a concentrației de oxigen inspirat.

Bronhoscopia cu bronhoscopul cu fibre optice nu este o investigație scumpă și este realizată rapid de un medic experimentat, fiind foarte folositoare pentru evaluarea cu acuratețe a edemului căilor aeriene superioare. Deși bronhoscopia evidențiază eritemul traheal, ea nu influențează tratamentul leziunii pulmonare.

Reechilibrarea lichidiană în camera de gardă. Dacă arsurile cuprind 20% din suprafața corporală totală, citokinele inflamatorii locale trec în circulație și determină un răspuns inflamator sistemic. Fenomenul de capilar neetanș, care permite extravazarea lichidelor și a proteinelor din compartimentul intravascular în cel extravascular, se generalizează. Debitul cardiac scade ca rezultat al rezistenței periferice crescute, al hipovolemiei secundare fenomenului de capilar neetanș și al vâscozității crescute a sângelui. Răspunsul simpatic intens duce la scăderea perfuziei la nivelul pielii și al viscerelor. Fluxul sanguin tegumentar scăzut poate converti zonele de stază în zone de coagulare, determinând creșterea profunzimii arsurii. Debitul cardiac scăzut poate deprima funcția SNC și, în cazuri extreme, duce la deprimare cardiacă severă, cu eventuală insuficiență cardiacă la pacienți sănătoși sau la infarct miocardic la pacienții cu ateroscleroză coronariană preexistentă. Deteriorarea funcției SNC se manifestă ca agitație, urmată de letargie și, în final, de comă. Dacă reechilibrarea este inadecvată, arsuri pe 30% din suprafața corporală totală conduc frecvent la insuficiență renală acută care, în cazul arsurilor severe, are aproape invariabil rezultat fatal.

Reechilibrarea începe prin administrarea de soluție Ringer-lactat, cu un debit de 1000 ml/oră la adulți și 20 ml/kg la copii. Pacienților arși care necesită reechilibrare intravenoasă (în general cei cu arsuri de peste 20% din suprafața corporală totală) trebuie să li se monitorizeze debitul urinar orar prin instalarea unei sonde urinare Foley.

La pacienții cu arsuri mai mici de 50% din suprafața corporală totală reechilibrarea se face, de obicei, cu ajutorul unei singure linii venoase periferice de calibru mare. Din cauza incidenței crescute a tromboflebitelor septice, membrele inferioare nu vor fi folosite pentru instalarea liniilor venoase. Se preferă membrele superioare chiar dacă linia venoasă trebuie să treacă prin pielea arsă. Presiunea venoasă centrală trebuie monitorizată la pacienții cu arsuri mai mari de 50% din suprafața corporală totală, cu afecțiuni medicale asociate, la pacienții foarte tineri sau foarte bătrâni, sau care prezintă inhalare de fum concomitentă. Pacienții cu arsuri mai mari de 65% suprafață corporală totală prezintă instabilitate hemodinamică și vor fi transferați cât mai rapid posibil într-o secție de terapie intensivă, unde pot fi monitorizați și unde li se poate instala un cateter Swan-Ganz pentru măsurarea presiunii capilare pulmonare blocate și a debitului cardiac.

Profilaxia antitetanică. Arsurile sunt plăgi tetanigene. Necesitatea profilaxiei antitetanice este determinată de statusul imunologic actual al pacientului ars. Imunizarea prealabilă a pacientului în cursul ultimilor 5 ani nu mai necesită tratament, imunizarea în ultimii 10 ani necesită un rapel cu anatoxină tetanică, iar necunoașterea statusului imunizării necesită ser hiperimun (Hyper-Tet).

Decomprimarea gastrică. Multe centre de tratament al arsurilor încep alimentația pe sondă imediat după internare pentru a proteja pacientul de ulcerul de stres și de ileusul paralitic și pentru a-i diminua catabolismul. Dacă pacientul trebuie transportat, cea mai sigură atitudine este aceea de a evacua stomacul cu ajutorul unei sonde nasogastrice.

Controlul durerii. În timpul fazei de șoc, medicația se administrează pe cale intravenoasă. Absorbția de la locul injecțiilor subcutanate și intramusculare este variabilă și, de aceea, acestea trebuie evitate. Analgezia se realizează cel mai bine cu doze mici de morfină intravenos, obișnuit 2-5 mg, administrate până când durerea este calmată, dar evitându-se scăderea tensiunii arteriale.

Tratamentul psihosocial. Tratamentul psihosocial trebuie să înceapă imediat după internare. Pacientul și familia trebuie să fie încurajați și trebuie să primească o evaluare realistă referitoare la prognosticul bolnavului. În incendii pot să dispară persoane dragi, animale de casă, averi. Dacă familia nu este prezentă, un membru al echipei, de obicei asistentul social, ar trebui să evalueze mărimea pagubelor. Dacă pacientul este copil și circumstanțele apariției arsurii sunt dubioase, medicii sunt obligați de lege să raporteze către autoritățile locale orice caz suspect de abuz asupra copilului.

Tratamentul arsurii. După ce s-au terminat toate celelalte evaluări, atenția trebuie îndreptată către arsură. Dacă pacientul trebuie să fie transferat în prima zi postarsură, ceea ce se întâmplă în majoritatea cazurilor, tratamentul arsurilor poate fi neglijat. Oricum, trebuie calculată mărimea arsurii pentru a stabili nivelul optim al reechilibrării lichidiene și trebuie monitorizat pulsul, distal față de arsurile circumferențiale pe toată grosimea tegumentului. Pe durata transportului până la centrul de tratament al arsurilor, pacientul trebuie învelit cu un cearșaf curat și încălzit.

Escarotomia şi fasciotomia

Escarotomia toracică. În timpul perioadei de reechilibrare, respirația trebuie să fie monitorizată continuu. Detresa respiratorie precoce poate să apară datorită compromiterii ventilației printr-un efect de tip cuirasă, determinat de o arsură circumferențială profundă a toracelui. Presiunile necesare ventilării cresc, iar P_{CO_2} arterial crește. Detresa respiratorie poate fi determinată și de alte cauze, cum sunt: leziunile produse prin inhalare, pneumotoraxul. Atunci când este necesară, escarotomia – la un pacient cu arsură circumferențială a peretelui toracic – ea se va realiza pe linia axilară anterioară, bilateral. Dacă există o extindere semnificativă a arsurii către peretele abdominal adiacent, escarotomia va fi lărgită, iar cele două incizii vor fi unite de o incizie transversală de-a lungul rebordului costal (Fig. 7-1).

Escarotomia la nivelul extremităților. Formarea edemului, la nivelul țesuturilor aflate sub escara inextensibilă a unei arsuri circumferențiale de la nivelul unei extremități, poate produce compromitere vasculară importantă care, dacă nu este recunoscută și tratată, va duce la deficite neurologice și vasculare severe permanente. Toate inelele, ceasurile și alte bijuterii trebuie îndepărtate de la nivelul membrelor lezate pentru a evita ischemia distală produsă de compresiunea vasculară. Culoarea pielii, sensibilitatea, reumplerea capilară și pulsul periferic trebuie evaluate orar, la oricare extremitate afectată de o arsură circumferențială. Apariția oricăruia dintre următoarele semne sau simptome poate indica perfuzia deficitară a extremității distale: cianoza, durerea profundă, parestezиile progresive (pierderea sensibilității), scăderea progresivă sau absența pulsului, senzația de extremități reci. Examenul Doppler reprezintă o explorare sigură pentru evaluarea fluxului sangvin arterial și pentru evaluarea necesității unei escarotomii, precum și pentru evaluarea circulației periferice după escarotomie.

Monitorizarea directă a presiunii din compartimentul muscular furnizează dovezi obiective privind caracterul adecvat sau inadecvat al circulației periferice. Ea este utilă nu numai pentru evaluarea necesității, ci și pentru aprecierea corectitudinii escarotomiei și/sau fasciotomiei. Un ac de 18 gauge atașat traductorului dispozitivului folosit pentru monitorizarea tensiunii arteriale este inserat în compartiment; presiunea este măsurată pe monitor. La pacienții arși, limita presiunii pentru efectuarea escarotomiei sau fasciotomiei este de 30 mm Hg. Deși ridicarea și manipularea extremității pot determina deviații minore ale presiunii, escarotomia este necesară la 30 mm Hg sau mai mult.

Atât escarotomiile cât și fasciotomiile pot fi făcute la patul bolnavului, cu ajutorul unui câmp steril și al unui bisturiu. Anestezia locală nu este necesară, pentru că escarele arsurilor de gradul III sunt insensibile; doze mici de anestezice intravenoase pot fi utilizate pentru controlul anxietății. Incizia, care trebuie să evite nervii, vasele mari și tendoanele, trebuie să fie făcută pe linia mediană a feței mediale sau laterale a extremității și, pentru a permite o separare adecvată a marginilor inciziilor în vederea decomprimării, ar trebui extinsă prin escară până la țesutul celular subcutanat. Incizia trebuie extinsă în întreaga grosime a arsurii compresive de gradul III și trebuie să traverseze articulațiile implicate (vezi Fig.7-1).

Când la nivelul unei extremități o singură escarotomie nu este suficientă pentru a asigura o perfuzie distală adecvată, se va practica o a doua, în zona contralaterală. Escarotomia la nivelul degetelor este rareori necesară și va fi realizată numai după consultarea medicului din centrul de tratament al arsurilor, care va prelua pacientul.

Escarotomia și/sau fasciotomia sunt rareori necesare în cursul primelor șase ore postarsură și vor fi efectuate numai sub îndrumarea unui chirurg experimentat. Pentru că pacienții arși prezintă riscul de a dezvolta sindrom de compartiment primele 72 h postarsură, toate extremitățile afectate vor fi reevaluate continuu în vederea depistării creșterilor periculoase ale presiunii intracompartimentale, ulterioare decompresiunii inițiale.

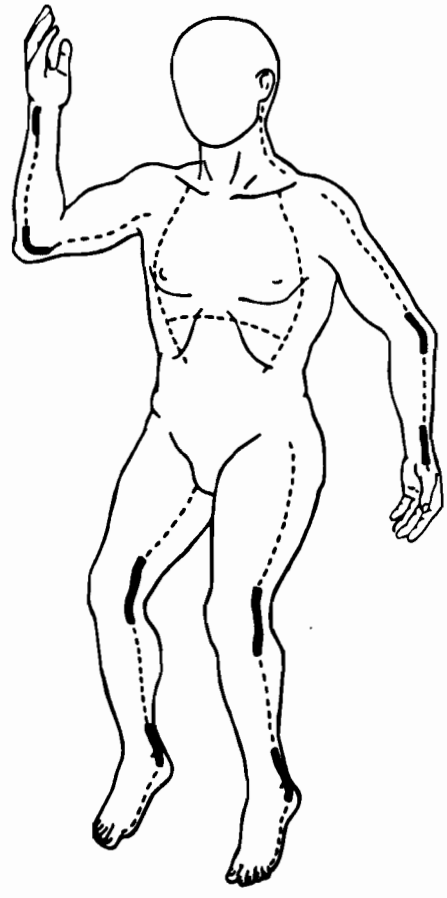


Fig. 7-1. Localizarea inciziilor pentru escarotomie. Aceste incizii sunt făcute pe liniile mediane ale fețelor medială și laterală ale extremităților. Pielea este aderentă în special de-a lungul marilor articulații, iar decompresiunea la aceste niveluri trebuie să fie completă. Escarotomiile la nivelul toracelui și regiunii cervicale sunt rareori necesare.

SEVERITATEA ARSURII

Severitatea unei arsuri este dependentă de mărimea și profunzimea acesteia și de segmentul anatomic afectat. Arsurile sunt singurele traumatisme care pot fi cuantificate. Mărimea totală a arsurii, exprimată ca o proporție din suprafața corporală totală, reprezintă singurul și cel mai important factor în predictibilitatea mortalității determinate de arsuri, necesității îngrijirilor specializate, tipului și frecvenței complicațiilor. Planul terapeutic, inclusiv reechilibrarea inițială și necesitățile nutriționale ulterioare, este legat direct de mărimea arsurii.

Mărimea arsurii. O idee generală asupra mărimii arsurii poate fi obținută folosind „regula lui 9". Fiecare membru superior reprezintă 9% din suprafața corporală totală, fiecare membru inferior reprezintă 18%, trunchiul anterior și posterior reprezintă fiecare câte 18%, capul și gâtul însumează 9%, iar perineul reprezintă 1%. Deși „regula lui 9" prezintă

o acuratețe rezonabilă în cazul adulților, s-au realizat scheme mai precise. Cele mai multe camere de urgență au în dotare o diagramă asemănătoare cu cea din figura 7-2. Suprafața arsurii poate fi desenată pe o hartă a corpului și, teoretic, se poate face un calcul precis al mărimii arsurii utilizând suprafața corporală totală estimată.

Copiii sub 4 ani au capul mai mare și coapsele mai mici ca proporție corporală față de adulți. La copiii mici capul reprezintă aproape 20% din suprafața corporală totală; până la adolescență, proporțiile corporale la copii nu se potrivesc în totalitate cu cele de la adulți. Chiar și atunci când se folosesc diagrame precise, variațiile în exprimarea suprafeței arse, datorate observatorilor diferiți, pot să ajungă până la ± 20%. Experiența personală a clinicianului pare a fi cel mai bun indicator al acurateței estimării, contând chiar mai mult decât nivelul pregătirii profesionale. Pentru a crește acuratețea în estimarea mărimii arsurii, în special când arsurile sunt dispersate în zone diferite ale corpului, clinicianul va calcula pe o diagramă separată suprafața zonei neafectate. Dacă prin însumarea zonelor normale cu cele arse nu rezultă 100, acesta va face o nouă diagramă.

Pentru arsurile mici se poate face o evaluare corectă a mărimii arsurii folosind mâna pacientului, care reprezintă aproximativ 2,5% din suprafața corporală totală (vezi Fig. 7-2). Fața dorsală a mâinii, inclusiv degetele însumează 1%, fața palmară, inclusiv degetele însumează 1%, iar suprafața verticală 0,5%.

Profunzimea arsurii. Împreună cu mărimea arsurii și cu vârsta pacientului, profunzimea arsurii este un factor principal în determinarea mortalității. Profunzimea arsurii este, de asemenea, un factor determinant al esteticii pacientului și al sechelelor funcționale pe termen lung.

Arsurile care nu cuprind tot dermul lasă pe loc anexe ale pielii acoperite de epiteliu: glande sudoripare, foliculi piloși cu glande sebacee atașate. Când țesutul dermic mort este îndepărtat, celulele epiteliale de la suprafața fiecărei anexe se multiplică extinzându-se pentru a întâlni celule similare originare la nivelul anexelor învecinate formând un epiderm nou și fragil, deasupra unui pat dermic subțiat și granulat. Anexele pielii sunt situate la profunzimi diferite, iar arsurile mai profunde afectează mai multe anexe, astfel încât numărul celor rămase pentru a contribui la vindecare este mai mic, iar timpul necesar vindecării este mai mare. Cu cât rămâne mai puțin derm cu atât timpul necesar vindecării este mai lung, răspunsul inflamator mai pronunțat, iar cicatrizarea mai defectuoasă.

Când conduita terapeutică nonintervențională este regula, așa cum se întâmplă în multe țări în curs de dezvoltare, o evaluare corectă a profunzimii arsurii este de mai mică importanță, cu excepția predictibilității morții. Pe de altă parte, în cazul

Estimarea suprafeței arse și diagrama suprafeței în funcție de vârstă

Evaluare inițială
Cauza arsurii _____
Data producerii arsurii _____
Ora producerii _____
Vârstă _____
Sex _____
Greutate _____
Data internării _____
Semnătură _____
Data _____

Diagrama arsurii

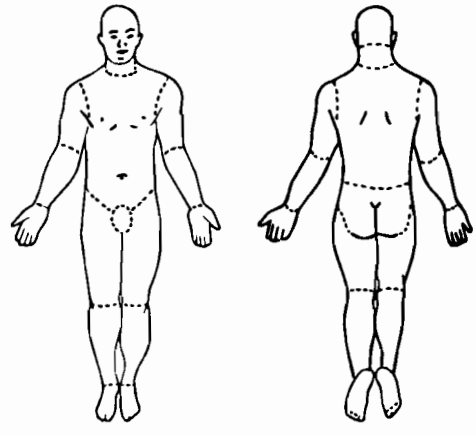


Fig. 7- 2. Diagrama pentru documentarea extinderii și profunzimii arsurii. Conceptul cel mai important în folosirea acestor diagrame este reprezentat de modificarea proporțiilor suprafețelor segmentelor corporale pe măsura înaintării în vârstă. Pentru completarea diagramelor, datele clinice cu cea mai mare acuratețe se obțin imediat după debridarea inițială a plăgii.

Regiunea	Vârsta 1an	1-4 ani	5-9 ani	10-14 ani	15 ani	Adult	2°	3°	Total	Zone donatoare
Cap	19	17	13	11	9	7				
Gât	2	2	2	2	2	2				
Trunchi ant.	13	13	13	13	13	13				
Trunchi post.	13	13	13	13	13	13				
Fesa dr.	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5				
Fesa stg.	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5				
Organe genitale	1	1	1	1	1	1				
Braț dr.	4	4	4	4	4	4				
Braț stg.	4	4	4	4	4	4				
Antebraț dr.	3	3	3	3	3	3				
Antebraț stg.	3	3	3	3	3	3				
Mâna dr.	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5				
Mâna stg.	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5				
Coapsa dr.	5,5	6,5	8	8.5	9	9,5				
Coapsa stg.	5,5	6,5	8	8,5	9	9,5				
Gamba dr.	5	5	5.5	6	6,5	7				
Gamba stg.	5	5	5,5	6	6,5	7				
Picior dr.	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5				
Picior stg.	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5				
					Total					

tratamentului chirurgical agresiv, o estimare corectă a profunzimii arsurii este crucială. Arsurile care se vindecă în primele trei săptămâni nu prezintă în mod obișnuit cicatrici hipertrofice sau impotență funcțională, dar modificările pigmentare pe termen lung sunt frecvente. Arsurile care se vindecă în mai mult de trei săptămâni determină frecvent cicatrici hipertrofice inestetice și impotență funcțională; timp de mai multe săptămâni sau luni stratul epitelial de acoperire rămâne subțire, fragil. Conduita corectă pentru pacienții cu arsuri mici și moderate implică excizia-grefarea precoce a arsurilor care nu se vindecă în trei săptămâni. Provocarea constă în a decide care arsuri se vor vindeca în trei săptămâni; pentru acestea se aplică cel mai bine tratament local zilnic. Celelalte arsuri se vor trata chirurgical.

Pentru a determina profunzimea arsurii trebuie cunoscută structura pielii. Epidermul „viu" este reprezentat de un strat intens activ de celule epiteliale, situat sub straturi de celule moarte, keratinizate, și deasupra cadrului structural activ al pielii, dermul. Grosimea pielii variază în funcție de vârstă, sex și de zona anatomică. Grosimea epidermului „viu" este relativ constantă, dar stratul celulelor epidermice keratinizate (moarte sau cornoase) poate ajunge la grosimea de 0,5 cm la nivelul palmelor sau al feței plantare a picioarelor. Grosimea dermului variază de la mai puțin de 1 mm la nivelul pleoapelor și organelor genitale la mai mult de 5 mm la nivelul trunchiului posterior. Grosimea pielii, raportată fiecărei zone anatomice, este similară la copii și la adulți, dar grosimea pielii copiilor mici, în fiecare zonă anatomică, poate fi mai mică cu mai mult de jumătate față de cea de la adulți. Pielea ajunge la grosimea de la adult la pubertate. Similar, la adulții peste 50 de ani începe atrofia dermică; în toate zonele anatomice pielea este mai subțire la pacienții vârstnici.

Profunzimea arsurii este dependentă de temperatura sursei care a produs arsura, de grosimea pielii, durata contactului și de capacitatea pielii de a disipa căldura (fluxul sanguin). O arsură produsă prin contact cu un lichid fierbinte va fi mai profundă la un copil sau la un vârstnic decât o arsură identică produsă la un adult tânăr. Un diabetic cu sensibilitate afectată sau o persoană aflată în stare de ebrietate, care are senzoriul modificat, poate suferi o arsură pe toată grosimea dacă se întinde pe o saltea electrică (chiar la o temperatură mai mică de 41°C(106°F)) pe parcursul unei nopți, datorită contactului prelungit cu salteaua și presiunii exercitate de greutatea corporală care reduce fluxul sanguin cutanat și împiedică disiparea căldurii.

Arsurile se clasifică în ordinea crescătoare a profunzimii în: gradul I, gradul II (arsuri dermice superficiale și arsuri dermice profunde), gradul III (pe toată grosimea) și gradul IV. Pentru că cele mai multe arsuri profunde sunt îndepărtate chirurgical și grefate, o caracterizare foarte precisă nu este necesară pentru arsurile care nu amenință viața. O clasificare mai pertinentă ar putea fi: „arsuri superficiale" și „arsuri profunde". Totuși, distincția dintre arsurile profunde, care se tratează cel mai bine prin excizie precoce și grefare, și arsurile superficiale, care se vindecă spontan, nu este întotdeauna clară, multe arsuri prezentând caracteristici clinice mixte, care fac dificilă o clasificare precisă.

Arsurile superficiale. ***Arsurile de gradul I.*** Arsurile de gradul I implică numai epidermul. Ele nu produc vezicule, dar devin eritematoase prin vasodilatație dermică, și sunt destul de dureroase. După 2-3 zile, eritemul și edemul descresc. După a patra zi, epiteliul afectat se descuamează, determinând fenomenul „de cojire", care apare frecvent după arsurile solare.

Arsurile dermice superficiale (gradul II). Arsurile dermice superficiale includ straturile superioare ale dermului și au caracteristică formarea veziculelor cu colecție lichidiană la interfața epiderm-derm. Veziculele pot lipsi timp de câteva ore după injurie, iar arsurile care inițial par a fi de gradul I vor fi diagnosticate ca arsuri dermice superficiale după 12-24 ore. Când veziculele sunt îndepărtate, plaga este roz și umedă, iar curenții de aer care trec pe deasupra determină durere. Plaga este hipersensibilă și arsura se albește la presiune. Dacă este prevenită infecția, arsurile dermice superficiale se vindecă spontan în mai puțin de 3 săptămâni, fără apariția impotenței funcționale. Ele determină rareori cicatrici hipertrofice, dar la indivizii cu ten hiperpigmentat culoarea cicatricei diferă întotdeauna de cea a pielii normale înconjurătoare.

Arsurile profunde. ***Arsurile dermice profunde (Gradul II).*** Arsurile dermice profunde cuprind stratul reticular al dermului. De asemenea, ele determină apariția veziculelor, dar imediat după injurie suprafața plăgii apare ca un amestec de pete roz și albe, determinate de aprovizionarea inegală cu sânge a dermului (ariile albe au flux sanguin scăzut sau absent; ariile roz au flux sanguin ceva mai crescut). Pacientul se plânge mai mult de disconfort decât de durere. Când se aplică o presiune pe arsură, reumplerea capilară apare încet sau poate fi absentă. Plaga este adesea mai puțin sensibilă la înțepături decât pielea normală înconjurătoare. Din a doua zi, plaga se poate albi și este destul de uscată. Dacă se previne infecția, aceste arsuri se vindecă în 3-9 săptămâni, dar invariabil cu formarea unor cicatrici remarcabile. Dacă exercițiile fizice active nu sunt continuate de-a lungul întregului proces de vindecare, mobilitatea articulațiilor poate fi afectată; cicatricile hipertrofice, în special la indivizii hiperpigmentați și la copii, sunt frecvente.

Arsurile pe toată grosimea (Gradul III). Arsurile pe toată grosimea implică toate straturile dermului și se pot vindeca numai prin retractarea plăgii, epitelizare din marginile plăgii sau grefare de piele. Arsurile pe toată grosimea pot fi de culoare albă, roșu-vișinie sau neagră și pot avea sau nu vezicule profunde. Arsurile pe toată grosimea sunt descrise ca fiind indurate, ferme, subdenivelate față de pielea normală înconjurătoare și insensibile la atingere ușoară sau înțepare. În ceea ce privește profunzimea, diferența între o arsură dermică profundă și o arsură pe toată grosimea poate fi mai mică de 1 mm. Simptomatologia unei arsuri pe toată grosimea poate semăna cu cea a unei arsuri dermice profunde. Ca și acestea, ele pot avea un aspect marmorat. Rareori se decolorează la digitopresiune și pot avea un aspect uscat, albicios. În unele cazuri, arsura are un aspect translucid, cu vase trombozate, vizibile în profunzime. Unele arsuri pe toată grosimea, în special cele produse prin imersie în lichide fierbinți, au un aspect roșiatic și pot fi confundate cu arsurile dermice superficiale. Ele pot fi diagnosticate prin faptul că nu se albesc la digitopresiune. Arsurile pe toată grosimea dezvoltă o escară caracteristică: derm structural intact, dar mort sau denaturat care, după câteva zile sau săptămâni, se desprinde de țesutul viabil subiacent.

Arsurile de gradul IV. Arsurile de gradul IV implică nu numai straturile pielii, ci și țesutul adipos subcutanat și structurile mai profunde. Aceste arsuri au aproape întotdeauna un aspect carbonizat și, frecvent, numai cauza arsurii aduce indicii despre amploarea distrugerii țesuturilor subiacente. Arsurile electrice, arsurile produse prin contact, unele arsuri produse prin imersie și cele produse la pacienții inconștienți pot fi de gradul IV.

Evaluarea profunzimii arsurii. Tehnica standard pentru determinarea profunzimii arsurii a fost observarea clinică a plăgii. Ca profunzime, diferența între o arsură care se vindecă în trei săptămâni, o arsură dermică profundă, care se vindecă numai după multe săptămâni, și o arsură pe toată grosimea, care nu se vindecă deloc, poate fi de numai câteva zecimi de milimetru. În primele zile arsura este un proces activ; o arsură care pare superficială în prima zi se poate dovedi a fi mult mai profundă după ziua a treia. Mai mult, tipul de îngrijire topică poate determina modificări dramatice ale aspectului arsurii. Din aceste considerente, și datorită importanței crescute a evaluării profunzimii arsurii în vederea planificării tratamentului definitiv, există un interes considerabil în ceea ce privește dezvoltarea tehnologiilor care să ajute la evaluarea profunzimii arsurii mai precis decât observația clinică.

Acuratețea aprecierii vindecării în trei săptămâni a unei arsuri intermediare, de către un chirurg experimentat, este de 50%. Pentru astfel de arsuri greu de clasificat, se obțin rezultate mai bune prin excizie și grefare precoce decât prin tratament conservator.

Alte tehnici implică: (1) capacitatea de a detecta celulele moarte sau colagenul denaturat (prin biopsie, ecografie, colorații vitale), (2) evaluarea modificărilor fluxului sanguin (cu fluoresceină, LASER-Doppler, analize termografice), (3) analizarea culorii plăgii (prin metode spectrofotometrice), evaluarea modificărilor fizice, ca de exemplu edemul, prin tehnici de rezonanță magnetică nucleară (RMN).

Biopsia. Biopsia și examenul histopatologic reprezintă tehnica cu acuratețea cea mai mare în determinarea profunzimii arsurii, dar biopsiile sunt scumpe, lasă cicatrici permanente la nivelul plăgilor care nu vor fi excizate și necesită un anatomopatolog experimentat, care să poată diferenția colagenul și celulele denaturate de cele normale. În plus, profunzimea arsurii se modifică în primele 48 h, iar Jackson a arătat că sunt necesare 7 zile pentru a obține rezultatele definitive ale biopsiei. Oricând s-ar face biopsia, sunt necesare încă o zi sau două pentru a obține secțiuni permanente, și nu există garanție că specimenele din ariile adiacente biopsiei au aceeași profunzime cu specimenele biopsiate. Din aceste motive, biopsiile sunt rar utilizate în practica clinică și, din cunoștințele autorilor, nici un studiu nu a demonstrat o corelație între rezultatele biopsiei și vindecarea în decurs de trei săptămâni.

Colorațiile vitale. Teoretic, o colorație vitală aplicată direct pe plaga arsă ar fi folositoare pentru detectarea țesutului mort și aprecierea profunzimii corespunzătoare a exciziei chirurgicale. Davies, în 1980, a descris caracteristicile importante ale unei astfel de colorații. Colorantul ideal va marca numai țesutul mort, nu se va îndepărta în timpul tratamentului, nu va fi toxic, va produce o demarcare netă între țesutul viu și cel mort, va penetra toate țesuturile moarte și va fi compatibil cu tratamentele topice folosite obișnuit în îngrijirea arsurii. Pe șobolani au fost evaluate albastru de metilen, albastru de toluidină, albastru tripan, albastru Evans și albastru sulfan. Albastru de metilen, care este metabolizat până la un compus incolor de către celulele vii, a fost selectat pentru teste preliminare la pacienți. Când acesta este amestecat cu sulfadiazină argentică și aplicat topic în primele 48 de ore, rămâne o pată de culoare albastră care nu dispare nici după spălare energică. Excizia a fost prelungită până la derm, care nu s-a colorat. Autorii au raportat rezultate încurajatoare în cursul acestor studii preliminare. În orice caz, folosirea curentă a acestei tehnici în centrele noastre pentru arși nu produce o demarcare netă satisfăcătoare pentru ghidarea exciziei.

Fluorometria cu fluoresceină. Fluoresceina injectată sistemic este transportată prin circulația patentă și devine fluorescentă în lumina ultravioletă. Ea a fost larg utilizată pentru determinarea viabilității lambourilor de piele, a intestinului și chiar a unei întregi extremități. Folosirea fluoresceinei pentru a determina profunzimea arsurii a fost raportată prima oară în 1943, dar această tehnică nu a fost utilizată până când nu s-a dezvoltat un aparat mai precis – fluorometrul de perfuzie cu fibre optice – care poate măsura intensitatea fluorescenței. Gatti a studiat 63 de pacienți arși cu ajutorul fluorometrului, după administrarea intravenoasă de fluoresceină sodică. Cinetica fluoresceinei a fost monitorizată timp de o oră, în primele 48 de ore și apoi din nou în intervalul ziua a 3-a ziua a 6-a postarsură, și comparată cu cinetica de la nivelul pielii normale adiacente. Profunzimea arsurii a fost confirmată prin biopsie și prin caracteristicile vindecării. Analizele fluorometrice în timpul perioadelor de studiu au arătat o diferențiere netă între arsurile parțiale și cele pe toată grosimea. Arsurile parțiale au prezentat în mod obișniut fluorescență în 10 minute; arsurile pe toată grosimea nu au prezentat fluorescență. În 1982, când a fost prezentată această tehnică, majoritatea chirurgilor excizau doar arsurile pe toată grosimea, lăsând arsurile parțiale să se vindece singure, și, de aceea, a reprezentat un avantaj în diferențierea arsurilor parțiale de cele pe toată grosimea.

Rezultatele studiului Gatti au fost confirmate în 1984. Un studiu din 1986, a lui Block, folosind o tehnică similară, nu a putut confirma diferențele semnificative dintre arsurile parțiale și cele toată grosimea, deoarece deviațiile standard, la ambele categorii, au fost prea mari pentru a putea face diferența între grupuri, metoda nefiind predictivă, singură, în orice tip de arsură. Experiența noastră cu fluoresceină indică faptul că fluorometria confirmă diagnosticul clinic în arsurile foarte profunde sau foarte superficiale, dar nu poate diferenția arsurile dermice intermediare de arsurile profunde.

Examenul LASER-Doppler. Examenul LASER-Doppler a fost folosit încă din 1975 pentru monitorizarea circulației cutanate. Lumina produsă de un laser heliu-neon este transportată de un cablu optic până la piele, unde interacționează cu structurile fixe și cu elementele figurate sangvine mobile dintr-un eșantion de aproximativ 1 mm. Se modifică frecvența luminii reflectate de elementele mobile, folosind principiul Doppler, în timp ce lumina reflectată de structurile fixe rămâne la frecvența originală. Ambele tipuri de unde luminoase sunt transformate într-un semnal electric, și se pot face estimări matematice ale fluxului sanguin, comparând zonele normale cu cele studiate. Această tehnică este ușor de folosit, neinvazivă (deși sonda trebuie ținută pe piele), iar rezultatele sunt imediate.

Grupul de studiu Sørensen, din Danemarca, a raportat primul folosirea examenului LASER-Doppler într-o secție de arși. Studiile inițiale, efectuate în centrul nostru, au arătat o corelare excelentă cu arsurile pe toată grosimea (nu există flux) și cu arsurile superficiale (flux normal sau crescut), dar și variații individuale considerabile, în cazul arsurilor comparabile, și variații în funcție de momentul examinării, pe aceeași suprafață la același pacient cu arsuri dermice moderate și profunde. Interpretarea rezultatelor a variat în special cu: (1) temperatura (imediat după baie, cameră încălzită etc.), (2) gradul de anxietate a pacientului (răspuns catecolaminic) și (3) ridicarea extremității

(ex. fluxul sanguin cutanat se reduce considerabil când mâinile sunt ridicate).

În studiile ulterioare, s-a monitorizat circulația cutanată, la oameni și la șobolani cu arsuri, pentru a vedea dacă măsurarea variațiilor fluxului sanguin cutanat ar putea ajuta la evaluarea arsurilor cu grad indefinit, care nu sunt în mod evident nici superficiale nici profunde. Examenul LASER-Doppler a fost utilizat pentru studierea perfuziei cutanate, timp de cel puțin 72h, la pacienții cu arsuri superficiale pe mai puțin de 15% suprafață corporală totală și la șobolani cu arsuri experimentale de același ordin de mărime. Plăgile care s-au vindecat fără grefare în decurs de trei săptămâni au prezentat niveluri ridicate ale perfuziei, care au continuat să crească după 72 de ore. Leziunile care, în final, necesită grefare, au demonstrat niveluri scăzute ale perfuziei, care nu tind să crească. Concluzia a fost că în cazul arsurilor vindecabile fluxul sanguin crește, iar în cazul celorlalte se menține scăzut. Astfel, pentru pacienții urmăriți câteva zile, această metodă are calitatea de a decide, după ziua a treia, care pacienți vor beneficia de excizie și grefare.

Rezultatele măsurătorilor seriate ale fluxului sanguin la pacienții arși s-au îmbunătățit pe măsură ce echipamentele s-au perfecționat. Analiza multiplilor parametri evaluați în cursul măsurătorilor a crescut la 80-90% acuratețea în prezicerea vindecării în trei săptămâni.

Termografia. Diminuarea fluxului sanguin la nivelul arsurilor dermice profunde și al arsurilor pe toată grosimea le face mai reci la atingere, semn confirmat și de Hackett, în 1974, prin termografie. Primele studii, efectuate de Mason, în 1981, pe un lot de 30 de pacienți cu arsuri dermice profunde, folosind termografia ca metodă predictivă a nevoii de excizare și grefare, a sugerat că termografia ar putea avea o sensibilitate mai mare decât evaluarea clinică. Ca și în cazul examenului LASER-Doppler, rezultatele termografiei sunt puternic dependente de temperatura camerei și a pacientului, de gradul de anxietate și stres, de suprafața examinată și de efectul de răcire produs prin evaporarea apei care se pierde prin plagă. În ciuda acestor inconveniente, Cole, în 1990, a comparat termografia cu evaluarea clinică, la un număr de 32 de pacienți cu arsuri ale mâinii. Arsurile superficiale și cele dermice parțiale au fost tratate conservator, cu excizie și grefare numai în cazul în care nu s-au vindecat spontan în 2-3 săptămâni de la injurie. Grupul care a suportat intervenții chirurgicale tardive și grupul vindecat au fost analizate retrospectiv, pentru a determina valoarea predictivă a evaluării clinice inițiale și a termografiei. Arsurile pe toată grosimea au fost excizate și grefate în primele 5 zile, și nu au fost incluse în studiu. Evaluarea termografică inițială a pronosticat corect rezultatele (dacă se vindecă cu sau fără excizie și grefare) în 33 din cele 36 de cazuri. Aceste rezultate au fost extrem de semnificative, în timp ce evaluarea clinică inițială a profunzimii arsurii nu a arătat nici o legătură semnificativă cu timpul necesar vindecării.

Ultrasunetele. Moserova, în 1982, folosind un dispozitiv industrial cu ultrasunete, a putut să diferențieze pielea de porc normală de cea opărită timp de 5 s și 15 s. Studiul inițial s-a dezvoltat pe măsură ce tehnologia a evoluat. Cantrell a putut diferența, în pielea de porc, colagenul normal de cel denaturat. O problemă a acestei tehnici o reprezintă faptul că fibrele de colagen se denaturează la aproximativ 65°C (149°F), în timp ce celulele epidermice, din care arsura trebuie să se vindece, mor la aproximativ 47°C (117°F), astfel încât profunzimea arsurii poate fi subapreciată. Perfecționarea continuă a echipamentelor, i-a permis lui Brink să demonstreze, la porci, o corelare semnificativă între profunzimea arsurii, determinată ultrasonografic, și examenul histopatologic. Watchel a arătat, la cinci pacienți arși, că, prin comparație cu evaluarea clinică și cu rezultatele histopatologice ale specimenelor biopsiate, tehnicile ultrasonografice nu aduc o îmbunătățire semnificativă a evaluării profunzimii arsurii. Tehnologia în domeniu s-a îmbunătățit considerabil, astfel încât ultrasonografia rămâne totuși o tehnică de viitor.

Rezonanța magnetică nucleară. Arsurile pe toată grosimea prezintă o resorbție mai lentă a edemului plăgii decât arsurile parțiale. Parametrii RMN cu emisie de pozitroni se corelează cu conținutul în apă al țesutului, iar Koruda a testat dacă aceasta ar putea diferența arsurile pe toată grosimea de cele parțiale. Precoce după arsură, RMN scoate în evidență, la șobolani, conținutul mai ridicat în apă la nivelul arsurilor pe toată grosimea și al celor parțiale comparativ cu pielea normală înconjurătoare. După 48 de ore, conținutul în apă al arsurilor parțiale a revenit la valori normale, în timp ce arsurile pe toată grosimea au rămas edematoase. Aplicarea clinică a acestei tehnici nu este folositoare, pentru că utilizarea ei în experimente a necesitat excizarea pielii șobolanilor. În arsurile parțiale și cele pe toată grosimea, produse prin contact cu lichide fierbinți, reducerea raportului PCr/Pi s-a corelat cu profunzimea arsurii, și, s-a îmbunătățit în timp. Perfecționările viitoare ale tehnologiei ar putea face posibilă folosirea metodei în situații clinice.

Spectrofotometria. Pielea este relativ transparentă pentru razele infraroșii cu lungime de undă scurtă, iar hemoglobina redusă absoarbe mai multă lumină decât oxihemoglobina. Anselmo și Zawacki, în 1973, au concluzionat că vasele trombozate de la nivelul arsurilor pe toată grosimea vor deveni vizibile în lumina infraroșie și ar putea fi deosebite de vasele permeabile de la nivelul arsurilor parțiale. Analiza computerizată a fotografiilor făcute cu filtre pentru lumina roșie, verde și infraroșie a generat, bazându-se pe raporturile verde/infraroșu, roșu/infraroșu și roșu/verde, imagini punct cu punct ale întregii suprafețe, cu diferențiere clară a arsurilor superficiale, dermice profunde și pe toată grosimea. Tehnica este foarte scumpă, consumatoare de timp și lentă în luarea deciziei clinice. Heimbach și Afromowitz au inventat un dispozitiv electronic portabil, neinvaziv (plaga nu este atinsă), care poate măsura instantaneu caracteristicile spectrale ale luminii roșii, verzi sau infraroșii reflectate de arsură. Dispozitivul a prezentat o acuratețe de 100% în diferențierea arsurilor superficiale de cele pe toată grosimea. Pentru leziunile intermediare, folosind limita de vindecare de trei săptămâni, valoarea metodei a fost comparată cu cea a evaluării clinice de către doi chirurgi experimentați. În aproximativ 1/3 din cazuri, chirurgii nu au putut să facă o predicție. Când chirurgii au putut să facă o predicție, ei au greșit în aproximativ 25% din cazuri. Spectrofotometria a avut o acurateță semnificativ mai mare decât evaluarea clinică în cazul arsurilor prognosticate a nu se vindeca; în cazul arsurilor cu grad nedefinit s-a obținut o acurateță de 79%. Aceste studii subliniază caracterul dinamic al arsurilor, pentru că spectrofotometria arată clar modificările zilnice din primele 3-4 zile, acuratețea ei maximă fiind în ziua a treia.

RĂSPUNSUL FIZIOPATOLOGIC LA ARSURĂ

Pacienții arși, cu sau fără leziuni inhalatorii, manifestă în mod obișnuit un proces inflamator care implică întregul organism; termenul de sindrom de răspuns inflamator sistemic (SIRS) a fost introdus pentru a rezuma această stare. Cea mai frecventă cauză de SIRS este reprezentată de infecția

arsului. SIRS cu infecție sau bacteriemie, este un factor major în determinarea morbidității și a mortalității pacienților cu leziuni termice. Modificările fiziopatologice ale metabolismului, ale aparatului cardiovascular și gastrointestinal și ale coagulării apar datorită hipermetabolismului, permeabilității crescute celulare, endoteliale și epiteliale, modificărilor hemodinamice tipice și microtrombozelor extinse. Modificările circulatorii ale SIRS dispar în cea mai mare parte în decursul primelor 24 de ore, dar pacientul rămâne într-o stare hipermetabolică până când se produce acoperirea plăgii.

Șocul termic

Șocul termic reprezintă un proces complex ce include disfuncții cardiovasculare și microcirculatorii, greu de compensat numai prin reechilibrare volemică. Șocul hipovolemic și leziunile tisulare determină formarea și eliberarea de mediatori locali și sistemici, care produc o creștere a permeabilității vasculare și a presiunii hidrostatice la nivelul microcirculației. Majoritatea mediatorilor cresc permeabilitatea vasculară prin alterarea integrității membranei venulelor. Faza precoce a edemului arsului, care durează de la câteva minute până la 1 oră, este atribuită unor mediatori ca histamina, bradikinina, aminele vasoactive, produși ai activării plachetare, ai cascadei complementului, prostaglandine și leucotriene. Aminele vasoactive pot acționa și direct, prin creșterea fluxului sanguin la nivelul microcirculației, accentuând edemul.

Histamina este probabil responsabilă de faza precoce a permeabilității capilare crescute după producerea arsurii, pentru că ea este eliberată în cantități mari din mastocitele pielii arse, imediat după injurie. Histamina crește pierderea de fluide și de proteine din sistemul microvascular; efectul său major este pe venule, la care creșterea spațiilor intercelulare este caracteristică. Histamina serică atinge un maxim în primele ore postinjurie, ceea ce sugerează faptul că ea este implicată doar în creșterea foarte precoce a permeabilității.

Serotonina este eliberată imediat după agregarea plachetară postarsură și acționează direct, crescând rezistența vasculară pulmonară și, indirect, amplificând efectele vasoconstrictoare ale norepinefrinei, histaminei, angiotensinei II și prostaglandinei.

Prostaglandinele, produși vasoactivi ai metabolismului acidului arahidonic, sunt eliberate la nivelul arsurii și contribuie la formarea edemului de la nivelul arsurii. Aceste substanțe nu perturbă direct permeabilitatea vasculară, dar nivelurile crescute de prostaglandine vasodilatatorii, cum sunt PGE_2 și prostaciclina, PGI_2, determină vasodilatație arterială la nivelul țesutului ars, crescând fluxul sangvin și presiunea hidrostatică la nivelul microcirculației lezate, accentuând edemul. Concentrații mari de PGI_2 și de tromboxan A_2, care este vasoconstrictor, s-au găsit la nivelul țesutului ars, fluidului din vezicule, limfei și secreției din plagă.

Activarea cascadei proteolitice, inclusiv a sistemelor coagulării, ale fibrinolizei, ale kininelor și ale complementului, apare imediat după producerea arsurii. Kininele, în special bradikinina, cresc permeabilitatea vasculară în special la nivelul venulelor. Suplimentar pierderii integrității capilare, injuria termică determină modificări la nivel celular. Baxter a demonstrat o scădere generalizată a potențialului de membrană, atât la nivelul celulelor lezate nontermic, cât și al celor lezate termic. Factorul activator plachetar este eliberat după arsură și determină creșterea permeabilității capilare. Reducerea debitului cardiac după arsură este rezultatul șocului hipovolemic și celular, creșterii rezistenței vasculare sistemice, determinată de stimularea simpatică, și hipovolemiei care determină eliberare de catecolamine, vasopresină, angiotensină II și neuropeptid Y. Dacă reechilibrarea este eficientă, debitul cardiac se normalizează după 18-24 de ore, și crește, în timpul fazei de vindecare a plăgii, la valori mai mari decât cele normale.

Răspunsul metabolic la agresiunea termică

Hipermetabolismul. Metabolismul bazal poate crește după arsură cu până la 100% peste valorile calculate din tabelele standard pentru înălțime, vârstă, sex și greutate. Unele controverse în ceea ce privește geneza acestui fenomen persistă, dar pierderea crescută de căldură de la nivelul arsurii și stimularea β-adrenergică crescută reprezintă probabil factorii primari. Pierderea de căldură prin radiație este crescută la nivelul arsurii datorită fluxului sangvin crescut. Măsurarea metabolismului bazal (consumul de energie în repaus) este utilă pentru evaluarea statusului nutrițional. În medie, metabolismul bazal al pacientului ars reprezintă 1,3 din metabolismul bazal calculat pe baza ecuației Harrison-Benedict. Metabolismul glucozei este crescut la majoritatea pacienților cu stări critice, dar studiile s-au concentrat în special asupra pacienților arși, datorită stabilității relative, care permite reproducerea condițiilor experimentale. Gluconeogeneza, în special din alanină, și glicogenoliza sunt crescute. Proteinele sunt eliminate predominant prin urină, sub formă de uree, contribuind la depleția progresivă a depozitelor proteice ale organismului. Proteoliza este crescută la pacienții arși, comparativ cu indivizii normali, care sunt alimentați cu aceleași cantități de proteine și calorii. Aceasta determină un eflux crescut de aminoacizi de la nivel muscular, inclusiv aminoacizi care vor lua calea gluconeogenezei. Alanina este eliberată în cantități mari. Intensificarea gluconeogenezei din aminoacizi împiedică reîncorporarea acestora în proteine. La pacienții arși, nivelurile de insulină sunt în mod obișnuit crescute. Rata bazală a producerii glucozei este crescută, în ciuda nivelului normal sau crescut de insulină, fenomen ce poate fi definit ca rezistența hepatică la insulină. Acizii grași sunt eliberați în exces față de necesar. La pacienții arși, peste 70% din acizii grași eliberați nu sunt oxidați, ci, mai degrabă, reesterificați în trigliceride, determinând acumularea de grăsime la nivel hepatic. Acesta este un proces nefast, deoarece utilizarea lipidelor pentru producerea de energie ar diminua dependența de proteoliză.

O serie de studii au intenționat să cerceteze care ar fi tipurile optime de carbohidrați și de lipide folosite în alimentația pacienților arși. Atât xilitolul cât și fructoza au fost propuse ca forme alternative de carbohidrați, iar dintre lipide a fost recomandată o largă varietate, printre care: uleiul de pește, trigliceridele cu lanț mediu și structurile lipidice în care acizi grași cu lanț mediu și lung au fost încorporați în aceeași moleculă de triglicerid. Xilitolul și fructoza necesită consum de energie pentru a fi transformați în glucoză și, apoi, în energie. Xilitolul în cantități mari este hepatotoxic, iar fructoza poate determina acidoză lactică.

Traumatismele majore, arsurile și sepsisul au în comun un catabolism rapid al proteinelor corporale, ca și redistribuirea rezervelor de azot în organism. Epuizarea depozitelor musculare este accentuată în timpul producției hepatice, cu un ritm crescut, a proteinelor de „fază acută". Vindecarea

plăgii necesită sinteză proteică din aminoacizi și o activitate imunologică ridicată, procese care necesită sinteză proteică accelerată. Rația de proteine recomandată pacienților cu agresiuni termice este de peste 1g/kg/zi; pentru pacienții cu funcție renală normală și agresiuni termice rația recomandată este de 2g/kg/zi. A fost studiată importanța aportului de glutamină la pacienții cu stări critice. Dietele obișnuite, orale și enterale, au omis în mare parte glutamina, dar unele efecte benefice au fost descoperite la administrarea ei enterală. Includerea glutaminei în formulele intravenoase determină o îmbunătățire a balanței azotate, care, deși semnificativă statistic, probabil nu este semnificativă biologic datorită magnitudinii insuficiente.

Răspunsul mediat neuroendocrin. La pacienții cu agresiuni termice, catecolaminele par a fi mediatorii endocrini principali ai răspunsului hipermetabolic. Blocarea farmacologică a β receptorilor diminuează intensitatea hipermetabolismului postarsură. Concentrațiile serice de hormoni tiroidieni nu sunt crescute la pacienții cu arsuri mari. Concentrațiile totale de triiodotironină (T_3) și de tiroxină (T_4) sunt reduse, dar spre deosebire de concentrațiile reverse-T_3 crescute, concentrațiile intracelulare sunt aproape normale. La pacienții arși, concentrațiile formelor libere de T_3 și T_4 se prăbușesc în prezența sepsisului.

Agresiunile termice abolesc variațiile diurne normale ale concentrațiilor de glucocorticoizi, dar acești hormoni nu par să influențeze direct activitatea metabolică, ci au numai un rol permisiv în stimularea catecolaminică. Ei sunt responsabilii principali pentru creșterea proteolizei. Concentrațiile de glucagon sunt legate direct de rata metabolică și de concentrațiile de cortizol și pot modula metabolismul bazal prin efecte antiinsulinice.

Răspunsul imun la agresiunea termică

Statusul imun al pacientului are un impact profund asupra supraviețuirii și morbidității. Cea mai mare dificultate în încercarea descifrării răspunsului organismului la injurie este înțelegerea interacțiunii complexe dintre cascada citokinelor, cascada acidului arahidonic și axul neuroendocrin.

Cascada citokinelor. Citokinele au fost considerate inițial a fi reglatori chimici secretați de celulele sistemului imun, iar factorii de creștere au fost priviți ca substanțe chimice provenind din țesutul inflamat și din țesutul de reparație. Diferența dintre factorii de creștere și peptide, hormoni și citokine nu este încă bine stabilită. Mulți dintre acești produși, citokine și factori de creștere, sunt eliberați de la nivelul țesuturilor lezate, exercitând efecte locale și sistemice.

După injurie, sunt produse rapid o serie de citokine, printre care: factorul de necroză tumorală (TNF), interleukina-1 (IL-1) și interleukina-6 (IL-6). Ordinea producerii este similară la arși și/sau la traumatizați. Factorul de necroză tumorală alfa (TNF-α) este decelabil precoce în cursul șocului termic; nivelul maxim de TNF-α de-a lungul evoluției prezintă importanță prognostică. Deoarece efectele fiziologice ale TNF sunt aproape identice cu cele ale endotoxinei, producerea TNF a fost considerată responsabilă de efectele clinice ale endotoxemiei. După eliberarea inițială de IL-1, sinteza ei este semnificativ redusă, timp de câteva zile de la injurie. Prin contrast, există o creștere a producției locale de IL-1 și de IL-6 la locul inflamației, inducând chemotaxie pentru polimorfonuclearele neutrofile.

Interleukina-2 (IL-2) reprezintă o citokină cheie în medierea răspunsului imun mediat celular, iar pacienții cu arsuri extinse au o producție de IL-2 intens supresată, care se corelează cu durata timpului scurs de la injurie. Investigațiile privind producția pulmonară de IL-8 după sindromul de detresă respiratorie sunt convingătoare. Interleukina-6 (IL-6) este o citokină ubiquitară care este produsă de o serie de celule și este detectată în concentrații crescute în sânge sau în țesuturi după perturbări ale homeostaziei, inclusiv în agresiunile termice. Cel mai important rol al ei este inducerea sintezei hepatice a proteinelor de fază acută, care include produși antibacterieni, cum sunt α-glicoproteina, C3 și fibronectina.

Cascada acidului arahidonic. Produsul major al metabolismului acidului arahidonic, după agresiunea termică, este prostaglandina E2 (PGE_2), produsă de macrofage și mediată parțial de endotoxină. PGE_2 își exercită efectul imunosupresor în special prin inhibarea producției limfocitare de IL-2, activarea celulelor T și scăderea IL-6. Metabolizarea acidului arahidonic este un proces complex desfășurat pe cel puțin două căi, una dependentă de canalele de calciu și alta calciu-independentă. În plasma pacienților arși există creșteri masive și ale altor derivați ai acidului arahidonic, cum ar fi tromboxanul B_2, în special imediat postarsură și în timpul episoadelor septice. Leucotriena B_4, alt produs al acidului arahidonic, este un puternic chemotactic pentru neutrofile și este produs după agresiunea termică.

Imunitatea mediată celular. Imunitatea mediată celular este deficitară după agresiunea termică, incluzând rejeturi tardive ale allografelor, alterarea responsivității limfocitelor la stimuli mitogenici și allogenici, activitate grefă-contragazdă supresată în funcție de mărimea arsurii, supresia testelor cutanate ale sensibilității întârziate, diminuarea numărului limfocitelor periferice și scăderea concentrației limfocitelor din ductul toracic. Există un consens asupra capacității funcționale a limfocitelor timodependente (celulele T), conform căruia capacitatea lor de a-și exercita efectul fiziologic normal este deficitară. Dacă această insuficiență este rezultatul „suprafolosirii" sau, indirect, rezultatul scăderii de către cascada citokinică și de alți produși ai reacției inflamatorii, nu este încă pe deplin clarificat.

Macrofagele. Activitatea macrofagelor este deficitară după agresiunea termică. Produșii de secreție ai macrofagelor supresează răspunsul la stimuli mitogenici la nivelul limfocitelor normale. Citokinele proinflamatorii sunt produse de către macrofage în cuante scurte, probabil inhibate de bucla de feed-back, cu scăderea expresiei receptorilor. Activarea include și macrofagele pulmonare, care pot constitui baza pentru dezvoltarea sindromului de detresă respiratorie a adultului la pacienții arși.

Limfocitele B. Activitatea timocitelor derivate din măduva osoasă, sau limfocitele B, nu a fost așa de bine studiată după agresiuni termice, precum cea a macrofagelor sau a limfocitelor T. Populația limfocitelor B este stimulată nespecific, ca și restul populațiilor limfocitare.

Neutrofilele. Disfuncția neutrofilelor după agresiunile termice a fost intens studiată; ea se manifestă prin scăderea exprimării receptorului Fc, scăderea capacității intracelulare de fagocitoză și a chemotaxiei, care este însoțită de un episod scurt de acumulare a neutrofilelor la nivelul sistemului respirator. În plus, exprimarea CD16 (receptori pentru FcR, Fc, IgG) și a CD11 (molecule de adeziune) pe suprafața neutrofilelor este deficitară

după injuriile termice, iar această reducere pare să fie legată direct de apariția bacteriemiei și a pneumoniei. La pacienții arși, activitatea oxidativă bazală a granulocitelor este crescută. Inițierea activării neutrofilelor necesită, probabil, câțiva stimuli diferiți, dar este cunoscut că atât TNF cât și endotoxina pot activa neutrofilele; IL-6 reprezintă un puternic inductor al producției de superoxid de către neutrofile.

Imunitatea umorală. După agresiunea termică există o diminuare marcată a concentrației serice totale a IgG și a tuturor subclaselor. Aceste niveluri revin la normal în 10-14 zile postarsură. Nivelurile extrem de scăzute de IgG, în momentul internării, sunt predictive pentru un pronostic nefavorabil. Aceste modificări au fost atribuite combinației dintre pierderile de la nivelul arsurii, catabolismul proteic și o scădere relativă a sintezei IgG. Nivelurile de IgM și IgA par să nu fie afectate.

Calea clasică și cea alternativă a complementului sunt afectate, dar predominant cea alternativă. Inactivarea complementului de către căldură pare să amelioreze imunosupresia mediată celular, sugerând că, postarsură, unele dintre deficiențele imunității mediate celular se datorează unor mecanisme asociate complementului. Producția factorului de stimulare a coloniilor de granulocite (GCSF) și a factorului de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF) este deficitară.

Factori imunosupresori neidentificați sau parțial identificați sunt prezenți în plasma pacienților arși și în lichidul tisular aflat sub escara post-combustională. A fost identificată în sânge o peptidă imunosupresoare, cu greutate moleculară mică, care este capabilă să suprime chemotaxia neutrofilelor, blastogeneza limfocitelor T și B.

REECHILIBRAREA VOLEMICĂ

Reechilibrarea volemică adecvată este esențială pentru supraviețuirea în cazul agresiunilor termice majore. În anii 1940, șocul hipovolemic și insuficiența renală indusă de șoc au reprezentat prima cauză de deces după injurie. Mortalitatea legată de pierderile volemice induse de arsură a scăzut considerabil o dată cu înmulțirea cunoștințelor legate de deplasările lichidiene masive și de modificările hemodinamice care apar în cursul șocului termic. O reechilibrare volemică rapidă și eficientă a dus la scăderea ratei mortalității în primele 48 de ore, dar 50% din decese apar în primele 10 zile, având o multitudine de cauze. Una dintre cele mai importante cauze este reechilibrarea volemică inadecvată. Terapia lichidiană rămâne importantă și după resuscitarea inițială din șocul termic.

Istoric. Necesitatea reechilibrării lichidiene după agresiunile termice a fost recunoscută de peste un secol, dar importanța pierderilor lichidiene nu a fost evidentă până la realizarea studiilor lui Frank Underhill pe victimele incendiului din 1921 de la Teatrul Rialto. Studiile efectuate de Cope și Moore pe pacienții proveniți din dezastrul din 1942, de la Coconut Grove, au stabilit că șocul termic se produce datorită pierderilor lichidiene extravasculare. Ei au dezvoltat conceptul edemului post-combustional și au introdus formula de reechilibrare lichidiană bazată pe greutatea corporală. În 1952, Evans a realizat formula bazată pe suprafața arsă și greutate, care a devenit prima metodă simplificată de calculare a nevoilor lichidiene pentru reechilibrarea pacienților arși. Chirurgii de la Brooke Army Medical Center au modificat formula Evans originală, aceasta devenind formula standard pentru următorii 15 ani.

Fiziopatologia șocului termic. Șocul termic este, în esență, un șoc hipovolemic și celular și este caracterizat de modificări hemodinamice specifice, incluzând scăderea debitului cardiac, a lichidului extracelular, a volumului plasmatic și oligurie. Ca și în alte forme de șoc, scopul principal este de a restabili și de a menține perfuzia tisulară. În șocul termic reechilibrarea este complicată de edemul post-combustional care apare inevitabil, iar dislocările lichidiene transvasculare mari, ce apar în arsurile majore, reprezintă elementul specific al agresiunii termice.

O componentă majoră a șocului termic este creșterea generalizată a permeabilității capilare. Agresiunea termică directă determină modificări însemnate ale microcirculației. Cele mai multe modificări apar local, la nivelul arsurii; formarea edemului este maximă între 8 și 12 ore postagresiune în arsurile mici și 12-24 ore postagresiune în agresiunile termice majore. Rata progresiei edemului tisular depinde de eficiența reechilibrării.

Pentru a explica modificările permeabilității vasculare, au fost propuși numeroși mediatori. Aceștia produc o creștere a permeabilității vasculare sau a presiunii hidrostatice la nivelul microcirculației. Rezultatul final al modificărilor la nivel microvascular este ruperea barierei capilare normale care separă compartimentul intravascular de cel interstițial și realizarea unui echilibru rapid între aceste compartimente. Volumul plasmatic este astfel sever diminuat, manifestându-se clinic prin hipovolemie, cu o creștere marcată a lichidului extracelular.

Agresiunea termică determină modificări și la nivel celular. Baxter a demonstrat că în cazul arsurilor mai mari de 30% din suprafața corporală totală există o scădere generalizată a potențialului celular transmembranar, implicând și celulele neagresate termic. Această scădere a potențialului de acțiune, definit prin ecuația Nerst, se produce datorită creșterii concentrației intracelulare de sodiu, secundară unei scăderi a activității ATP-azei sodice, responsabilă de menținerea gradientului ionic transmembranar. Reechilibrarea restabilește numai parțial potențialul de membrană și concentrațiile intracelulare de sodiu, demonstrând că hipovolemia, cu consecința sa – ischemia, nu este pe deplin responsabilă de balonizarea celulară observată în șocul termic. Potențialul de membrană poate să nu revină la normal timp de câteva zile, în ciuda reechilibrării adecvate. Dacă reechilibrarea este inadecvată, potențialul de membrană scade progresiv, determinând în final moarte celulară.

Moyer, Baxter și Shires au stabilit rolul soluțiilor cristaloide în reechilibrarea pacienților arși și au descris modificările lichidiene din perioada precoce postarsură. Studiile lui Moyer, din 1965, au demonstrat că edemul post- combustional sechestrează cantități enorme de lichide, determinând hipovolemia din șocul postcombustional. Baxter și Shires, în 1968, folosind tehnici de diluție cu radioizotopi, au demonstrat că lichidul de la nivelul edemului post-combustional este izotonic comparativ cu plasma și conține proteine în aceleași proporții cu cele găsite în sânge. Aceasta a fost o altă dovadă a distrugerii complete a barierei capilare normale, în cazul arsurilor majore, cu producerea de schimburi libere între plasmă și lichidul interstițial. Pe un model canin, ei au stabilit limitele reechilibrării cu cristaloizi pentru optimizarea debitului cardiac și restaurarea lichidului extracelular, la finele primelor 24 de ore. Studiile clinice au confirmat eficacitatea refacerii lichidului extracelular în

decurs de 24 de ore, cu o marjă de eroare de ± 10% față de valoarea teoretică. Aceasta a devenit baza pentru formula Baxter (Parkland). Rata mortalității asociate a fost comparabilă cu cea obținută prin administrarea soluțiilor coloidale.

Moncrief și Pruitt au descris modificările hemodinamice din șocul termic, cu și fără reechilibrare volemică. Eforturile lor au culminat cu modificarea formulei Brooke, care se baza pe administrarea de 2 ml/kgc/% suprafață arsă, în timpul primelor 24 de ore. Necesitățile lichidiene au fost inițial evaluate în funcție de formula Brooke modificată, dar volumul real pentru reechilibrare se bazează pe răspunsul clinic. În studiul lor, reechilibrarea din primele 24 de ore a permis o scădere medie cu doar până la 20% atât a lichidului extracelular, cât și a volumului plasmatic. În următoarele 24 de ore postarsură, refacerea volumului plasmatic s-a realizat prin administrarea de coloizi. Debitul cardiac, inițial scăzut, a crescut pe parcursul primelor 18 ore postarsură, în ciuda deficitelor volumului plasmatic și sanguin. Rezistența vasculară periferică a crescut în decursul primelor 24 de ore, începând să scadă o dată cu îmbunătățirea debitului cardiac. Când pierderea de volum plasmatic și sanguin a încetat, debitul cardiac a crescut la niveluri supranormale, menținându-se astfel până la vindecare sau grefare.

Moylan și colaboratorii, în 1973, folosind un model canin, au definit relațiile dintre volumul lichidian, concentrația de sodiu și administrarea de coloizi pentru refacerea debitului cardiac. Nu s-a observat nici un efect semnificativ asupra debitului cardiac prin administrarea de coloizi în primele 24 de ore postagresiune. În plus, s-a descoperit că 1 mEq de sodiu exercită un efect de 13 ori mai mare asupra debitului cardiac decât 1 ml de lichid fără sare. Astfel, orice combinație de soluții cristaloide și coloide, cuprinsă în limitele largi ale studiului, ar reechilibra eficace un pacient agresat termic.

Studiul Arturson, din 1979, a descris natura „capilarului neetanș" în perioada postarsură. Pe un model canin, a fost demonstrată o permeabilitate vasculară crescută, atât la nivelul zonei afectate, cât și în zone îndepărtate, atunci când suprafața arsă a depășit 25%. El a emis ipoteza că arsurile se caracterizează prin formare rapidă a edemului datorită dilatării vaselor de rezistență (arteriole precapilare), creșterii activității osmotice extravasculare, datorită produșilor leziunii termice, și creșterii permeabilității microvasculare pentru macromolecule. Creșterea permeabilității permite moleculelor cu greutăți moleculare de până la 35000 D să scape din microcirculație, ceea ce înseamnă că, în afara eritrocitelor, toate componentele sângelui pot părăsi lumenul vascular. Studiile lui Demling și colaboratorii au demonstrat că în arsurile pe 50% din suprafața corporală totală, jumătate din volumul necesar pentru reechilibrarea lichidiană inițială poate ajunge în țesuturile neafectate termic.

Reechilibrarea în șocul termic. Scopul primar al reechilibrării lichidiene este acela de a înlocui lichidul sechestrat ca rezultat al agresiunii termice. Conceptul esențial în șocul termic este că dislocarea masivă de lichide poate să apară chiar dacă apa totală din organism rămâne neschimbată. Ceea ce se modifică de fapt este volumul fiecărui compartiment lichidian, cu creșterea volumului intracelular și interstițial și scăderea volumului plasmatic și sanguin. Edemul este accentuat prin procesul de reechilibrare. Consensul Institutului Național de Sănătate, din 1978, în ceea ce privește reechilibrarea volemică, nu a stabilit o regulă referitoare la o formulă specifică, dar a existat un consens asupra a două probleme majore: reperele folosite în timpul reechilibrării și tipurile de soluții. Volumul perfuzat va reprezenta cantitatea minimă de lichid care asigură perfuzia adecvată a organelor și va fi continuu ajustat, pentru a evita sub- sau supraîncărcarea volemică. Înlocuirea pierderilor electrolitice este esențială.

Reechilibrarea cu cristaloizi. Cristaloizii, în special soluția Ringer-lactat, cu o concentrație de 130 mEq/l de sodiu, reprezintă lichidul cel mai utilizat pentru reechilibrare. Adepții utilizării soluțiilor cristaloide argumentează că alte soluții, și anume coloizii, nu sunt mai bune în menținerea volumului intravascular după agresiunea termică și sigur sunt mai scumpe decât cristaloizii. După agresiunea termică, chiar și proteinele de dimensiuni mari pot părăsi lumenul capilar, ceea ce neagă orice avantaj teoretic al coloizilor. Capilarele de la nivelul țesuturilor nearse își pot menține o permeabilitate relativ normală pentru proteine.

Necesarul de cristaloizi este dependent de parametrii folosiți pentru a monitoriza reechilibrarea. Dacă un debit urinar de 0,5 ml/kgc/h indică o perfuzie adecvată, atunci vor fi necesari în primele 24 de ore aproximativ 3 ml/kg/% suprafață arsă. Dacă 1 ml/kgc/h este optim, va fi nevoie de un aport lichidian considerabil mai ridicat, iar edemul rezultat va fi mai mare. Formula Parkland recomandă 4 ml/kgc/% suprafață arsă în primele 24 de ore, cu administrarea în primele 8 ore a jumătate din cantitate (Tabelul 7-1). Formula Brooke modificată recomandă începerea reechilibrării șocului termic cu 2 ml/kgc/% suprafață arsă în primele 24 de ore (Tabelul 7-1). În arsurile majore, prin folosirea acestor regimuri de reechilibrare, se dezvoltă o hipoproteinemie severă. Hipoproteinemia și depleția proteică interstițială determină accentuarea edemului.

Soluțiile saline hipertone. Reechilibrarea pacienților arși cu soluții saline având 240-300 mEq/l determină edeme mai reduse decât în cazul folosirii soluției Ringer lactat, datorită necesarului lichidian total mai scăzut. Debitul urinar este folosit ca indicator al reechilibrării adecvate. Demling și colaboratorii au demonstrat, pe un model animal, că pentru a obține același debit cardiac a fost necesar un aport lichidian mai mic în cazul folosirii soluțiilor saline hipertone decât în cazul soluției Ringer lactat. Debitul urinar a fost mult mai mare în cazul folosirii soluțiilor hipertone. Edemul țesutului interstițial la nivelul arsurii cât și în țesutul normal, reflectat de fluxul limfatic, a crescut în aceeași măsură, atât în cazul soluțiilor saline hipertone cât și în cazul soluției Ringer lactat. Ca rezultat al administrării soluțiilor hiperosmolare apare o deplasare a apei intracelulare către spațiul extracelular. Edemul extracelular crește pe măsură ce lichidul intracelular scade, dând impresia reducerii edemului. Câteva studii au arătat că depleția apei intracelulare nu pare a fi gravă, dar rezultatele sunt controversate. Recomandările actuale prevăd ca nivelul seric al sodiului să nu depășească 160 mEq/dl. Într-un studiu prospectiv randomizat, pe un lot de pacienți care au avut arsuri pe 20% din suprafața corporală totală, Gunn și colaboratorii au evaluat lactatul sodic hiperton comparativ cu soluția Ringer lactat și nu au putut demonstra scăderea necesităților lichidiene, îmbunătățirea toleranței alimentare sau reducerea procentajului câștigului ponderal.

Noi am folosit o soluție hipertonă modificată în majoritatea cazurilor de leziuni termice mai mari de 40% din suprafața corporală totală. Lichidul de reechilibrare conține 180 mEq Na^+(Ringer lactat +50 mEq de $NaHCO_3$) și este folosit până când dispare acidoza metabolică, de obicei în 8 ore postarsură. Reechilibrarea este începută cu 4 ml/kg/% suprafață arsă, dar volumul administrat este titrat pentru a menține un debit urinar

Tabelul 7-1

Formule pentru estimarea necesarului lichidian la pacientul ars adult.

	Electroliți	*Coloizi*	*Glucoză 5%*
Formule coloidale			
Evans	Ser fiziologic 1,0 ml/kg/% suprafață arsă	1,0 ml/kg/% suprafață arsă	2000 ml
Brooke	Ringer-lactat 1,5 ml/kg/% suprafață arsă	0,5 ml/kg/% suprafață arsă	2000 ml
Slater	Ringer-lactat 2,0 l/24h	PPC 75ml/kg/24h	
Formule cristaloide			
Parkland	Ringer-lactat	4 ml/kg/% suprafață arsă	
Brooke modificat	Ringer-lactat	2 ml/kg/% suprafață arsă	
Formule saline hipertone			
Soluție hipertonă de Na (Monafo) - volumul necesar pentru menținerea debitului urinar la 30ml/h; soluția conține 25 mEqNa /l			
Soluție hipertonă modificată (Warden) - Ringer-lactat + 50 mEq $NaHCO_3$ (180 mEqNa/l) timp de 8 ore pentru a menține debitul urinar la 30-50 ml/h; Ringer lactat pentru a menține debitul urinar la 30-50 ml/h după primele 8 ore postarsură			
Formula Dextran (Demling) - Dextran 40 în soluție salină: 2 ml/kg/h primele 8 ore; Ringer-lactat pentru a menține debitul urinar la 30 ml/h; PPC: 0,5 ml/kg/h, timp de 18 ore, începând administrarea la 8 ore postarsură			

PPC= Plasmă proaspătă congelată

SURSA: Warden GD:Burn shock resuscitation. *World J Surg* 16:16, 1992, cu permisiunea autorului.

de 30-50 ml/oră. După 8 ore, soluția Ringer lactat este administrată într-un ritm care să asigure debitul urinar între 30 și 50 ml/oră. Se evită hipernatremia la copiii mici și la bătrâni.

Reechilibrarea cu coloizi. Proteinele plasmatice generează forța care menține apa în vas (presiunea oncotică), ce se opune presiunii hidrostatice, forță care determină ieșirea apei din vas. Fără proteine, volumul plasmatic nu poate fi menținut. Înlocuirea proteinelor a fost o componentă importantă a formulelor inițiale de tratament al arsurilor. Formula Evans folosește 1 ml/kgcorp/% suprafață arsă, atât pentru coloizi, cât și pentru soluția Ringer lactat, de-a lungul primelor 24 de ore. În formula originală Brooke Army Hospital, 0,5 ml/kg/% suprafață arsă a fost administrat sub formă de coloizi și 1,5/kg/% suprafață arsă sub formă de Ringer lactat. Formula Moore propune o cantitate apreciabilă de coloizi. Există o confuzie importantă referitoare la rolul proteinelor (albuminei) în formulele de reechilibrare. Există trei posibilități:

1. Soluțiile proteice nu se administrează în primele 24 de ore, deoarece în această perioadă nu sunt mai eficiente decât cristaloidele în menținerea volumului intravascular. Proteinele pot accentua acumularea de apă în plămâni, în momentul în care se absoarbe edemul de la nivelul arsurii.
2. Proteinele, în special albumina, se vor administra încă de la începutul reechilibrării, împreună cu cristaloide
3. Proteinele nu se vor administra în primele 8-12 ore postarsură, din cauza deplasărilor lichidiene masive produse în această perioadă, după care se vor putea folosi.

Demling a demonstrat că nivelul proteinelor plasmatice nu poate fi restabilit și menținut eficient în primele 8h postarsură, acest lucru realizându-se după intervalul menționat, prin perfuzare. Pentru că țesuturile neafectate direct de arsură par să-și recâștige rapid permeabilitatea normală și pentru că

Plasma proaspătă congelată conține toate fracțiunile proteice care exercită efecte oncotice și nononcotice. Cantitatea optimă de proteine rămâne nedefinită. Demling folosește între 0,5 și 1 ml/kg/% suprafață arsă de plasmă proaspătă congelată în timpul primelor 24 de ore, începând administrarea la 8-10 ore postarsură, argumentând că, în timp ce toate arsurile majore necesită cantități mari de lichide, următoarele grupe de pacienți dezvoltă mai puțin edem și prezintă o stabilitate hemodinamică mai bună dacă, plasma proaspătă congelată este folosită în timpul reechilibrării: pacienți vârstnici, pacienți cu leziuni inhalatorii asociate, pacienți cu arsuri mai mari de 50% din suprafața corporală totală.

Slater și colab. au folosit 75 ml de plasmă proaspătă congelată/kg/24h și soluție Ringer lactat 2 l/24 h (Tabelul 7-1). Volumul total de plasmă proaspătă congelată este calculat, dar volumul perfuzat este astfel titrat încât să mențină un debit urinar adecvat. Acești autori folosesc coloizi în perioada precoce a șocului termic, dar cei mai mulți pacienți au primit și volume importante de Ringer lactat în cadrul reechilibrării la locul accidentului. La pacienții pediatrici cu leziuni termice majore, repleția cu coloizi este frecvent necesară, deoarece concentrația proteinelor serice scade rapid.

Dextranul. Dextranul este un coloid constituit din molecule de glucoză polimerizate în lanțuri, pentru a forma polizaharide cu masă moleculară mare. Acest compus este disponibil pe piață sub formă de soluții cu dimensiuni moleculare diferite. Dextranul cu o greutate moleculară medie de 40000 este cunoscut ca Dextran cu greutate moleculară mică. Dextranul britanic are o greutate moleculară medie de 150000, iar cel folosit în Suedia are 70000. Dextranul este excretat de rinichi, cu eliminarea a 40% în primele 24 de ore, iar restul este metabolizat lent. Demling și colab. au

Tabelul 7-2.
Formule de estimare a necesarului lichidian în pediatrie

Centrul	*Cantitatea*	*Formula*
Cincinnati Unit, Shriners Burns Institute	4ml/kg/% suprafață arsă + 1500 ml /m² BSA	primele 8 ore: Ringer lactat+50 mg $NaHCO_3$ următoarele 8 ore: Ringer lactat următoarele 8 ore: Ringer lactat+12,5g albumină
Galverston Unit, Shriners Burns Institute	5000 ml/m² suprafață arsură + 2000 ml /m² BSA	glucoză Ringer lactat + 12,5 g albumină

BSA= suprafață corporală.

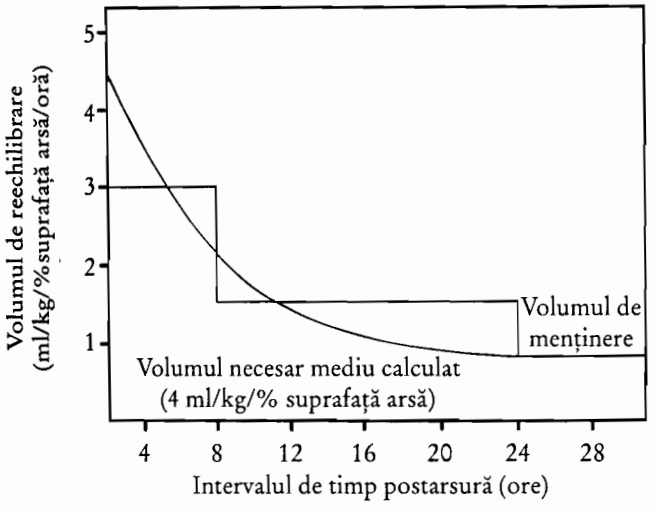


Fig. 7-3. Curba fiziologică a necesarului lichidian comparativ cu formula Parkland pentru calculul necesarului lichidian postarsură.

Lichidul total de menținere = (1500 ml/m²) + apa pierdută prin evaporare [(25 + % arsură) × m² × 24]

unde m² reprezintă metri pătrați de suprafață corporală totală.

Lichidele vor fi administrate intravenos sau pe sonda de alimentare enterală. Soluțiile perfuzate vor fi în proporție de 50% ser fiziologic cu adaos de potasiu. Datorită pierderii de potasiu intracelular în timpul șocului termic, necesarul de potasiu la adulți este de aproximativ 120 mEq/zi.

După primele 24-48 de ore de reechilibrare postarsură, debitul urinar nu mai reprezintă un reper precis al unei hidratări suficiente. Pierderile respiratorii de apă, diureza osmotică secundară intoleranței la glucoză, alimentația hiperproteică, hipercalorică și perturbările în mecanismul de acțiune al hormonului antidiuretic (ADH) contribuie la pierderile lichidiene crescute, în ciuda unui debit urinar adecvat. Adulții cu leziuni termice majore necesită un debit urinar de 1500-2000 ml/24h; copiii necesită 3-4 ml/kg/h.

Măsurarea concentrației serice a sodiului reprezintă nu numai o metodă de diagnostic al deshidratării, ci și cel mai bun reper pentru o echilibrare volemică eficientă. Alte determinări de laborator utile în evaluarea stării de hidratare sunt reprezentate de: modificarea greutății corporale, concentrațiile de azot seric și urinar, concentrațiile de uree serică și urinară, glicemia și glicozuria intrările și ieșirile lichidiene și examinarea clinică.

Pentru arsurile foarte mari și pentru pacienții pediatrici poate fi necesară administrarea permanentă de soluții coloidale pentru a putea menține presiunea oncotică. Este necesară menținerea albuminei serice peste 2g/dl. Electroliții, calciul, magneziul și fosfatul vor fi monitorizați și menținuți în limite normale.

LEZIUNILE RESPIRATORII

Din aproape 50000 de victime ale incendiilor, internate în spital în fiecare an, la peste 30% pot apărea leziuni ale arborelui respirator, produse prin fum și căldură. Intoxicația cu monoxid de carbon (CO), injuria termică și intoxicația cu fum reprezintă trei aspecte distincte ale leziunilor clinice produse prin inhalare și, cu toate că simptomele și tratamentul sunt diferite, ele pot coexista și necesita tratament concomitent.

Intoxicația cu monoxid de carbon. 60-70% din decesele produse prin incendii pot fi atribuite intoxicației cu CO. Monoxidul de carbon este un gaz fără culoare, miros și gust, iar afinitatea sa pentru hemoglobină este de 200 de ori mai mare decât a oxigenului. Când este inhalat și absorbit, CO se leagă de hemoglobină pentru a forma carboxihemoglobina (COHb). COHb interferă cu livrarea oxigenului către țesuturi prin cel puțin 4 mecanisme: (1) împiedică disocierea reversibilă a oxigenului de pe molecula de hemoglobină; (2) COHb deplasează la stânga curba de disociere a oxihemoglobinei, scăzând cedarea oxigenului de la nivelul hemoglobinei normale către țesuturi; (3) CO inhibă complexul citocrom oxidaza a_3, determinând o respirație intracelulară mai puțin eficientă; (4) CO se poate lega de mușchiul cardiac și scheletic, determinând toxicitate directă și, acționând asupra SNC într-o manieră puțin înțeleasă, determină demielinizare și simptome neurologice asociate. Gradul disfuncției enzimatice și/sau musculare nu poate fi corelat direct cu nivelurile sangvine de carboxihemoglobină. Nivelurile de carboxihemoglobină pot fi măsurate cu ușurință. Niveluri de COHb sub 10% nu determină simptome, deși pacienții cu angor de efort pot prezenta o scădere a toleranței la efort. La niveluri de 20%, persoanele sănătoase se plâng de cefalee, greață, vărsături și pierderea controlului asupra mâinilor. La 30% pacienții prezintă slăbiciune, confuzie și letargie. În timpul unui incendiu, acest nivel poate fi fatal, pentru că victimele își pierd capacitatea și dorința de a evita fumul. La niveluri între 40 și 60% pacienții intră în comă, iar nivelurile peste 60% sunt, în mod obișnuit, fatale. În incendiile care produc foarte mult fum, niveluri de CO de 40-50% pot fi atinse în numai 2-3 minute de expunere.

CO este legat reversibil de hem și de enzime și, în ciuda afinității crescute, este ușor disociabil, conform legii acțiunii maselor. Timpul de înjumătățire al COHb, când se respiră aer atmosferic, este între 4 și 5 ore. La 100% oxigen, timpul de înjumătățire este redus la 45-60 de minute. Într-o cameră hiperbară, cu oxigen la două atmosfere, timpul de înjumătățire este de aproximativ 30 de minute, iar la 3 atmosfere este între 15 și 20 de minute.

Importanța intoxicației cu CO la victimele cu leziuni izolate produse prin inhalare de fum a fost demonstrată în

condiții dramatice, în incendiile din 1979 de la MGM Grand Hotel și din 1981 de la Hilton Hotel din Las Vegas. Deși s-a produs numai un număr mic de arsuri, 123 de oameni au murit la locul incendiilor, predominant din cauza intoxicației cu CO. În același timp a fost demonstrată eficacitatea unei evaluări rapide și a unui tratament prompt în intoxicația cu fum. La cei peste 400 de pacienți cu leziuni prin inhalare de fum care au fost evaluați în spital, mortalitatea a fost mai mică de 1%, iar rata complicațiilor semnificative (infarct miocardic, insuficiență respiratorie sau pneumonie) a fost de 1% pentru fiecare.

Pacienții arși, găsiți în spațiu închis sau având orice simptom care sugerează o afectare neurologică, vor primi oxigen 100% până când se obțin rezultatele de laborator privind nivelul de COHb. Folosirea oxigenului hiperbar (HBO) este controversată. Au fost realizate numai două studii randomizate. Dintr-un grup de pacienți care au fost expuși la CO, dar fără să-și fi pierdut conștiența, jumătate au primit oxigen normobar, iar cealaltă jumătate au fost supuși unei ședințe de tratament într-o cameră hiperbară. Nu a existat nici o diferență privind sechelele neurologice imediate sau tardive. Grupul al doilea a cuprins pacienți care și-au pierdut conștiența și cărora li s-a aplicat una sau două ședințe de oxigen hiperbar. Din nou, nu a existat nici o diferență. HBO nu a fost util pacienților cu expuneri moderate la CO, indiferent dacă și-au pierdut sau nu conștiența și indiferent de nivelul COHb la internare. Nici în cazurile în care au existat două ședințe de HBO, la pacienții cu pierderi scurte ale conștienței, nu s-au constatat rezultate mai bune decât la pacienții cu o singură ședință. Nu este clar dacă oxigenul hiperbar este mai bun decât cel normobar.

În timp ce tratamentul cu oxigen hiperbar este inofensiv în intoxicațiile izolate cu CO, în prezența arsurilor asociate sau a intoxicației cu fum rata complicațiilor potențial fatale în timpul tratamentului din camera hiperbară este extrem de ridicată. Pacienții care nu și-au pierdut conștiența și au la internare un examen neurologic normal, se vor recupera aproape întotdeauna fără alte tratamente în afară de administrarea oxigenului 100%. Pacienții care rămân comatoși în timpul examinării din camera de urgență au un prognostic prost.

Leziunile termice ale căilor aeriene. Termenul de „arsură pulmonară" este un termen folosit greșit. Leziunea termică adevărată a tractului respirator inferior și a parenchimului pulmonar este extrem de rară, exceptând inhalarea aburului sau a gazelor de explozie. Temperatura aerului, în apropierea tavanului unei camere incendiate, poate ajunge până la 540°C (1000°F) sau mai mult, dar aerul este un rău conducător de căldură, astfel încât cea mai mare parte din căldură este disipată în nasofaringe și în căile respiratorii superioare, unde se vor produce și cele mai importante leziuni.

Lezarea termică a căilor respiratorii se produce imediat și constă în edem al mucoasei și al submucoasei, eritem, hemoragie și ulcerație. Leziunea termică este limitată, de obicei, la căile aeriene superioare (deasupra corzilor vocale) și trahee, din două motive: (1) naso- și orofaringele au un mecanism foarte eficient de realizare a schimbului de căldură datorită suprafeței lor relativ largi și turbulenței aerului, cât și apei de la suprafața mucoasei care funcționează ca un rezervor de căldură și, (2), expunerea bruscă la aerul fierbinte provoacă un reflex de închidere a corzilor vocale, reducând riscul producerii leziunilor căilor aeriene inferioare. Experimentele pe animale au demonstrat că există schimb intens de căldură în căile aeriene situate între corzile vocale și bifurcația traheii, protejând căile aeriene inferioare. În acest mod, în cazul unui incendiu, căile aeriene inferioare sunt rareori expuse căldurii și gazelor din mediu. O excepție o reprezintă inhalarea de abur supraîncălzit, când, din cauza energiei degajate în tractul respirator prin transformarea aburului în apă, se produc leziuni severe ale căilor aeriene inferioare, cu lezarea apreciabilă a alveolelor. Căile aeriene sunt rapid obstruate, iar pacienții mor prin asfixie intratabilă.

Pacienții cu cel mai mare risc de obstrucție a căilor aeriene superioare sunt cei afectați de o explozie (benzină, propan, butan, gaze naturale), cu arsuri ale feței și ale toracelui superior și cei care și-au pierdut conștiența în cursul incendiului. Arsura mucoasei bucale, nasofaringiene și laringiene determină formarea de edem care poate duce la obstrucția căilor aeriene superioare în orice moment, în cursul primelor 24 de ore. Oricare pacient cu arsuri ale feței va fi supus unei examinări amănunțite a gurii și a faringelui și, dacă acestea sunt anormale, laringele va fi examinat imediat. Mucoasa eritematoasă sau uscată, prezența unor mici vezicule la nivelul mucoasei cresc posibilitatea apariției obstrucției căilor aeriene; în cazul unui incendiu în spațiu închis poate să apară o intoxicație importantă cu fum. Prezența unor arsuri importante ale cavității bucale sau ale faringelui reprezintă o indicație clară pentru intubare cât mai precoce a traheii, pentru că edemul progresiv poate face ca intubarea tardivă să fie extrem de dificilă, dacă nu imposibilă. Arsurile mucoasei sunt rareori pe toată grosimea și pot fi tratate cu succes printr-o bună igienă orală. După ce pacientul este intubat, sonda va rămâne pe loc 3-5 zile, până când edemul se remite.

Inhalarea de fum. Un incendiu dintr-un club de noapte, din Dublin, în 1981, în care au murit 48 de oameni, a avut o mare importanță în înțelegerea leziunilor produse prin inhalarea de fum, deoarece locul dezastrului a fost meticulos reconstruit, iar evenimentele reconstituite în vederea studiului științific. În câteva minute, vizibilitatea a fost redusă la mai puțin de 1 m, iar temperatura mediului a ajuns la 1160°C. În apropierea focului s-au observat modificări semnificative în concentrațiile gazelor inhalate; oxigenul s-a redus la mai puțin de 2%; CO a crescut la mai mult de 3%, acidul cianhidric a fost măsurat la 250 ppm, iar acidul clorhidric a fost măsurat la 8500 ppm.

Acidul cianhidric, un produs obișnuit al arderii poliuretanului, este un inhibitor mai puternic al respirației celulare decât CO și interferă cu utilizarea normală a oxigenului la nivel tisular. Prin inhibarea fazei finale a fosforilării oxidative, la nivelul citocromului a_3, cianatul întrerupe metabolismul aerob, inducând acidoza lactică și asfixia celulară. Cianatul determină efecte novice în special la nivelul țesuturilor cu rezervă anaerobă scăzută (ex. SNC). Expunerea combinată la cianat și la CO determină o scădere sinergică, mortală, a utilizării tisulare de oxigen.

O gamă variată de produși toxici este eliberată în timpul arderii sau al pirolizei (arderii mocnite), eliberarea fiind dependentă de tipul de combustibil care arde, dacă arderea se produce într-un mediu cu o concentrație crescută sau scăzută de oxigen și de temperatura focului. 280 de produși toxici au fost identificați în fumul rezultat din arderea lemnului. Petrochimia a produs o bogată gamă de materiale plastice, folosite pentru case sau mașini, care, atunci când ard, produc acești compuși toxici și mulți alții care nu au fost încă identificați. Principalii produși finali ai arderii incomplete sunt reprezentați de oxizi, de sulf, azot și multe aldehide. O aldehidă, acroleina, determină edem pulmonar sever chiar la concentrații de 10 ppm.

După inhalare, aldehidele organice cu solubilitate mare, rezultate din piroliză și combustie (ex. formaldehida, acetaldehida, acroleina) se dizolvă rapid în stratul apos care căptușește mucoasa căilor respiratorii superioare și interioare, determinând lezarea directă a epiteliului. Rezultatul este necroza epitelială, edemul, hemoragia submucoasă, predominant în căile aeriene inferioare. Un alt compus foarte solubil este amoniacul, care reacționează cu apa din tractul respirator inferior pentru a forma hidroxid de amoniu, un compus puternic alcalin. Dioxidul de sulf inhalat se hidratează într-o manieră similară și, apoi, se oxidează pentru a forma acid sulfuros și acid sulfuric. Acizii (incluzând și acidul clorhidric) și bazele caustice determină coagulare și necroză de lichefiere a mucoasei, producând o leziune similară celei produse de aldehide.

Inhalarea de fum poate determina leziuni directe ale epiteliului la toate nivelurile tractului respirator, de la orofaringe la alveole. Nivelul anatomic la care apar leziunile depinde de tipul respirației, constituenții fumului (ex. concentrația și mărimea particulelor, componenții chimici) și de distribuția anatomică a depunerilor de particule. Deși mecanismele chimice ale producerii leziunii pot fi diferite în cazul diferiților produși toxici, răspunsul general al organului țintă este destul de bine definit. Se produce rapid o distrugere a cililor epiteliului bronșic și o scădere a surfactantului alveolar. Microatelectaziile și uneori macroatelectaziile sunt determinate și întreținute de edemul mucoasei de la nivelul căilor aeriene mici, cu dezvoltare rapidă a atelectaziilor, care sunt greu reversibile prin ventilare normală. Hipoventilația regională determină agravarea atelectaziei, creșterea șuntului intrapulmonar și, consecutiv, hipoxemie. Iritația chimică a tractului respirator, în special a căilor aeriene superioare și inferioare, determină un răspuns inflamator acut.

Răspunsul inițial constă într-o creștere de aproximativ 10 ori a fluxului sanguin bronșic. În același timp se produce o stimulare a macrofagelor alveolare, eliberarea factorilor chemotactici, activarea neutrofilelor circulante care se vor localiza la nivelul injuriei și eliberarea radicalilor de oxigen și a proteazelor tisulare, determinând modificări în permeabilitatea vasculară. Dezvoltarea edemului căilor respiratorii, combinată cu desprinderea fragmentelor de epiteliu necrozat și scăderea clearance-lui mucociliar, determină obstruarea căilor respiratorii mici și mari, rezultatul fiind o ventilație neomogenă. Disproporția între ventilație și perfuzie conduce la hipoxemie.

Wheezing-ul și setea de aer sunt simptome precoce, obișnuite ale inhalării de fum. În câteva ore, epiteliul traheal și bronșic începe să se desprindă și se dezvoltă hemoragiile traheobronșice. Afectarea parenchimului pulmonar pare a fi dependentă de doză. Macrofagele alveolare sunt activate și atrag alte tipuri de leucocite către endoteliul pulmonar, unde vor elibera mediatorii inflamației și radicali liberi de oxigen, continuând distrugerea barierei endoteliu-epiteliu. Fluxul limfatic pulmonar crește o dată cu creșterea conținutului proteic după injuria dublă, determinată de inhalarea de fum și de arsurile cutanate. Disfuncția severă a chemotaxiei macrofagelor alveolare contribuie indubitabil la incidența crescută a pneumoniilor tardive, observate la pacienții cu arsuri cutanate asociate.

În cazurile foarte severe, traheobronșita hemoragică și obstrucția căilor aeriene mici determină o insuficiență ventilatorie severă în cursul primelor 48 de ore, iar pacienții decedează prin acidoză respiratorie severă, determinată de incapacitatea de a elimina CO_2. În cazurile moderat-severe în care există asociat arsuri extinse, edemul interstițial devine pronunțat, determinând sindromul de detresă respiratorie acută a adultului (ARDS), cu dificultăți în oxigenare.

Arsurile cutanate concomitente determină o eliberare sistemică de mediatori ai inflamației, inclusiv prostaglandine și oxidanți care pot agrava leziunile pulmonare independent de inhalarea de fum. Tromboxanul A_2, eliberat din țesuturile arse, determină o variată gamă de modificări pulmonare, inclusiv hipertensiune pulmonară, complianță dinamică scăzută și peroxidare crescută a lipidelor. Oxidanții, produși ca o consecință a activării neutrofilelor și a creșterii xantinoxidazei, contribuie la lezarea pulmonară. Presiunea oncotică plasmatică scăzută, determinată de pierderea proteinelor plasmatice prin creșterea permeabilității vasculare, atât în țesuturile arse, cât și în cele normale, creează un gradient anormal al presiunii oncotice la nivel pulmonar, care în combinație cu hipertensiunea pulmonară, determină un edem pulmonar hidrostatic pasager. Aceste modificări ajută la explicarea gradului de comorbiditate în cazurile de arsuri combinate cu inhalare de fum.

Precoce după intoxicația cu fum, funcția pulmonară este variabilă. Tipic, apare o scădere a volumelor pulmonare (capacitate reziduală funcțională – CRF), scăderea capacității vitale și semnele unei afectări obstructive, cu scăderea ratei fluxului, creșterea spațiului mort și o scădere rapidă a complianței. Variabilitatea răspunsului pulmonar pare a fi legată mai mult de severitatea leziunilor cutanate asociate decât de gradul inhalării de fum. Fără arsuri cutanate asociate, mortalitatea prin intoxicația cu fum este foarte scăzută, afecțiunea progresează rar către ARDS, iar tratamentul simptomatic duce, de obicei, la dispariția completă a simptomelor în câteva zile. În prezența arsurilor, intoxicația cu fum dublează mortalitatea, indiferent de mărimea arsurii. Simptomele pulmonare sunt prezente, de obicei, de la internare, dar ele pot să apară și cu o întârziere de 12-24 ore. Cu cât debutul este mai precoce, cu atât boala este mai severă.

Diagnostic. Incidența inhalării de fum la victimele incendiilor variază în funcție de criteriile de diagnostic. Incidența poate fi de 2-15%, când se folosește un criteriu bazat pe anamneză sau examen fizic, dar poate crește la 20-30% atunci când se folosesc teste precum bronhoscopia cu fibre optice. Incidența generală a inhalării de fum în S.U.A. a scăzut în ultimele două decade, în special datorită folosirii detectoarelor de fum în locuințe.

Orice pacient cu arsură produsă prin flacără sau găsit într-un spațiu închis va fi diagnosticat cu intoxicație cu fum, până când se va dovedi contrariul. Mirosul înțepător al fumului din hainele victimei va ridica suspiciunea. În timpul anamnezei, accentul va fi pus pe obținerea de date sugestive pentru expunerea la fum și tratamentul instituit înainte de spitalizare. Când expunerea se produce într-un spațiu închis, ca de exemplu o clădire sau un automobil, fumul este mai puțin diluat de aerul ambiental, determinând o expunere pulmonară mai intensă la monoxid de carbon și compuși ai fumului, decât într-un spațiu deschis. Durata expunerii se corelează cu severitatea afectării pulmonare.

Se va face un examen al pacientului, care va include evaluarea feței și a căilor aeriene orofaringiene (edem, stridor, prezența funinginii care sugerează inhalare de fum), auscultația toracelui (wheezing sau raluri bronșice, care sugerează afectarea căilor aeriene inferioare), nivelul de conștiență (scăzut în hipoxemie, intoxicație cu monoxid de carbon,

intoxicație cu cianuri) și teste pentru evidențierea deficitelor neurologice specifice, care ar putea fi asociate cu inhalarea de CO. Rapid va fi făcută o inspecție atentă a gurii și a faringelui. Răgușeala și wheezing-ul expirator reprezintă semne ale unui posibil edem important al căilor respiratorii sau ale intoxicației cu fum. Producția masivă de spută și sputa cu aspect carbonaceu sunt semne de leziune prin inhalare, dar absența lor nu indică absența leziunii. Vor fi determinate nivelurile de carboxihemoglobină; niveluri crescute sau orice simptom al intoxicației cu CO reprezintă probe ale asocierii inhalării de fum.

Oricărui pacient suspectat de intoxicație cu fum i se vor determina gazele sangvine arteriale. Unul dintre cei mai precoce indicatori este scăderea raportului P/F, raportul dintre P_{O_2} arterial și procentul de oxigen din aerul inspirat (F_{IO_2}). Un raport de aproximativ 400 este normal; pacienții cu afecțiuni pulmonare iminente au un raport mai mic de 350 (ex. o P_{O_2} mai mică de 140 la un F_{IO_2} de 0,40). Un raport mai mic de 250 indică necesitatea unei terapii pulmonare agresive, dar nu indică necesitatea creșterii concentrației de oxigen din aerul inspirat.

Necesitatea efectuării precoce a bronhoscopiei rămâne controversată. Unii autori recomandă bronhoscopia cu fibre optice ca metodă de rutină, argumentând că nu este scumpă, este ușor de realizat de persoane calificate și este folositoare în evaluarea edemului căilor aeriene superioare. Oricum, fibro-bronhoscopia nu influențează tratamentul intoxicației cu fum, ci doar evidențiază prezența edemului traheal și a depozitelor de funingine. Pentru a determina rolul acestei examinări la pacienții cu intoxicație cu fum, bronhoscopia cu fibre optice a fost efectuată consecutiv la 100 de pacienți internați într-un centru de tratament al arsurilor și care prezentau cel puțin un semn al inhalării de fum (expunere la fum într-un spațiu închis, arsuri faciale, arsuri ale perilor nazali, arsuri periorale, edem faringian, răgușeală, spută carbonacee, bronhoree sau wheezing). S-a găsit o corelare de 96% între rezultatele fibro-bronhoscopiei și triada: incendiu în spațiu închis, niveluri de COHb >10% și spută carbonacee. Dacă sunt prezente două din elementele triadei, procentul de corelare scade la 70%, iar dacă este prezent numai unul, corelarea este mai mică de 30%. Nu s-au găsit alte corelări pozitive. Edemul căilor respiratorii superioare poate fi cel mai bine corelat cu o explozie (arsură prin flacără) care implică atât fața, cât și toracele superior. Aproape 50% din acești pacienți au avut un edem important al căilor respiratorii superioare și au suportat o intubație orotraheală profilactică. Bazat pe aceste observații și pe limitele utilizării bronhoscopului cu fibre optice, se recomandă ca anamneza, examenul clinic și investigațiile de laborator să fie folosite pentru a pune diagnosticul de leziune prin inhalare, iar folosirea bronhoscopiei să fie rezervată pentru cazurile excepționale (de ex. reexpansionarea unei atelectazii lobare sau aspirarea secrețiilor care obstruează lumenul bronșic).

Două studii asupra pacienților arși cu semne clinice de inhalare de fum au stabilit o slabă corelare între rezultatele bronhoscopiei și necesitatea suportului ventilator sau cu dezvoltarea ulterioară a ARDS, concluzionând că bronhoscopia imediată nu indică nici nivelul suportului respirator de care va fi nevoie și nici nu prezice durata lui. Curbele flux-volum pot fi folositoare, dar sunt greu de realizat și dificil de interpretat. Radiografia toracică standard, efectuată la internare, este puțin sensibilă în detectarea leziunilor pulmonare severe imediat după expunerea la fum, cu o rată a rezultatelor fals negative de 92%. Computer-tomografia (CT) poate fi utilă în demonstrarea atelectaziilor precoce și a edemului bronșic, dar este scumpă și întârzie tratamentul și, similar cu bronhoscopia, nu are implicații practice asupra tratamentului.

Tratament. ***Căile aeriene superioare.*** Nu s-a elaborat nici un tratament standard pentru asigurarea supraviețuirii după intoxicația cu fum. În prezența edemului laringian important este indicată intubația oro- sau nazotraheală. Traheostomia nu este o procedură de urgență și nu va fi folosită ca prim pas în managementul căilor aeriene la pacienții cu arsuri ale feței și ale gâtului. În schimb, va fi plasată o sondă endotraheală cu balonaș ușor umflat, care va fi lăsată pe loc aproximativ 72 de ore sau până când edemul orofaringian generalizat se remite. Capacitatea pacientului adult de a respira pe lângă sondă, când balonașul este dezumflat, reprezintă o indicație de detubare. Această evaluare este dificil de realizat la copii, datorită dimensiunilor anatomice mici, folosirii sondelor endotraheale fără balonaș, incidenței crescute a stridorului postdetubare și necesității frecvente de reintubare. Incidența stridorului postdetubare la arși este de 47%, comparativ cu 4% la pacienții chirurgicali cu operații elective. Tratamentul stridorului postdetubare include administrarea de adrenalină racemică și amestec heliu-oxigen (Heliox).

Căile aeriene inferioare și leziunile alveolare. Traheobronșita, întâlnită frecvent la victimele inhalării de fum și gaze toxice, produce wheezing, tuse și retenție de secreții. Nepotrivirea ventilației cu perfuzia, prezentă la acești pacienți, poate determina grade ușoare până la moderate de hipoxemie, dependente de gradul de afectare pulmonară; de aceea, suplimentarea oxigenului se va face de rutină. Rezistența crescută în căilor aeriene este mai frecvent rezultatul îngustării calibrului căilor aeriene (prin edem al mucoasei/ submucoasei și retenție de secreții) decât al prezenței unui adevărat bronhospasm. Deși la pacienții cu boli bronhospastice anterioare este indicată o probă terapeutică cu bronhodilatatoare, eficacitatea lor este discutabilă. Cel mai frecvent sunt folosite: β_2 agoniștii, adrenalina racemică, administrate prin nebulizare sau puff- uri, terbutalina, administrată subcutanat, sau aminofilina administrată intravenos.

Semnul obiectiv al afectării căilor aeriene inferioare este hipoxemia diagnosticată prin pulsoximetrie sau, preferabil, prin analiza gazelor sangvine arteriale. Pentru că majoritatea victimelor inhalării primesc oxigen suplimentar, pulsoximetria nu poate detecta diferențe semnificative între oxigenul alveolar și cel arterial; saturații mai mici de 95% nu apar până când P_{O_2} nu este sub 80 mmHg. Analiza gazelor arteriale reprezintă reperul de ales în evaluarea oxigenării după leziuni prin inhalare. Terapia inițială va include întotdeauna administrarea de oxigen cu debit crescut pentru a suplimenta oxigenarea și a scădea carboxihemoglobina. Trebuie asigurată eliberarea căilor aeriene superioare, iar rezistența căilor aeriene trebuie minimalizată prin fizioterapie toracică și/sau bronhodilatatoare. Hipoventilația de cauză centrală, cauzată de CO sau de intoxicația cu cianați, va fi tratată imediat prin intubație orotraheală și ventilație asistată și eforturi de a contracara intoxicația.

Tratamentul intoxicației cu fum este unul suportiv, iar scopul este de a menține o ventilație și o oxigenare adecvate, până în momentul în care leziunile pulmonare se vindecă singure. Cazurile ușoare de intoxicație cu fum se tratează cu aer intens umidificat, toaletă pulmonară riguroasă și, la nevoie, bronhodilatatoare.

Necesitatea ventilației mecanice pentru a îmbunătăți oxigenarea se determină prin măsurători repetate ale gazelor sangvine. Ca un reper, raportul Pa_{O_2}/FIO_2 (P/F) poate fi calculat fără proba de sânge venos amestecat și folosit ca o aproximare a fracției de șunt. Un raport P/F între 200 și 400 indică o leziune ușoară până la medie, care necesită, în mod obișnuit, numai suplimentarea oxigenului. Un raport P/F sub 200 indică o lezare importantă a parenchimului pulmonar și necesitatea intubării și a ventilării mecanice cu fracție inspiratorie a oxigenului crescută sau cu presiuni pozitive la sfârșitul expirului (PEEP). Din cauza prezenței frecvente a atelectaziilor după expunerea alveolară la fum, PEEP poate fi utilizat, asigurându-ne că presiunile nu sunt excesive, după folosirea inițială a unor volume curente mari (10-15 ml/kg) fixate la începutul ventilației controlate în volum. Volumul curent va fi monitorizat prin determinarea complianței pulmonare totale pentru un interval de volume curente, cu evitarea acelor volume asociate cu o reducere a complianței (și creșterea riscului de ruptură pulmonară).

Ventilația cu frecvențe înalte a fost încercată la pacienții cu leziuni produse prin inhalare. Acest mod de ventilație asigură o oxigenare adecvată la un FI_{O_2} mic, cu presiuni maxime și medii scăzute. Beneficiul acestei tehnici este reprezentat de creșterea evidentă a clearance-ului secrețiilor bronșice. Studiile inițiale sugerează potențiala superioritate față de ventilația standard. Cauzele mecanice ale unei ventilări deficitare sunt: amplianța redusă a mișcărilor peretelui toracic determinată de arsurile pe toată grosimea, pneumotoraxul determinat de presiunile crescute produse de ventilator și problemele mecanice legate de sonda endotraheală.

Realizarea unei traheostome, la pacienții arși, este controversată. Dacă există un pericol iminent de obstrucție a căilor aeriene superioare, iar încercările de intubație orotraheală eșuează, este indicată cricotiroidotomia de urgență. Indicațiile pentru traheostomia „la rece" s-au schimbat. După perioada anilor '70, când traheostomia era metoda standard de securizare a căilor aeriene în cazul arsurilor severe, câteva studii au asociat procedura cu o rată a mortalității variind între 52 și 100%, datorită incidenței mai crescute a infecțiilor pulmonare fatale. În anii '80, progresele realizate în construcția sondelor endotraheale au determinat creșterea eforturilor pentru evitarea traheostomiei. În mod obișnuit, rata mortalității pacienților arși cu traheostomie nu este diferită de cea a pacienților intubați orotraheal, în ciuda faptului că primul grup cuprinde pacienți cu arsuri atât de grave încât supraviețuirea este puțin probabilă. Pentru pacienții care necesită intubație orotraheală prelungită, traheostomia va fi realizată după 3-30 zile de la intubație. Pacienții cu arsuri ale feței anterioare a gâtului, care necesită traheostomie, vor suporta întâi excizia și grefarea suprafeței afectate, urmând ca la 5-7 zile după aceasta să se realizeze traheostoma. Astfel se minimalizează complicațiile infecțioase, pulmonare și ale arsurii, determinate de traheostomie.

Antibioterapia profilactică nu este eficientă în pneumoniile chimice determinate de arsuri, iar tratamentul ulterior al arsurii și al unei eventuale pneumonii bacteriene poate fi mai dificil, prin selectarea microorganismelor rezistente. Steroizii sunt folosiți în mod obișnuit la pacienții cu astm sever. A existat tendința, în cazul intoxicației cu fum, de a se folosi steroizi, pentru acțiunea lor spasmolitică (bronhodilatatoare) și antiinflamatoare. Printr-un studiu orb, prospectiv, pe pacienții cu intoxicație cu fum asociată cu arsuri majore, Moylan și Chan au demonstrat că mortalitatea și complicațiile infecțioase au fost mai mari la pacienții tratați cu steroizi. Robinson a constatat că steroizii nu au modificat evoluția pacienților fără arsuri asociate, făcând un studiu pe pacienții internați după incendiile din 1981 de la MGM Grand și hotelul Hilton. Un studiu realizat asupra efectului administrării de surfactant obținut prin inginerie genetică asupra pacienților cu intoxicație de fum nu a evidențiat nici o îmbunătățire.

Decizia de internare în spital, precum și necesitatea tratamentului de specialitate depind de severitatea simptomelor determinate de inhalarea de fum și de arsurile asociate. Un pacient care prezintă simptome legate de inhalarea de fum și are arsuri importante va fi internat. Dacă arsurile reprezintă mai mult de 15% din suprafața corporală totală, pacientul va fi internat într-o secție de terapie intensivă a unui centru de tratament al arsurilor. În absența arsurilor, internarea depinde de intensitatea simptomelor, prezența bolilor asociate și de circumstanțele sociale ale pacientului. Pacienții fără alte probleme de sănătate, care prezintă simptome ușoare (wheezing expirator discret, producție minimă de spută, nivelul de CO < 10, gaze sangvine normale), au o locuință și o persoană care îi poate supraveghea, vor fi observați câteva ore și, apoi, externați. Pacienții cu probleme cardiace sau pulmonare preexistente vor fi internați pentru supraveghere. Pacienții care prezintă simptomatologie moderată (wheezing generalizat, răgușeală ușoară, producție moderată de spută, nivelurile de CO între 5și 10%) și gaze sangvine normale vor fi internați în vederea monitorizării atente și tratamentului. Simptomele severe („sete de aer", wheezing sever, producție masivă de spută carbonacee) necesită intubare, o posibilă bronhoscopie în scop terapeutic, suport ventilator și transfer într-o secție ATI.

TRATAMENTUL LOCAL

Excizia și grefarea precoce. Timp de mulți ani, arsurile au fost tratate prin spălare zilnică, îndepărtarea detritusurilor tisulare și aplicarea locală de pansamente îmbibate cu soluții saline, până când se vindecau spontan sau până când apărea țesutul de granulație la baza plăgii. Dacă se previne infectarea lor, arsurile dermice superficiale se vindecă în decurs de două săptămâni, iar arsurile dermice profunde se vindecă după câteva săptămâni. Arsurile pe toată grosimea își deterseză escara între 2 și 6 săptămâni, prin producție bacteriană de colagenaze și prin debridarea mecanică zilnică. Când patul granular devenea liber de detritusuri și era relativ neinfectat, se aplicau grefe de piele liberă despicată, de obicei, la 3-8 săptămâni după agresiune, cu succes în proporție de 50%. După grefări repetate se putea obține acoperirea completă a plăgii. Răspunsul inflamator intens și prelungit determina apariția cicatricelor hipertrofice și a zonelor contractate. Kinetoterapia viguroasă, suportul nutrițional, suportul psihosocial și terapia durerii efectuate zilnic, timp de mai multe săptămâni sunt necesare pentru a obține un rezultat satisfăcător.

Aceasta nu mai este procedura standard. Pentru arsurile profunde, decât să se aștepte separarea spontană, mai bine se îndepărtează chirurgical escara, iar plaga este acoperită prin tehnici de grefare, prin plasarea imediată a lambourilor adecvate. Câteva tehnici avansate au făcut posibile aceste lucruri. Există, în momentul actual, un control riguros al sângelui administrat, echipamente și metode mai bune pentru monitorizarea pacientului și o mai bună înțelegere a fiziopatologiei și a necesităților metabolice crescute ale pacienților

cu arsuri majore. Capacitatea de a stabiliza un pacient în câteva zile postarsură îi permite chirurgului să îndepărteze arsurile profunde înainte de apariția infecției. O tehnică chirurgicală agresivă a determinat o serie de avantaje în cazul arsurilor mari și mici. Acoperirea precoce a plăgii scurtează spitalizarea și durata bolii. Studiile inițiale nu demonstrează diferențe semnificative în ceea ce privește rezultatele cosmetice și funcționale, dar, pe măsură ce chirurgii au devenit mai experimentați, au apărut atât rezultatele funcționale, cât și cele cosmetice. Acest lucru a fost demonstrat în special pentru arsurile feței, ale mâinilor și ale picioarelor.

Istoric. Principiul chirurgical conform căruia „plăgile curate vor fi închise" a fost aplicat încă de pe vremea lui Hipocrate. Din motive tehnice, arsura a reprezentat excepția de la regulă. La începutul secolului XX s-a încercat închiderea primară a plăgilor de arsură mari, dar instabilitatea generală a pacientului, hemoragiile masive, respingerea grefei, malnutriția și infecția au determinat o rată a mortalității atât de mare, încât excizia arsurilor majore a fost abandonată. Datorită extinderii relativ limitate, arsurile electrice rămân o excepție. Cope a fost primul care a raportat o serie de 58 de excizii primare și grefări, la 38 de pacienți, după un incendiu dintr-un club de noapte, în 1947. Din 1961 până în 1974, Janzekovic a tratat un lot de 2615 pacienți, dintr-un total de 4370, prin excizie tangențială precoce (sau secvențială) și autografare stratificată; cele mai multe arsuri au fost mici (sub 20% din suprafața corporală totală). Timpul de spitalizare a scăzut semnificativ, suferința bolnavului s-a redus, necesitatea procedurilor reconstructive a scăzut, iar sechelele inestetice s-au diminuat. La începutul anilor 1980, s-au adunat mai multe date clinice și experimentale care au sugerat că acoperirea imediată a plăgii de arsură asigură rezultate mai bune și un răspuns metabolic îmbunătățit. Este greu de dovedit că excizia precoce determină scăderea mortalității la pacienții cu arsuri extinse (peste 60% din suprafața corporală totală). Până când nu va fi disponibilă o „piele artificială" eficientă, scopul acoperirii precoce complete a plăgii la pacienții cu arsuri masive nu va putea fi atins. La acești pacienți locurile donatoare sunt limitate, iar arsurile excizate trebuie să fie acoperite cu pansamente biologice temporare, până când zona donatoare se vindecă și poate fi din nou folosită pentru recoltare. Aprobarea recentă de către FDA a unui substituent dermic artificial permanent, constituit dintr-o matrice de colagen combinată cu glucozaminoglican (condroitin 6-sulfat), care acționează ca un model pentru celulele endogene în vederea realizării unui nou derm, reprezintă un pas major în dezvoltarea unui substituent permanent de piele.

Pacienții vârstnici reprezintă o problemă specială. Stresul continuu pe care îl reprezintă arsura determină o incidență crescută a accidentelor cardiace și cerebrovasculare. Pielea atrofiată a pacienților vârstnici determină probleme în vindecarea plăgii de arsură și a zonei donatoare. Nu s-a obținut o scădere substanțială a mortalității pentru pacienții vârstnici. Rata mortalității pentru pacienții peste 65 de ani, cu arsuri mai mici sau egale cu 20% din suprafața corporală totală, rămâne de aproximativ 10%. Aceasta crește logaritmic, pe măsură ce mărimea arsurii crește, și nu există decât puțini supraviețuitori dacă arsura depășește 50% din suprafața corporală totală.

Multe centre de tratament al arsurilor practică excizia precoce și grefarea. Atunci când experiența va determina transformarea tehnicii în rutină, excizia precoce și grefarea vor deveni tratamentul de elecție pentru toate arsurile dermice profunde și arsurile pe toată grosimea. Această procedură este încă limitată de dificultatea diagnosticării profunzimii arsurii, de limitarea zonelor donatoare și de dificultățile legate de excizarea unor arii tridimensionale, cum sunt: perineul, urechile și nasul.

Statusul actual al tratamentului arsurii. Probele susțin următoarele concluzii:

1. Arsurile pe toată grosimea de dimensiuni reduse (mai mici de 20%) și arsurile cu profunzime nedeterminată (parțial profunde sau pe toată grosimea), dacă sunt tratate de un chirurg experimentat, pot fi excizate și grefate în siguranță, cu scăderea timpului de spitalizare, a costului pentru pacient și micșorarea perioadei de absentare de la serviciu sau școală.
2. Excizia-grefarea precoce scade dramatic numărul debridărilor dureroase necesare.
3. Pacienții cu arsuri cuprinse între 20 și 40% din suprafața corporală totală vor avea mai puține complicații septice dacă sunt tratați prin excizie-grefare precoce.
4. La animalele cu arsuri experimentale, deprimarea răspunsului imun și hipermetabolismul determinate de arsură pot fi ameliorate prin îndepărtarea precoce a plăgii post-combustionale.

Impresiile clinice, fără dovezile clare care să le susțină, sugerează că:

1. Cicatrizarea este mai bună dacă plăgile sunt acoperite precoce, determinând un aspect mai plăcut și necesitând mai puține proceduri reconstructive. Nu există o cuantificare a sechelelor estetice acceptabile, iar studiile comparative necesită apariția în viitor a unei scale acceptabile pentru măsurarea rezultatelor.
2. Mortalitatea prin infectarea plăgilor este mai scăzută după excizia precoce a arsurilor majore. Din cauză că plăgile care depășesc ariile donatoare nu pot fi complet acoperite în toată perioada de timp până când se poate face o nouă recoltare din zonele donatoare, dovada va veni numai în momentul în care se va produce o acoperire permanentă, durabilă.
3. Mortalitatea determinată de alte complicații ale arsurilor majore poate fi scăzută prin excizie-grefare precoce. Scăderea stresului, a hipermetabolismului și a încărcăturii bacteriene totale permit pacientului să reziste altor complicații. Singurele date care susțin această concluzie provin din studiile pe animale de laborator.

Considerații tehnice. Excizia a mai mult de 10% din suprafața corporală totală va fi făcută într-un mediu special. Fără garouri, hemoragia poate fi masivă. Pierderea grefei poate fi catastrofală. O monitorizare atentă, o îngrijire specială, kinetoterapia, suportul nutrițional, analgezia și prezența permanentă a unui medic sunt obligatorii. Arsurile mici în zone importante (mâini, față, picioare) necesită o experiență îndelungată.

Exciziile vor fi realizate cât mai curând posibil după stabilizarea pacientului. Aceasta permite ca plaga să fie acoperită înainte de apariția infecției și, la arsurile masive, permite refolosirea zonelor donatoare pentru o nouă recoltare cât mai curând posibil. Rezultatele estetice sunt mai bune dacă plaga poate fi excizată și grefată înainte ca răspunsul inflamator intens, asociat arsurii, să devină bine exprimat. Orice arsură care necesită mai mult de 3 săptămâni pentru vindecare devine, teoretic, o candidată pentru excizie în prima săptămână postagresiune. Excizia plăgii se adaptează la toate grupele de vârstă; sugarii, copiii mici și pacienții vârstnici necesită monitorizare perioperatorie atentă.

Excizia poate interesa arsura și țesutul adipos subcutanat până la nivelul fasciei superficiale (excizie în plan suprafascial) sau prin îndepărtări secvențiale de straturi subțiri din țesutul ars, până când rămâne țesutul viabil (excizie secvențială). Excizia în plan suprafascial asigură un pat viabil pentru grefare, dar durează mai mult, sacrifică țesutul adipos și limfaticele potențial viabile și determină defecte cosmetice permanente. Excizia secvențială poate determina o pierdere masivă de sânge și riscă grefarea pe un pat cu viabilitate incertă, dar sacrifică minimum de țesut viabil și duce la rezultate cosmetice mult superioare exciziei în plan suprafascial. Practica zilnică rezervă exciziile în plan suprafascial pacienților cu arsuri de gradul IV și pacienților cu arsuri extinse, care nu-și pot permite să piardă grefele.

Excizia tangențială (secvențială). Principiul exciziei tangențiale este acela de a îndepărta rând pe rând straturi foarte subțiri ale escarei până când se ajunge la țesut viabil. Arsura poate fi îndepărtată cu o varietate de instrumente, dar obișnuit cu dermatoame electrice sau manuale. Arsurile relativ superficiale și unele arsuri cu profunzime moderată vor sângera activ din mii de capilare, după o singură folosire a dermatomului. Dacă patul nu va sângera activ, o altă felie cu aceeași grosime va fi îndepărtată, până când se ajunge la un pat dermic viabil sau până la țesut adipos subcutanat. Dacă inspecția patului dermic sau a țesutului adipos evidențiază o suprafață mai degrabă cenușie și mată, decât una albă și strălucitoare, sau prezența vaselor obstruate, atunci excizia se va aprofunda. Țesutul adipos care prezintă o colorație maronie, conține sânge stagnant sau vase sanguine obstruate de cheaguri, nu va suporta o grefă de piele, excizia necesitând aprofundare până când patul va conține grăsime de culoare galbenă, cu vase care sângerează activ. Sângerarea este controlată cu bureți îmbibați cu soluție de adrenalină 1:10000, aplicată timp de 10 minute. Sângerarea prelungită este controlată prin electrocoagulare. Hemoragiile majore sunt rare; când apare sângerarea, ea este invariabil asociată cu cauterizare inadecvată a vaselor cu flux pulsatil.

Zonele de la nivelul extremităților pot fi excizate folosind un garou. Dermul cu aspect cadaveric și lipsa sângerării active pot cu ușurință să-l inducă în eroare pe chirurg, care, prin aprofundarea excizării mai mult decât este necesar, va sacrifica mai mult țesut normal.

Excizia în plan suprafascial. Excizia în plan suprafascial este rezervată pentru pacienții cu arsuri foarte profunde (carbonizări, arsuri produse prin contact prelungit, arsuri produse prin metale topite și arsuri electrice) sau pentru pacienții care prezintă arsuri pe suprafețe foarte mari, amenințătoare de viață, arsuri în toată grosimea. Tehnica cea mai obișnuită folosește un electrocauter ce are posibilități de tăiere și coagulare.

Avantajele exciziei în plan suprafascial sunt:

1. Determină un pat cu viabilitate certă.
2. Garourile pot fi folosite de rutină pentru extremități.
3. Hemoragia intraoperatorie este mai mică decât la excizia tangențială.
4. Este necesară mai puțină experiență pentru a obține un pat optim.

Dezavantajele sunt:

1. Timpul operator este mai lung.
2. Poate determina defecte estetice importante, în special la obezi.
3. Când excizia este circumferențială, incidența edemului distal este mai mare.
4. Există un pericol mai mare de lezare a nervilor și a tendoanelor superficiale.
5. Poate să apară denervare cutanată care poate fi sau nu permanentă.
6. Pierderea grefei de la nivelul fasciilor relativ slab vascularizate care acoperă articulațiile (cot, genunchi, gleznă) poate duce la un pat negrefabil, care necesita în final acoperire cu lambouri.

Reconstrucția precoce. Un posibil avantaj al exciziei și grefării este obținerea unei plăgi închise înainte de apariția unui răspuns inflamator intens. Dacă se acordă o atenție sporită pentru respectarea principiilor chirurgiei plastice, necesitatea procedurilor reconstructive ulterioare va fi redusă. Îmbinarea grefelor de piele la nivelul articulațiilor va fi evitată, iar grefele, atunci când este posibil, vor fi plasate transversal. Grefele de piele groasă determină rezultate mai bune decât cele cu piele subțire. Dacă arsura este bine excizată, iar pielea poate fi cruțată, grefele de piele groasă se vor folosi la nivelul feței, a gâtului și a altor zone importante din punct de vedere cosmetic. Ariile donatoare pot fi acoperite cu grefe de piele subțire, varianta subțire, pentru a minimaliza riscul apariției cicatricelor hipertrofice la nivelul zonelor donatoare. Oricând este posibil, zonele importante din punct de vedere cosmetic vor fi grefate cu piele totală. Deși grefele de piele tip rețea asigură o acoperire cu o funcționalitate excelentă, modelul tip rețea cu ochiuri persistă ca o amintire permanentă a arsurii.

Lambourile adiacente de piele grefată vor fi aproximate cu atenție. În timp ce pentru zonele în care sechelele cosmetice nu reprezintă o problemă este adecvată folosirea clemelor, în zonele critice, cum este fața, se preferă sutura marginilor grefelor adiacente. Dacă după grefarea cu piele totală plaga poate fi lăsată liberă sau pansată uscat, se pot folosi în mod eficient benzi sterile. În cazul pansamentelor umede, benzile sterile nu se pot folosi.

Urmând aceste principii de reconstrucție precoce în timpul primei intervenții, putem evita în totalitate necesitatea unor intervenții ulterioare și se poate converti un efort reconstructiv major într-unul minor.

Zonele donatoare. În trecut, când erau grefate numai arsurile pe toată grosimea, iar pacienții suportau debridări zilnice timp de mai multe săptămâni, zonele donatoare erau tratate superficial. Ele erau acoperite fie cu comprese uscate de tifon, fie cu comprese îmbibate cu agenți antimicrobieni sau coloranți. Erau lăsate să se usuce, iar stratul de tifon era îndepărtat după 2-3 săptămâni, îndepărtând uneori și zone importante din noul epiteliu. Pentru că s-au dezvoltat programe agresive de excizie-grefare precoce, zonele donatoare au devenit o prioritate. Prin excizie precoce pacientul este scutit de debridările dureroase zilnice, iar pacienții și-au concentrat atenția asupra durerii din zona donatoare pentru că durerea din zona excizată s-a redus foarte mult.

Există sute de tipuri de pansamente pentru zona donatoare și pentru îngrijirea plăgii postgrefare. Studiile clinice indică faptul că nu există un pansament optim pentru zonele donatoare. Toate tipurile de pansamente par să fie eficiente, iar timpul de vindecare diferă cu numai 1-2 zile. Nivelul de confort și ușurința aplicării tratamentului reprezintă determinanții cei mai importanți.

Locurile donatoare vindecate nu sunt scutite de complicații. Suplimentar cicatrizării hipertrofice și modificării pigmentației, pacienții pot fi deranjați de apariția veziculelor,

timp de câteva săptămâni. Veziculele se autolimitează și se tratează în mod obișnuit prin bandajare sau pomezi, până când reepitelizează. Infecțiile apar în aproximativ 5% din cazuri și se tratează prin antibioterapie sistemică, pansamente umede aplicate continuu sau sulfadiazină argentică.

SUBSTITUENȚII DE PIELE

Următorul pas major în îngrijirea arsurilor este reprezentat de crearea pielii artificiale, care să fie ușor disponibilă, să îndeplinească funcția de barieră (epidermul) și să asigure rezistența structurală și flexibilitatea dermului. Ea trebuie să fie permanentă, accesibilă, să nu determine cicatrici hipertrofice, să asigure o pigmentare normală și să crească o dată cu dezvoltarea copiilor. Progresul către acest obiectiv a fost substanțial în ultimul deceniu.

Culturile autologe de keratinocite. În cursul primelor procedee de grefare succesele obținute în cultivarea in vitro a celulelor epidermice (keratinocite) a determinat o acoperire permanentă în care zone foarte mici de țesut neafectat de arsură funcționau ca sursă de keratinocite, care prin multiplicare formau straturi de celule ce se grefau pe patul granular, închizând plăgile întinse, atunci când zonele donatoare erau limitate. Prima grefare reușită a fost raportată la copii în 1986. În decurs de trei săptămâni, fragmentul de piele biopsiat inițial se poate mări de 1000 de ori, producând sute de lambouri de 5/5 cm^2 de epiderm, cu o grosime de 3-8 straturi celulare. Plasând aceste lambouri fragile pe o plagă rămasă în urma excizării, s-ar putea obține o acoperire permanentă a plăgii. A fost câștigată o experiență considerabilă în ceea ce privește autografele realizate prin culturi autologe de keratinocite (CEA). Rămân deocamdată controversate eficacitatea, durabilitatea, necesitatea și raportul cost-eficiență.

Eficacitatea este legată de patul pe care se aplică cultura autologă de epiderm, cele mai bune rezultate obținându-se cu derm nativ sau allogenic (allografe de la cadavre). Contaminarea bacteriană și colonizarea patului grefat duc la distrugerea rapidă a grefei.

Autografa realizată prin cultura de keratinocite este slab aderentă și extrem de fragilă timp de câteva luni de la aplicare. Trebuie luate precauții pentru evitarea apariției veziculelor sau a pierderii grefei în timpul mișcărilor, al frecării, al scărpinării și al terapiei fizice, datorită lipsei dermului la nivelul exciziilor care ajung la țesutul adipos sau la fascie. Evenimentele histologice, care conduc la maturarea autografelor realizate din culturile de keratinocite, par discordante. Un studiu a raportat că în decurs de 6 zile „s-a regenerat un epiderm plat, cu toate straturile prezente, iar procesul formării noii joncțiuni dermo-epidermice a început" și „în decurs de 3-4 săptămâni, joncțiunea dermo-epidermică a fost completă, dar maturizarea completă a fibrelor de ancorare necesită mai mult de 1 an". Compton raportează că „țesutul conjunctiv subiacent formează inițial o cicatrice normală, dar ulterior se remodelează profund, regenerând elastina, iar refacerea unui adevărat derm necesită 4-5 ani". Putland a arătat că „interfața dintre grefa obținută prin cultura keratinocitelor și patul de grefare rămâne îngustă timp de până la trei ani, la trei din patru pacienți. Crestele dermice ale CEA, dacă s-au format ulterior, sunt rare, subțiri și mici, în timp ce grefele de piele despicată expandate au creste dermice bine definite după 1 an". S-a concluzionat că fragilitatea persistentă a CEA este legată de formarea cu întârziere a crestelor dermice.

Când pacientul este internat, o biopsie de piele de 1 cm^2 se trimite la un laborator comercial pentru cultivare. După trei săptămâni se livrează lambouri de 5/5 cm^2 de culturi de celule. CEA sunt scumpe. Rue a raportat că prețul mediu al unei CEA care acoperă numai 4,7% din suprafața corporală totală este de 43000 $.

Pot fi trase următoarele concluzii:

1. Keratinocitele cultivate pot fi crescute timp de trei săptămâni și se pot grefa cu succes pe un pat viabil, neinfectat, rămas după excizia plăgii post-combustionale. Pentru arsurile masive, unde nu există zone donatoare disponibile, CEA poate fi salvatoare de viață, în special la copii.
2. Rezultatele privind acceptarea grefei pot fi de la mediocre până la excelente, cu o rată de succes de 30-40%.
3. Din cauza lipsei dermului, în stadiile incipiente ale vindecării plăgii, CEA asigură numai o barieră funcțională pentru prevenirea exsudării lichidiene și a invaziei bacteriene.
4. Grefa este fragilă și trebuie protejată împotriva distrugerii mecanice timp de câteva luni, limitând activitățile zilnice, kinetoterapia și terapia ocupațională.
5. Costul este de aproximativ 6000-10000 $ pentru fiecare procent de suprafață corporală acoperit.
6. CEA reprezintă o măsură temporară, permițând supraviețuirea pacienților cu arsuri extinse. Este puțin probabil ca ele să reprezinte o soluție permanentă, pentru că nu asigură decât jumătate din componentul bilaminar al pielii.

Substituenții dermici. Mulți cercetători au încercat să creeze o matrice dermică pe care să fie grefate CEA sau grefe epidermice subțiri. Singurul substituent dermic sintetic aprobat de FDA, un material dezvoltat de Burke și Yannis, este reprezentat de o matrice de colagen bovin cu fibre de diametre și lungimi similare cu cele ale dermului, cu o substanță bazală, condroitin 6 sulfatul, care umple porii. El asigură o bază pe care fibroblaștii nativi, celulele endoteliale și macrofagele pot înlocui colagenul cu o matrice dermică, care structural seamănă cu dermul mai mult decât cicatricea dezorganizată. Într-un studiu multicentric, care urmărea dacă rezultatele obținute cu grefe epidermice ultrasubțiri care acopereau această matrice sunt egale cu cele obținute prin grefele convenționale, rezultatele au fost excelente. Acest material este în uz, determinând rezultate cosmetice și funcționale mai bune folosind grefe epidermice ultrasubțiri, astfel că zonele donatoare pot fi folosite frecvent pentru recoltare în cazul arsurilor mari.

SUPORTUL NUTRIȚIONAL

Efectele răspunsului hipermetabolic la agresiunea termică se manifestă printr-un consum exagerat de energie și printr-o pierdere masivă de azot. Suportul nutrițional este îndreptat în special pentru asigurarea necesarului caloric potrivit consumului de energie și asigurarea necesarului de azot care să înlocuiască sau să mențină depozitele de proteine ale organismului.

Modificările metabolismului sunt induse de modificările majore produse în profilul hormonal, incluzând creșterea nivelurilor de catecolamine, glucocorticoizi și glucagon. Acești hormoni, împreună cu alte peptide circulante, cum sunt IL-1, TNF și probabil IL-6, accelerează catabolismul proteic, gluconeogeneza și lipoliza. Nivelurile de insulină sunt de obicei în limite normale sau crescute, dar ele sunt scăzute

comparativ cu concentrațiile plasmatice crescute de glucagon. Catecolaminele și glucocorticoizii antagonizează acțiunea insulinei, hormonul anabolic cheie în ceea ce privește stocarea rezervelor metabolice în celule. Aceste modificări metabolice și hormonale au efecte importante asupra statusului nutrițional.

Necesitățile calorice. Malnutriția pacienților care au suportat o intervenție chirurgicală se caracterizează, în primul rând, printr-o balanță energetică negativă. Hipermetabolismul și hipercatabolismul sunt consecințe ale oricărei agresiuni. Cauza hipermetabolismului pare a fi răspunsul la stres, mediat neurohormonal și citokinic. Magnitudinea creșterii ratei metabolice este direct proporțională cu mărimea plăgii de arsură. Consumul total de energie poate fi crescut cu 15-100% față de nevoile bazale, creșterea fiind mai mare decât cea determinată de alte tipuri de leziuni. Necesarul energetic trebuie evaluat cu atenție, în vederea stabilirii unei diete parenterale sau enterale. Dacă regimul este deficitar în calorii, sinteza proteică va fi suboptimală, iar balanța azotată va continua să fie negativă. Pentru calcularea necesarului caloric zilnic al pacientului ars există formule matematice. Cea mai utilizată formulă este ecuația Harris-Benedict, modificată de Long (Tabelul 7-3). Ecuația Harris-Benedict estimează rata metabolică bazală (BMR) cu o acuratețe rezonabilă. Long propune ca BMR să fie multiplicată cu variați factori de stres, dependenți de tipul injuriei. Actual, pentru pacienții arși, factorul de corecție este de 1,3. Cu cât starea pacientului este mai gravă, cu atât acuratețea formulelor standard pentru estimarea cheltuielii calorice este mai scăzută.

Tabelul 7-3.
Modificarea Long a ecuației Harris-Benedict

Bărbați

BMR = (66,47 ± 13,75 greutate ± 5,0 înălțime = 6,76 vârstă) × (factorul de activitate) × (factorul de agresiune)

Femei

BMR = (655,10 ± 9,56 greutate + 1,85 înălțime = 4,68 vârstă) × (factorul de activitate) × (factorul de agresiune)

Factorul de activitate

Pacient imobilizat la pat: 1,2.

Pacient deplasabil: 1,3.

Factorul de agresiune

Operații minore: 1,20.

Traumatisme osoase: 1,35.

Sepsis sever: 1,60.

Arsuri termice grave: 2,10.

BMR= rata metabolică bazală.

Determinarea de rutină a consumului energetic în repaus (REE), prin măsurarea consumului de oxigen și a producerii de dioxid de carbon, se realizează de cel puțin 2 ori pe săptămână în cazul pacienților arși, pentru a realiza o ajustare corectă a nevoilor calorice. REE nu va fi considerată ca reprezentând necesarul caloric pe 24 de ore. Se vor lua în calcul fluctuațiile consumului de energie, determinate de kinetoterapie, stres, creșteri ale temperaturii corporale, schimbări ale pansamentelor și altele. Necesarul caloric va fi calculat la 120-130% din REE măsurată. Excreția urinară de azot se măsoară relativ ușor, dar pierderile de azot prin pansamente și piele fac dificilă o evaluare cu acuratețe a balanței azotate.

Carbohidrații. Carbohidrații, în special sub formă de glucoză, par a fi cea mai bună sursă neproteică de calorii în cazul pacienților arși. Câteva țesuturi, printre care plaga arsă, țesutul nervos și elementele figurate ale sângelui, utilizează obligatoriu glucoză. Dacă nu se asigură o nutriție corespunzătoare, furnizarea de glucoză către aceste țesuturi este asigurată prin scăderea masei țesuturilor moi. În inaniție, sursele majore de precursori cu trei atomi de carbon pentru gluconeogeneza hepatică sunt plaga și mușchiul scheletic. Plaga folosește glucoza pe calea glicolizei anaerobe, determinând ca produs final mari cantități de lactat. Plaga își asigură necesarul ridicat de glucoză prin creșterea ratei de livrare a glucozei, care este posibilă prin accentuarea circulației la nivelul plăgii.

La nivelul ficatului, lactatul este extras și utilizat pentru gluconeogeneză în cadrul ciclului Cori. Concomitent alanina, glutamina și alți aminoacizi „glicogenici" contribuie la creșterea gluconeogenezei. Ureogeneza, ureea fiind produsul final al metabolismului proteic, crește în paralel cu creșterea producției hepatice de glucoză. Aminoacizii și lactatul produs de plagă reprezintă aproximativ 1/2 - 2/3 din substratul pentru gluconeogeneza hepatică. Hiperglicemia ușoară, observată la pacienții arși hipermetabolici, este o consecință a producției hepatice crescute de glucoză și nu a utilizării periferice scăzute.

Pentru că glucoza este obținută pe calea gluconeogenezei, ca produs final derivat din proteinele aflate în depozite, depleția proteică din timpul perioadei de inaniție duce la deficit energetic și la perturbarea proceselor energetice glucozodependente la nivel celular. Mecanismele de transport activ, responsabile de menținerea gradientelor ionice transmembranare de la nivelul eritrocitelor, sunt perturbate în cazul pacienților arși catabolici. Gradientele anormale de sodiu și potasiu de la nivel eritrocitar pot fi combătute asigurând acestor pacienți niveluri crescute de carbohidrați, sub formă de glucoză. Clearance-ul hepatic al verdelui de indocianină, al cărui transport este un proces activ, cu consum de energie, este scăzut la pacienții sever agresionați, când necesarul energetic este asigurat, dar glucoza este înlocuită cu un alt produs lipsit de glucoză. Soluțiile de glucoză tamponată cu insulină corectează „sindromul celulei bolnave" la bolnavii arși, care prezintă o natriureză rapidă și diureză nonosmotică atunci când necesarul metabolic este acoperit prin administrarea de glucoză.

Proteinele. Combinarea soluțiilor nutritive care conțin glucoză cu cele care conțin azot îmbunătățește balanța azotată și permite folosirea mai multor calorii pentru refacerea balanței azotate decât în cazul folosirii fiecărei soluții în parte. Suportul energetic și proteic contribuie împreună la conservarea depozitelor de proteine. După injurie, prin efectele individuale, glucoza și aminoacizii intervin asupra bilanțului azotat prin cel puțin 2 mecanisme. Aminoacizii administrați inițiază sinteza proteinelor viscerale și musculare, fără a afecta rata distrugerii proteice. Glucoza întârzie consumarea rezervelor totale de proteine și scade rezervele totale de aminoacizi, dar exercită efecte limitate asupra sintezei proteice. Ambele mecanisme îmbunătățesc balanța azotată și atât glucoza, cât și compușii azotați vor constitui componente ale regimului alimentar pentru pacienții arși cu catabolism intens.

A fost recunoscută importanța specială a glutaminei ca sursă de energie. Tractul gastrointestinal folosește glutamina

ca o sursă de energie respiratorie și dispune de majoritatea glutaminei, transformând-o în amoniac, uree și citrulină. Alanina generată din glutamină la nivelul intestinului și al rinichiului este folosită pentru gluconeogeneză. În timpul stărilor critice, concentrația glutaminei circulante scade brutal și este nevoie de cantități suplimentare de glutamină pentru a asigura necesarul energetic al tractului gastrointestinal. În timp ce glutamina este ușor de furnizat pe cale enterală, și toate opiniile acceptă eficacitatea acestei căi de administrare, preparatele parenterale nu sunt disponibile în mod uzual. Există o controversă asupra eficacității administrării parenterale a glutaminei.

Administrarea de arginină după agresiunea termică a devenit extrem de importantă. Un regim alimentar bogat în arginină poate diminua catabolismul proteic, reducând eliminarea urinară de azot și îmbunătățind statusul imun în cazul traumatismului și al stresului. Alt efect benefic al argininei este cel de stimulare a secreției hormonilor hipofizari și pancreatici. La șobolanii cu depleție proteică s-a dovedit că regimul bogat în arginină crește nivelurile plasmatice de insulină după administrarea glucozei. Alimentația prin sondă enterală, destinată îmbunătățirii funcției imunitare, a demonstrat efectele benefice ale argininei asupra secreției hormonilor anabolizanți.

Lipidele. Rolul de sursă energetică neproteică a lipidelor este dependent de mărimea leziunii și de răspunsul hipermetabolic asociat. Când se administrează regimuri hipercalorice care nu conțin azot, carbohidrații singuri sunt mai eficienți în menținerea depozitelor proteice decât lipidele singure. La pacienții hipermetabolici cu arsuri întinse, grăsimile par a fi o sursă minoră de calorii pentru menținerea bilanțului azotat și a masei țesuturilor noi. Pacienții care prezintă doar creșteri moderate ale ratei metabolice pot folosi lipidele ca sursă de energie în mod eficient, dar acești pacienți necesită rareori nutriție parenterală; majoritatea alimentelor și dietelor formulate conțin toți compușii lipidici necesari.

În anii 1930 s-a stabilit că acidul linoleic este „esențial". El nu poate fi sintetizat și are un rol specific în menținerea integrității celulare. Consumul de acid linoleic, reprezentând 1-3% din totalul caloric, este suficient pentru a preveni deficitul. Studiile sugerează că acizii grași din familia 3-omega (în special acizii α-linolenic și eicosapentaenoic) sunt importanți în cadrul dietei. Acidul eicosapentaenoic reprezintă sursa principală de triene prostaglandine. Acizii grași 3-omega formează o serie de compuși similari seriei 6-omega, dar au efecte biologice diferite. Aceste efecte sunt: catabolism mai scăzut și leziuni mai mici decât cele determinate de prostaglandinele derivate din acizii grași 6-omega.

Nu numai cantitatea totală de lipide, ci și structura acizilor grași folosită în programul de suport nutrițional poate avea efecte divergente asupra metabolismului, morbidității și mortalității. Produșii de alimentație enterală sunt lipsiți de acizi grași 3-omega; deficiența de acid α-linolenic a fost demonstrată la pacienții cu alimentație pe sonda enterală pe termen lung.

Vitaminele și mineralele. Necesarul de vitamine la bolnavii arși cu stare critică, hipermetabolici este prost definit. Vitaminele liposolubile (A, D, E și K) sunt stocate în țesuturile adipoase și se consumă lent în cursul alimentației prelungite cu soluții care nu conțin vitamine. Vitaminele hidrosolubile (complexul vitaminic B și vitamina C) nu sunt stocate în cantități importante și vor fi rapid consumate. Toate vitaminele trebuie suplimentate. Dozele standard recomandate de National Advisory Group/American Medical Association (NAG/AMA) sunt suficiente la pacienții arși la care nu apar simptomele deficienței. Acidul ascorbic are un rol esențial în vindecarea plăgilor, iar nivelurile plasmatice sunt frecvent scăzute la pacienții arși. Este prudent să suplimentăm doza recomandată de NAG/AMA cu 250-500 mg de vitamina C pe zi. Doze mai mari pot determina diaree și litiază renală și vor interfera cu analizele de laborator. Doze excesive de vitamine A și D determină toxicitate, iar monitorizarea nivelurilor serice la pacienții critici arată adesea valori eronate, deoarece concentrațiile proteinelor transportoare de vitamine sunt frecvent scăzute la acești pacienți.

Mineralele sunt importante datorită rolului pe care îl au în procesele metabolice. Determinările frecvente ale concentrațiilor serice ale sodiului, potasiului, clorului, calciului, magneziului și fosforului reprezintă cel mai bun ghid pentru înlocuirea pierderilor. Există mai puține date despre necesarul de microelemente după injuria termică. Zincul este un cofactor important în procesele enzimatice și în vindecarea plăgii, iar deficiența de zinc a fost demonstrată la pacienții arși. S-a demonstrat pe modele animale că, după agresiune, zincul și alte metale par a fi necesare pentru retenția azotului, dar nivelurile acestor metale pot reflecta numai în mare balanța azotată și au o implicare directă mică. Măsurătorile periodice ale zincului, ale cuprului, ale manganului și ale cromului reprezintă cea mai bună metodă de a ghida înlocuirea pierderilor. Microelementelor se găsesc în diferite concentrații în soluțiile de aminoacizi care se administrează parenteral și contribuie la satisfacerea necesarului zilnic.

Căile de administrare. Calea de administrare a principiilor alimentare este importantă, deoarece se pare că influențează rezultatele finale. Nutriția parenterală totală se folosește numai când nevoile pacientului nu pot fi în întregime satisfăcute pe cale enterală.

Pacienții cu arsuri sub 25% suprafață corporală totală, care nu prezintă arsuri faciale, leziuni prin inhalare, malnutriție sau probleme psihologice, incluzând posibilul abuz, vor primi un regim hipercaloric, hiperproteic pe cale orală. Necesarul nutrițional al pacienților cu arsuri extinse nu poate fi asigurat numai pe cale orală și, de aceea, acești pacienți vor fi alimentați pe cale gastrointestinală sau nazoenterală. Un tub digestiv funcțional va fi întotdeauna folosit.

La pacienții cu arsuri grave, ileusul gastric poate limita rolul stomacului în suportul nutrițional, cel puțin în faza precoce postarsură, dar intestinul subțire își menține motilitatea și absorbția normale. Cea mai sigură rută de administrare este cea aflată distal de ligamentul lui Treitz. Instalarea unei sonde intestinale de alimentare în timpul reechilibrării sau al tratamentului chirurgical poate fi primul pas în asigurarea suportului nutrițional. O sondă nazogastrică protectoare este folosită pentru măsurarea reziduu-lui gastric. Alimentația enterală prezintă avantaje față de alimentația parenterală. Administrarea enterală pare să mențină integritatea tractului gastrointestinal, iar sinteza hepatică crescută a proteinelor poate reduce incidența translocației bacteriene de la nivelul tubului digestiv. Alimentația orală menține mucoasa digestivă și nivelul enzimelor digestive; alimentația parenterală determină o scădere a ritmului de refacere a celulelor mucoasei intestinale. Studiile au verificat faptul că alimentația pe cale orală stimulează producerea de hormoni trofici, în special de gastrină, de către intestin. Caloriile provenite din alimentația enterală determină o eliberare mai mare de insulină decât nutriția parenterală, iar insulina stimulează anabolismul. Studiile au demonstrat că inițierea alimentației enterale ime-

diat după internare este benefică pentru pacienții traumatizați arși. Această tehnică de alimentare atenuează intensitatea răspunsului hipercatabolic, menținând mai eficient greutatea pacientului. Alte rezultate ale alimentației enterale sunt reprezentate de scăderea concentrațiilor de hormoni contrareglatorii circulanți: adrenalina, glucagonul și corticosteroizii.

Nutriția parenterală totală va fi instituită atunci când alimentația enterală nu poate asigura singură un suport nutrițional adecvat. Ileusul prelungit, abuzul de opioizi și constipația reprezintă cauze frecvente de insucces ale alimentației enterale. Sepsisul se asociază cu ileus și cu o intoleranță severă la glucoză, acestea putând fi uneori singurele semne ale acestei complicații. Alimentele tolerate anterior trebuie adesea întrerupte în timpul controlului hiperglicemiei și al reechilibrării pacientului. Ileusul, de obicei, persistă, iar în cazul reinstituirii alimentației parenterale este nevoie de doze mari de insulină. Dacă necesarul total nu poate fi asigurat pe cale enterală, e bine să se continue nutriția enterală chiar dacă cea mai mare parte din necesarul nutrițional este furnizată parenteral. Beneficiile alimentației enterale sunt prezente chiar dacă numai 20% din necesar este asigurat pe această cale.

Compoziția alimentației enterale. Cu trei decenii în urmă, pacienții arși și traumatizați care necesitau un aport nutrițional mai mare decât cel asigurat de regimul alimentar din spital, primeau prin intermediul unei sonde soluții alimentare preparate prin zdrobire și amestecare. Aceste soluții au fost standardizate și sunt disponibile acum sub formă de preparate comerciale. Scopul este acela de a asigura aportul nutrițional care să acopere nevoile pacienților arși cu stare critică. Suportul nutrițional trebuie să asigure substraturile în funcție de perturbările metabolice specifice pacienților arși. Preparatele standard folosite pentru asigurarea necesităților pacienților cu factor de stress nul sau minim nu acoperă și necesitățile nutriționale ale pacienților cu un stres metabolic moderat sau mare. Datorită faptului că preparatele standard nu concordă cu necesitățile, ele pot avea deseori efecte negative, exacerbând deficitele nutriționale, crescând incidența complicațiilor hepatice, pulmonare și gastrointestinale precum și a altor disfuncții metabolice. Studiile pe pacienți cu arsuri asociate cu insuficiență renală, insuficiență pulmonară, encefalopatie hepatică au arătat că un regim alimentar adaptat bolii diminuează tulburările metabolice legate de boală, îmbunătățind statusul nutrițional.

La pacienții arși vor fi folosite cantități importante de acizi grași 3-omega. Formula de alimentație enterală adaptată, folosită de Shriners Burns Institute, este: hiperproteică (20% din calorii), restrictivă pentru acizii nucleici, hipolipidică (15% din caloriile neproteice) (suficienți numai pentru a suplini acizii grași esențiali), îmbogățită cu acizi grași 3-omega (jumătate din caloriile lipidice), arginină (2% din Kcal), cisteină (0,5% din Kcal), histidină (0,5% din Kcal), vitamina A (5000 ui/l), sulfat de zinc (220 mg/zi) și acid ascorbic (1g/zi). Compoziția este astfel concepută pentru a îmbunătăți funcția imună, pentru a optimiza vindecarea plăgii și pentru a micșora producția de prostaglandine proteolitice și imunosupresoare. Preparatele pentru nutriția enterală, care îmbunătățesc funcția imunitară și sunt disponibile comercial, s-au dovedit eficace în îmbunătățirea stării pacienților critici. În vederea selectării și inițierii formulei de alimentare este foarte importantă monitorizarea alimentației orale și a celei pe sondă enterală, pentru a determina toleranța digestivă și eficacitatea regimului enteral. O alimentare prudentă și o evaluare metabolică continuă pot ajuta la asigurarea aportului optim, care să minimalizeze complicațiile. În tabelul 7-4 sunt prezentați parametrii clinici și de laborator care trebuie monitorizați permanent. Cel mai eficient regim de suport nutrițional se realizează prin aderarea la principiul că alimentația enterală care îmbunătățește funcția imunitară trebuie inițiată precoce și că este necesară monitorizare continuă și abordare diferențiată a fiecărui caz.

Măsuri suplimentare suportului nutrițional. Perturbarea metabolismului poate fi minimalizată prin „amputarea" stimulilor nocivi. Pacienții cu leziuni termice, în special copiii, prezintă dificultăți în menținerea temperaturii corporale într-un mediu rece. Din cauza modificării evidente a punctului de neutralitate termică a hipotalamusului, pacienții arși necesită o temperatură mai mare a mediului ambiant pentru a obține confortul termic. Temperatura de termoneutralitate este de aproximativ 38,2°C (100,7°F), cu 4° mai mult față de subiecții normali. Dacă pacientul ars este menținut într-un mediu cald se reduce rata metabolică, iar nevoile energetice scad. Saltelele electrice, radiatoarele și lămpile care radiază căldură pot fi necesare pentru a menține temperatura arsului peste 37°C (98,6°F).

Administrarea de opioizi poate reduce rata metabolică, crescută de durerea care însoțește manipularea plăgii și alte proceduri terapeutice. Analgezia adecvată și sedarea vor fi asigurate astfel încât pacienții să beneficieze de perioade lungi de liniște. Hipovolemia, deshidratarea și sepsisul reprezintă stimuli puternici ai secreției de catecolamine, iar terapia eficientă de înlocuire volemică și administrarea de antibiotice vor fi atent urmărite. Infecțiile sistemice exacerbează pierderea masei corporale și este nevoie de un supliment caloric pentru a menține balanța azotată la nivelul anterior infecției.

Hormonul de creștere mărește retenția de azot, atunci când este administrat cu niveluri adecvate de calorii și azot. Îmbunătățirea balanței azotate este reflectată de creșterea retenției de potasiu, fosfor și aminoacizi. Acțiunile hormonului de creștere exogen par a fi mediate de efectele secreției crescute de insulină asupra metabolismului carbohidraților și poate de secreția crescută a factorului de creștere asemănător insulinei. Lipsa de activitate determină slăbiciune musculară și atrofie. Kinetoterapia viguroasă permite menținerea masei musculare și trebuie efectuată pe baza unui program zilnic în cazul tuturor pacienților care necesită spitalizare prelungită. Pacienții care necesită tracțiune scheletală sau paturi cu cort sunt relativ imobilizați și, ca rezultat, își vor pierde masa musculară; la acești pacienți se pot face simple exerciții izometrice. Tratarea atentă și închiderea precoce a plăgii reprezintă cele mai eficiente măsuri de limitare a agresiunii și a sechelelor metabolice.

INFECȚIA

Morbiditatea și mortalitatea pacienților cu arsuri severe sunt strâns legate de infecție. Agresiunea termică determină o supresie imunitară severă, care este direct proporțională cu mărimea arsurii. Nu s-a stabilit încă o legătură directă între deficitele imune specifice și infecție, dar se pare că imunosupresia globală crește susceptibilitatea pacientului ars la infecții. Sepsisul apare atunci când balanța interacțiunii dintre gazdă și microorganismele oportuniste este alterată, în defavoarea gazdei. Factorii determinanți ai sepsisului, la pacienții arși, sunt cei reprezentați de crearea unor noi porți de intrare, de apărarea deficitară a gazdei și de expunerea la microorganisme patogene și oportuniste.

Factori predictivi ai infecției. Factorii predictivi certi ai infecției la pacienții cu arsuri severe permit intervenții mult mai adecvate, ca de exemplu excizii și/sau agenți antiinfecțioși. Multe aspecte ale răspunsului hipermetabolic la pacienții cu arsuri neinfectate sunt similare cu acelea ale pacienților cu arsuri infectate sau septici, dar fără focare mari de inițiere a răspunsului inflamator. Extensia arsurii reprezintă unul dintre indicatorii demografici majori ai rezultatului final. Incidența infecției și a sepsisului crește odată cu creșterea mărimii arsurii. Comparativ cu adulții, copiii par să fie mai susceptibili la infecții sistemice, pentru aceeași dimensiune a arsurii. Prezența leziunilor prin inhalare se corelează într-un grad mare cu infecția și cu mortalitatea. Pacienții cu leziuni inhalatorii severe, dar fără arsuri, pot avea un final fatal. Pacienții cu arsuri mai mici de 10-20% suprafață corporală totală, fără alte afecțiuni, nu prezintă aproape niciodată infecții amenințătoare de viață.

Cercetările în vederea obținerii unor analize de laborator care să faciliteze diagnosticul precoce al infecției au condus la examinări repetate ale modificărilor postagresiune ale hormonilor, ale proteinelor de fază acută și ale substanțelor fluorescente din sângele și plasma pacienților arși. Majoritatea studiilor de laborator sunt nespecifice și nu pot face diferențierea între inflamație și infecție.

Manifestări clinice. Multe dintre criteriile fiziologice despre care s-a pretins că reflectă sepsisul reprezintă manifestări neinfecțioase ale hipermetabolismului postagresiune. Hipertermia, tahicardia, hiperventilația și debitul cardiac crescut sunt prezente în mod obișnuit la pacienții cu arsuri mari, fără alte afecțiuni asociate.

Tabelul nr 7-4.

Protocol de evaluare nutrițională

Parametrul urmărit	*Frecvența*	*Comentarii*
Starea de nutriție	La internare	Căutarea semnelor de malnutriție preexistentă, a alergiilor alimentare, intoleranțe care pot expune pacienții cu stare critică la riscuri crescute.
Calorimetrie indirectă	De două ori pe săptămână	Indicator variabil al severității hipermetabolismului. Suportul nutrițional nu este adecvat când REE × 1,3 depășește aportul caloric sau dacă RQ este mai mic de 0,83.
Greutate	De trei ori pe săptămână	Pierderea ponderală > 10% din greutatea inițială reprezintă o urgență nutrițională. O modificare mai mare de 500 g /zi indică un dezechilibru în balanța lichidiană și afectarea proteinelor viscerale. Trebuie făcute corecții în cazul amputațiilor, al ventilației mecanice, al pansamentelor ocluzive și al escarotomiilor majore.
Pliul cutanat la nivelul tricepsului, circumferința musculară la mijlocul brațului	Săptămânal	Determinarea modificărilor pe termen lung ale masei musculare și a depozitelor adipoase. În absența kinetoterapiei, pacienții imobilizați vor pierde proteine somatice chiar și cu suport nutrițional agresiv.
Balanța azotată	Zilnic	Cantitatea de azot urinar/24 de ore reprezintă un index al gravității hipercatabolismului. Balanța azotată indică dacă aportul de azot depășește pierderile produse de distrugerile masei corporale. Aportul nutritiv este considerat inadecvat dacă balanța azotată este negativă.
Albumina serică, transferina, prealbumina, proteina care leagă retinolul	Săptămânal	Indicatori ai gradului depleției proteinelor viscerale. Administrarea de cantități mari de produse de sânge sau de proteine cu timp de înjumătățire lung poate influența interpretarea.
Teste cutanate ale hipersensibilității întârziate, numărul total de limfocite, C3, IgG	Opțional	Statusul nutrițional precar poate cauza deficite imune și infecții care pot produce modificări ale parametrilor nutriționali.
Glicemia	Zilnic până la stabilizare, apoi de două ori pe săptămână	Unii pacienți cu toleranță anterioară la glucoză normală pot necesita aport de insulină în timpul administrării unui suport nutrițional agresiv.
Ureea și creatinina serice	Zilnic până la stabilizare, apoi de două ori pe săptămână	Dacă se dezvoltă azotemie, se crește aportul de apă liberă, se scade aportul de proteine, sau ambele.
Aportul nutritiv din toate sursele (oral, sondă de alimentare, parenteral)	Zilnic	Se vor face modificări imediate ale suportului nutrițional dacă aportul nu corespunde scopului urmărit. Folosirea unui computer poate crește rapiditatea și complexitatea analizelor făcute asupra administrării de nutrienți (ex. aportul de vitamine).

REE=consumul energetic de repaus; RQ=coeficientul respirator.

SURSĂ: Gottschlich M, Alexander JW, Bower RH: 1990. Folosit cu permisiunea autorilor.

Temperatura corporală a pacienților arși depinde parțial de temperatura mediului înconjurător. Hipertermia (39°C [102,2°F] sau mai mult) reprezintă ocazional un răspuns febril la infecție, în special la copii, dar episoadele febrile sunt comune și pacienților cu arsuri neinfectate. Diagnosticul rămâne unul de excludere, iar un diagnostic definitiv nu poate fi făcut fără depunerea de eforturi destinate depistării infecției. Hipotermia indică în mod obișnuit sepsisul, produs frecvent de microorganismele gram negative. Leucocitoza este nespecifică. Atâta timp cât plaga rămâne deschisă, creșteri moderate ale numărului de leucocite se întâlnesc frecvent. Trombocitopenia poate fi determinată de o serie de factori, inclusiv de infecție și sepsis. Valori normale sau crescute ale numărului de trombocite apar aproape întotdeauna la pacienții arși stabili și nu reprezintă un indicator al iminenței sepsisului. Trombocitopenia reprezintă una dintre manifestările majore ale infecției.

Alte manifestări sistemice sunt mai nespecifice. Deprecierea statusului mental poate fi determinată de sedarea excesivă, de blocanți ai receptorilor histaminici și de boli cerebrovasculare. Hiperglicemia se poate datora administrării discontinue a soluțiilor nutritive hipercalorice sau hipokaliemiei. Necesitățile alimentare crescute, hipotensiunea și oliguria se pot datora înlocuirii insuficiente a apei pierdute prin evaporare sau prin scaune diareice nerecunoscute. Cea mai importantă observație este cea legată de asocierea temporală a acestor evenimente fiziopatologice. Un debut brusc al hiperglicemiei, prăbușirea tensiunii arteriale și scăderea debitului urinar sugerează posibilitatea ca pacientul să devină instabil. Dacă aceste semne se asociază cu hipotermie, leucopenie și scăderea numărului de trombocite, pacientul dezvoltă probabil sepsis și este important să se facă o evaluare rapidă a infecției și să se administreze antibioterapie adecvată.

Cea mai comună localizare a infecțiilor letale este cea de la nivelul tractului respirator. Cunoașterea variatelor tipuri de infecții care se întâlnesc la pacienții arși permite o evaluare a gravității infecțiilor ce pot apărea.

Infecția plăgii. Modificarea tipului de infecție a plăgilor post-combustionale de-a lungul ultimelor decenii se datorează probabil dezvoltării unui spectru larg de antibiotice. Înainte ca penicilina să fie disponibilă, microorganismele predominante erau streptococii și stafilococii. De la sfârșitul anilor '50, bacteriile gram negative (specia *Pseudomonas*) au devenit microorganismele dominante în determinarea infecțiilor fatale ale pacienților arși.

Toate plăgile post-combustionale se contaminează precoce după arsură datorită florei endogene sau microorganismelor întâlnite în spital. Speciile microbiene colonizează suprafața plăgii și pot penetra escara avasculară. Acest eveniment nu are semnificație clinică. Proliferarea bacteriană poate să apară și sub escară, la interfața țesut viabil-țesut neviabil, ducând la separarea țesutului aflat sub escară. La un număr mic de pacienți, microorganismele pot penetra această barieră, invadând țesutul viabil subiacent, cu producerea ulterioară a unei infecții sistemice.

Caracteristica fiziopatologică esențială a infecției plăgii post-combustionale este invazia microorganismelor în țesutul viabil. După penetrare, microorganismele invadează structurile perivasculare și apoi, direct peretele vascular, producând capilarită și ocluzie vasculară. Urmează necroza hemoragică; ulterior, microorganismele intră în torentul sangvin, producând leziuni metastatice. Orice microorganism care poate invada țesutul poate produce sepsis. Microorganismele predominante în producerea infecției plăgii de arsură variază de la un centru de tratament la altul. Infecția poate fi focală, multifocală sau generalizată. Probabilitatea apariției septicemiei crește proporțional cu mărimea plăgii de arsură. De la introducerea terapiei topice eficiente a crescut numărul infecțiilor fungice, în special cu specii foarte invazive, precum *Phycomycetes* și *Aspergillus*.

Pneumonia. Rezultatul supraviețuirii prelungite a pacienților cu arsuri grave, datorită tehnicilor moderne de suport din secțiile de terapie intensivă, este că tractul respirator a devenit locul cel mai comun al infecției. Bronhopneumonia a înlocuit pneumonia hematogenă, devenind cea mai frecventă formă de infecție pulmonară la pacienții arși. Diagnosticul de pneumonie este confirmat prin aspectul tipic al radiografiei toracice și prin prezența microorganismelor și a celulelor inflamatorii în spută. După producerea leziunilor prin inhalare, infiltratele precoce reprezintă pneumonita chimică și nu pneumonia bacteriană, deși țesutul pulmonar lezat se poate infecta. Profilaxia cu antibiotice nu va fi folosită, pentru că duce la selectarea microorganismelor rezistente și nu reduce incidența pneumoniei. Colonizarea căilor aeriene superioare la pacienții care necesită intubație și ventilație mecanică nu trebuie confundată cu infecția tractului respirator. Pentru a pune diagnosticul de bronhopneumonie trebuie efectuată analiza probelor de spută. Dacă există vreun dubiu privind identitatea microorganismului se va efectua bronhoscopie.

Tromboflebita supurată. Tromboflebita supurată reprezintă o cauză majoră de sepsis în cazul pacienților arși, apărând în până la 5% din cazurile de arsuri majore. Ea este asociată cu folosirea de catetere intravenoase, în special când acestea au fost inserate prin tehnica denudării; incidența crește pe măsură ce crește durata menținerii cateterului. Punctul de plecare al infecției este localizat în mod obișnuit la nivelul venei, la capătul cateterului, unde există leziune a endoteliului și formarea cheagului de fibrină. Rețeaua de fibrină este ulterior însămânțată în cursul episoadelor de bacteriemie care pot să apară în orice moment al spitalizării. Această complicație poate fi prevenită prin plasarea cateterelor în vene cu debit mare, cum sunt venele femurale, subclavii sau jugulare interne, și prin schimbarea locului de inserare la fiecare 48-72 de ore, înlăturând cheagul de fibrină.

Endocardita bacteriană. Endocardita reprezintă o cauză rară a infecțiilor oculte a pacienților arși, iar incidența ei continuă să crească pe măsură ce crește utilizarea cateterelor venoase pentru monitorizarea hemodinamică. Endocardita va fi suspectată la pacienții cu hemoculturi pozitive și fără alte surse de bacteriemie. Acești pacienți vor fi examinați în mod repetat cu ajutorul ecocardiografiei bidimensionale transtoracice și transesofagiene, până când se găsește sursa septicemiei. Majoritatea leziunilor se găsesc în cavitățile drepte ale cordului și peste 85% din pacienți au un cateter venos central sau un cateter arterial pulmonar plasat în atriul drept sau prin ventriculul drept. Antibioterapia sistemică va dura cel puțin 4 săptămâni.

Infecțiile tractului urinar. Majoritatea pacienților cu arsuri mai mari de 20% suprafață corporală totală necesită cateterizare urinară, pentru a monitoriza reechilibrarea lichidiană. Tehnicile aseptice de plasare și îngrijire a cateterelor, folosirea unui sistem închis de drenaj și îndepărtarea cateterului cât mai precoce reprezintă metode eficiente de prevenire a infecțiilor tractului urinar. În absența răspunsului inflamator (mai puțin de 10 leucocite pe câmp), majoritatea

pacienților cu uroculturi pozitive nu necesită tratament antibiotic. Candiduria, în absența semnelor de infecție sistemică, poate fi tratată prin irigații cu amfotericină B a vezicii urinare. Arsurile penisului, dacă nu sunt severe, nu necesită în mod obișnuit cateterizarea vezicii urinare. Arsurile pe toată grosimea de la nivelul penisului necesită excizie și grefare.

Condrita urechii. Pavilionul urechii este compus aproape în întregime din cartilaj care prezintă o vascularizație minimă și este vulnerabil la infecție. Reprezintă o complicație rară. Când apare condrita, abordarea conservatoare, prin drenarea helixului, reprezintă frecvent un succes în încercarea de a prezerva cartilajul extern.

Tratamentul infecției. Tratamentul definitiv al plăgilor de arsură infectate este reprezentat de excizia rapidă a plăgii. Multe din celelalte infecții frecvente ale pacientului ars necesită intervenție chirurgicală. Majoritatea infecțiilor dobândite în spital implică microorganisme care colonizează inițial plaga de arsură.

Tratamentul antimicrobian topic. Înainte de introducerea agenților topici antibacterieni eficienți, până la 60% din decesele din centrele de tratament al arsurilor erau cauzate de infecția plăgii. Există trei agenți topici cu acțiune antimicrobiană cu spectru larg dovedită: nitratul de argint, mafenidul acetat și sulfadiazina argentică (Tabelul 7-5). Sulfadiazina argentică reprezintă cel mai utilizat produs în centrele specializate. Numai mafenidul acetat penetrează escara și este singurul care poate opri proliferarea bacteriană sub suprafața escarei. Principalul dezavantaj al mafenidului acetat este inhibarea puternică a anhidrazei carbonice, care interferă cu mecanismele renale de tamponare. Bicarbonatul va fi pierdut, clorul reținut, iar hipercloremia care rezultă este compensată prin hiperventilație, care determină alcaloză respiratorie. Nitratul de argint trebuie folosit înainte ca bacteriile să penetreze plaga. Dezavantajele lui sunt determinate de producerea de dezechilibre electrolitice frecvente și de methemoglobinemie, care este rară.

Spălătura subescară și tratamentul chirurgical. Când se dezvoltă sepsisul, probabilitatea supraviețuirii este mai mică de 10%. Injectarea subescară a antibioticelor a fost utilizată pentru a preveni sau a trata invazia plăgii la pacienții la care tratamentul topic a devenit ineficient. Injectarea de peniciline semisintetice sub escara infectată se asociază cu o creștere marcată a supraviețuirii. Spălătura subescară este cea mai utilă terapie adjuvantă în pregătirea pacientului pentru excizia escarei sau reprezintă terapia de bază pentru pacienții instabili hemodinamic, care nu rezistă unei intervenții chirurgicale. La pacienții stabili, infecția generalizată a plăgii va fi tratată prin excizie chirurgicală.

Antibioticele. Numărul și tipul antibioticelor folosite în centrele de tratament al arsurilor ar trebui restrînse, iar criteriile pentru diagnosticarea infecțiilor ar trebui să fie bine definite. O infecție determinată de un microorganism identificat se tratează cu un singur antibiotic. Studiile controlate nu au demonstrat o îmbunătățire a ratei supraviețuirii în cazul folosirii de rutină a combinațiilor de antibiotice pentru a trata infecțiile severe. Folosirea nediscriminatorie a mai multor antibiotice promovează suprapopularea cu specii de *Candida*, enterococi și microorganisme multirezistente la antibiotice. Problema actuală a creșterii rezistenței stafilococilor și enterococilor la vancomicină subliniază importanța folosirii celui mai simplu antibiotic eficient împotriva microorganismelor.

Numeroase studii au demonstrat că farmacocinetica modificată a antibioticelor la pacienții arși determină niveluri serice scăzute de medicament atunci când se folosesc doze uzuale. În majoritatea cazurilor aceste doze sunt subterapeutice în cazul pacienților arși, în special când antibioticele sunt excretate pe cale renală. Nivelurile serice trebuie monitorizate frecvent și precoce în timpul tratamentului. Nivelurile crescute necesită o scădere promptă a dozelor, iar cele inadecvate necesită micșorarea intervalului de administrare.

ARSURILE ELECTRICE ȘI CHIMICE

Arsurile electrice

Îngrijirile la locul accidentului. Arsurile electrice sunt extrem de periculoase. Dacă pacientul rămâne în contact cu sursa de curent electric, salvatorul trebuie să evite atingerea victimei, pînă când curentul electric este deconectat sau până când firele sunt tăiate cu instrumente izolate din punct de vedere electric. După îndepărtarea sursei de curent trebuie aplicat protocolul ABC (airway = căi aeriene; breathing = respirație; circulation = circulație). Fibrilația ventriculară sau oprirea cardiacă sunt comune; resuscitarea cardiopulmonară se va institui dacă pulsul la artera carotidă sau femurală nu este palpabil. Dacă pulsul este prezent, dar pacientul apneic, respirația gură la gură poate fi singura manevră care să salveze viața victimei. Resuscitarea cardiopulmonară va continua până când un monitor cardiac poate indica tratamentul ulterior. După ce calea aeriană este asigurată, iar pulsul prezent, trebuie făcută o examinare atentă pentru a descoperi leziunile amenințătoare de viață asociate. Pacienții electrocutați cad frecvent de la înălțime și pot avea traumatisme grave ale capului sau ale gâtului. Contracțiile musculare tetanice puternice, asociate cu electrocutarea, pot determina fracturarea vertebrelor sau dislocări ale articulațiilor majore.

Tratamentul de urgență și tratamentul definitiv. Arsurile electrice reprezintă arsuri termice prin intensitatea foarte mare a căldurii și prin distrugerea electrică a membranelor celulare. Atunci când curentul electric întîlnește rezistența țesuturilor organismului, acesta este convertit în căldură, direct proporțional cu intensitatea curentului și cu rezistența electrică a zonelor prin care trece curentul. Cu cât este mai mic segmentul corporal prin care trece curentul, cu atât mai mare este producerea de căldură, iar disiparea ei mai mică. Degetele, mâinile, antebrațele, picioarele și gambele sunt frecvent distruse în întregime; zonele cu volum mai mare, așa cum este trunchiul, disipează suficient curent pentru a preveni leziunile extensive ale viscerelor în cazul în care marca de intrare sau de ieșire este pe abdomen sau torace. În afara arsurilor produse la locurile de intrare și de ieșire apar frecvent și arsuri situate de-a lungul arcului electric. Leziuni profunde și distructive se produc atunci când curentul străbate o cale directă, adesea între articulații aflate în opoziție una cu cealaltă în momentul injuriei. Cele mai frecvente sunt arsurile feței palmare a încheieturii mâinii, ale fosei antecubitale când cotul este flectat și ale axilei. Atunci când manifestările cutanate par a fi limitate, lezarea pielii reprezintă de fapt numai vârful aisbergului, leziunile țesuturilor profunde putând fi masive. Necesarul pentru reechilibrare este adesea mult mai mare decât cel ce se preconizează pe baza dimensiunii arsurii cutanate, iar asocierea arsurilor produse prin flacără sau scântei complică situația. Mioglobinuria însoțește frecvent arsurile electrice severe. Distrugerea miocitelor eliberează fragmente celulare, iar mioglobina eliberată în circulație trebuie filtrată de rinichi.

Tabelul 7-5.
Agenți antimicrobieni topici pentru tratamentul arsurilor

Nitrat de argint	*Mafenid acetat*	*Sulfadiazina argentică*
Substanța activă		
0,5% în soluție apoasă	11,1% substanță activă miscibilă în apă	1,0% substanță activă miscibilă în apă
Spectrul activității antimicrobiene		
Gram-negativi - activ	Gram-negativi - activ	Gram-negativi - variabil
Gram-pozitivi - activ	Gram-pozitivi - activ	Gram-pozitivi - activ
Fungi-activ	Fungi - inactiv	Fungi - activ
Tipul de tratament		
Pansament ocluziv	Expunere	Expunere sau un singur strat de comprese
Avantaje		
Nedureros	Penetrează escara	Nedureros
Fără reacții de hipersensibilizare	Plagă ușor de urmărit	Plagă ușor de urmărit când se folosește metoda expunerii
Nu determină rezistența gram-negativilor	Mișcarea articulațiilor nu este restricționată	Ușor de aplicat
Pansamentul reduce pierderile de căldură prin evaporare	Nu determină rezistența gram-negativilor	Mișcarea articulațiilor nu este restricționată dacă se folosește metoda expunerii
Eficacitate mai mare contra fungilor		Eficacitate mare contra fungilor
Dezavantaje		
Deficite de sodiu, potasiu, calciu și clor	Dureros la aplicarea pe arsuri intermediare	Neutropenie și trombocitopenie
Nu penetrează escara	Tendință la acidoză prin inhibarea anhidrazei carbonice	Hipersensibilitate-rar
Limitarea mișcărilor datorită pansamentului	Reacții de hipersensibilitate la 7% din pacienți	Penetrare limitată a escarei
Methemoglobinemie – rar		
Argirie – rar		
Colorarea plăgii și a echipamentelor		

Dacă această complicație nu este tratată, consecința poate fi insuficiența renală permanentă.

Leziunile cardiace, ca de exemplu contuzia miocardică sau infarctul, pot fi prezente. Sistemul de conducere poate fi afectat, iar în unele cazuri poate fi prezentă o ruptură a peretelui cardiac sau a mușchiului papilar, care poate duce la insuficiență valvulară acută și insuficiență cardiacă refractară. Curentul electric din locuințe are 110 V și nu produce leziuni sau fibrilație ventriculară. Dacă nu există tulburări cardiace în momentul internării, după un șoc de 110-440 V, probabilitatea ca ele să apară mai târziu este mică. Chiar și în injuriile produse de curentul cu voltaj crescut, dacă starea cardiovasculară la internare este normală, probabilitatea apariției tulburărilor de ritm este mică. Studiile au confirmat că măsurarea de rutină a enzimelor cardiace arată o slabă corelare cu disfuncția cardiacă, iar enzimele pot fi crescute prin leziuni musculare extracardiace. Monitorizarea ECG și a izoenzimelor într-o unitate de terapie intensivă, timp de 48 de ore, poate să nu fie necesară la pacienții cu arsuri electrice care prezintă un ritm cardiac stabil la internare.

Sistemul nervos prezintă o sensibilitate particulară la electricitate. Cele mai severe leziuni cerebrale apar atunci când curentul electric străbate capul, iar lezarea măduvei spinării este posibilă oricând curentul electric trece dintr-o parte în alta a corpului. Celulele producătoare de mielină sunt sensibile la acțiunea curentului electric și pot apărea leziuni de mielită transversă la zile sau săptămâni de la injurie. Conducerea prin mielina existentă rămâne normală, dar pe măsură ce îmbătrânește și se degradează, ea nu mai este înlocuită și conducerea este stopată. Lezarea nervilor periferici este obișnuită și poate produce impotență funcțională permanentă. Toți pacienții cu leziuni electrice trebuie să aibă un examen neurologic complet, ca parte a evaluării inițiale. Simptomele neurologice persistente pot conduce la un sindrom algic cronic, iar tulburările produse de stresul posttraumatic sunt mult mai frecvente după arsurile electrice decât după arsurile termice.

Cataracta este o complicație binecunoscută a arsurilor electrice. Ea apare la 5-7% din pacienții urmăriți, este frecvent bilaterală și poate să apară și în lipsa mărcilor de contact la nivelul capului. Ea apare adesea într-un an sau doi de la injurie. Pacienții cu arsuri electrice ar trebui să suporte în momentul internării și un consult oftalmologic. În plus, arsurile electrice sunt strâns legate de meseria pacientului, iar examinarea periodică îi va ajuta pe muncitori să obțină asigurarea profesională în cazul în care vor dezvolta cataractă.

Îngrijirea plăgii. În cazul arsurilor electrice există două situații în care este indicat tratamentul chirurgical precoce. Rareori necroza masivă a țesuturilor profunde va duce la acidoză sau mioglobinurie care nu răspunde la tratamentul prin metode clasice și este posibil să fie nevoie de debridări masive sau/și amputație, efectuate în urgență. Frecvent, țesuturile profunde se edematiază, iar apariția sindromului

de compartiment duce la leziuni tisulare progresive. Monitorizarea atentă, incluzând monitorizarea presiunii din compartiment, este obligatorie, iar escarotomia și fasciotomia se vor realiza la cel mai mic semn care indică progresia. Măsurarea de rutină a presiunii din compartiment poate fi folositoare, dar orice semn de dezvoltare a sindromului de compartiment (accentuarea durerii, paloare, absența pulsului, sensibilitate scăzută, edem în tensiune) obligă la decompresiunea rapidă a compartimentului, efectuată în sala de operații. Orice progresie a deficitului nervului median sau ulnar, postarsură electrică, reprezintă o indicație pentru eliberarea nervului la nivelul articulației pumnului.

Dacă nu sunt necesare decompresiune imediată și debridare, atunci intervențiile chirurgicale definitive pot fi efectuate între ziua a 3-a și a 5-a, înainte de apariția contaminării bacteriene și după ce necroza tisulară se delimitează. Uneori se pot efectua grefe vasculare pentru înlocuirea vaselor trombozate. Oricum, ele pot crește morbiditatea și prelungesc timpul de recuperare, iar amputarea și unele din noile tipuri de proteze pot asigura o funcționalitate mai bună decât a unei mâini sau a unui picior cu sensibilitate și motricitate deficitare.

Arsurile chimice

Tratamentul de urgență. În cazul arsurilor chimice, atunci când este posibil, se va trece la îndepărtarea imediată a hainelor, iar la locul accidentului leziunile vor fi spălate cu cantități mari de apă. Substanțele chimice vor continua să acționeze până în momentul îndepărtării și, de aceea, spălarea cu un jet de apă timp de cel puțin 15 minute poate limita gravitatea arsurii. Nu se pierde timpul cu căutarea unui agent neutralizant specific. Întârzierea va agrava arsura, iar agentul de neutralizare poate cauza arsuri prin el însuși; în timpul reacției de neutralizare se produce frecvent căldură, care adaugă arsurii chimice o arsură termică. Substanțele chimice sub formă de pulberi vor fi îndepărtate de pe piele și haine prin periere.

Arsurile chimice, determinate în mod obișnuit de acizi sau baze puternice, reprezintă de obicei rezultatul accidentelor industriale, al atacurilor cu gaze toxice de luptă sau al folosirii improprii a solvenților caustici și a substanțelor de desfundat conducte. În contrast cu arsurile termice, arsurile chimice determină leziuni progresive, până când substanțele chimice sunt inactivate prin reacție cu țesuturile sau diluate cu jetul de apă. Circumstanțele individuale variază, dar acizii, comparativ cu bazele, determină leziuni autolimitate. Acizii tind să „argăsească" pielea, realizând o barieră impermeabilă care limitează penetrarea ulterioară a acidului. Bazele se combină cu lipidele cutanate determinând saponificare, care continuă, „dizolvând" pielea, până când sunt neutralizate. O arsură chimică pe toată grosimea poate să pară o arsură superficială, determinând doar un aspect cafeniu al pielii. Pielea poate părea intactă în decursul primelor zile postarsură și numai după aceea să înceapă să se desprindă spontan. Până la dovedirea contrariului, arsurile chimice vor fi considerate arsuri dermice profunde sau pe toată grosimea.

Unele substanțe chimice, cum sunt fenolii, determină efecte sistemice importante, iar altele, cum este acidul fluorhidric, pot determina moartea prin hipocalcemie chiar și după expuneri moderate. Cu excepția cazurilor în care caracteristicile substanței sunt bine precizate, medicului curant i se recomandă să solicite laboratorul local de toxicologie pentru indicarea tratamentului specific.

TRATAMENTUL AMBULATOR AL PACIENȚILOR CU LEZIUNI TERMICE

Arsurile minore reprezintă aproximativ 95% din numărul total de arsuri tratate în SUA. Aceste arsuri sunt în mod obișnuit superficiale, nu depășesc 10-15% din suprafața corporală și necesită rar spitalizare. După perioada inițială de evaluare și stabilizare, multe leziuni termice moderate și chiar majore, așa cum au fost clasificate de American Burn Association Injury Severity Grading System, se pretează tratamentului ambulator. Deși nu se pune problema supraviețuirii, și majoritatea arsurilor minore se vindecă în final indiferent de tratament, subtratarea sau supratratarea (mai frecvent) pot determina apariția infecției sau întârzierea vindecării cu disconfort și morbiditate prelungită. Tratamentul în ambulator are următoarele scopuri: vindecarea plăgii, confortul pacientului și recuperarea rapidă.

Tratamentul arsurilor minore

Tratamentul la locul accidentului. După îndepărtarea sursei de căldură, suprafețele care prezintă arsuri minore vor fi introduse mai degrabă în apă călduță decât în apă cu gheață. Beneficiile potențiale ale răcirii plăgilor post-combustionale sunt controversate (Tabelul 7-6). S-a sugerat că efectele benefice, dacă ele există, ar apărea în primele 2-3 minute postarsură, iar aplicarea gheții după această perioadă inițială poate determina edem prelungit și vindecare deficitară, putând converti o arsură intermediară într-una pe toată grosimea. Zona arsă va fi acoperită cu un cearșaf curat, iar victima va fi dusă la un spital de urgență.

Arsurile chimice vor fi spălate cu cantități mari de apă. Arsurile produse prin smoală vor fi răcite cu apă, dar smoala nu se va îndepărta la locul accidentului.

Tratamentul de urgență. Pentru a eficientiza tratamentul agresiunilor termice, care frecvent se caracterizează prin panică, confuzie și abordări multiple, este nevoie de aplicarea unui protocol pentru îngrijirile acordate în camera de gardă sau în ambulator. O anamneză minuțioasă va stabili momentul și locul accidentului, agentul cauzal (flacără, lichid fierbinte, curent electric etc.). Anamneza va preciza și dacă există posibilitatea apariției leziunilor produse prin inhalarea de fum. În funcție de circumstanțele producerii accidentului se va efectua și evaluarea posibilelor leziuni asociate. Se vor consemna și antecedentele patologice personale, inclusiv alergiile medicamentoase, tratamentele aflate în curs, bolile sistemice.

Profilaxia tetanosului este aceeași ca și pentru alte plăgi. Anatoxina tetanică (ATPA) se administrează tuturor pacienților care nu au primit-o în ultimii cinci ani sau celor care nu își amintesc data ultimei imunizări. Pacienții care nu au fost imunizați anterior vor primi 250 unități de imunoglobulină umană antitetanică și prima administrare de ATPA din seria de imunizări active.

Până când medicul poate evalua arsura, pentru a micșora durerea, plăgile post-combustionale pot fi ținute în apă călduță sau acoperite cu bureți îmbibați în ser fiziologic. Apa cu gheață nu se va folosi. Plăgile vor fi spălate cu săpun și apă caldă, fragmentele vor fi îndepărtate, iar părul din jurul plăgii va fi ras pe o suprafață de cel puțin 1 cm.

Îndepărtarea smolii și a asfaltului se realizează cel mai bine prin folosirea de Medisol, un produs de distilare a petrolului

Tabelul 7-6

Protocol pentru tratamentul ambulator al arsurilor minore

La locul accidentului
Spălarea arsurii cu apă călduță
Înfășare în cearșaf curat și trimiterea către Urgență
Tratamentul de urgență
Efectuarea profilaxiei antitetanice
Curățarea plăgii cu săpun calmant și apă
Raderea părului în zona plagii și în zonele adiacente
Tratarea plăgii – aplicarea de unguente calmante (Bacitracin, Mycitracin, Vaseline etc.), de comprese poroase neaderente (Adaptic, Xeroform, Vaseline) și acoperire cu Kerlix
Urmărirea pacientului
Se spală plaga de două ori pe zi, cu apă și săpun calmant, după care se aplică unguente, comprese poroase neaderente, apoi se acoperă cu Kerlix
Se încurajează efectuarea exercițiilor fizice
Revenirea în clinică sau pentru kinetoterapie, în funcție de indicații (zilnic sau săptămânal)

combinat cu citrice, cu structură hidrocarbon care are în compoziție: 70% distilat petrolier, 25-27% ulei de portocale, 2-3% lanolină și 1% surfactant (dioctyl sodium sulfosuccinat). Acest produs s-a dovedit a fi cel mai eficient în îndepărtarea smolii, fără a produce leziuni asupra plăgii de arsură. Pentru a îndepărta smoala se pot folosi și uleiul mineral și unguente pe bază de petrol, cum sunt Bacitracina și Neosporina. Smoala nu se va jupui, datorită pericolului lezării părului sau pielii încorporate.

Arsurile chimice vor fi spălate timp de 20 de minute cu apă, dacă acest lucru nu s-a făcut la locul accidentului. Nu se aplică agenți neutralizanți din cauza reacției de neutralizare care este exotermă (producătoare de căldură) și care ar putea determina agravarea leziunilor.

Veziculele se pot trata în trei moduri:

1. Se lasă intacte, iar plaga subiacentă se vindecă în mediul creat de lichidul din veziculă.
2. Lichidul din vezicule este evacuat, iar pielea supraiacentă acoperă plaga.
3. Veziculele se îndepărtează în totalitate.

Tehnica folosită depinde nu numai de localizarea și mărimea veziculelor, ci și de complianța la tratament a pacientului. Dacă există îndoieli asupra aderenței la tratament a pacientului sau dacă există posibilitatea infecției plăgii, este mult mai practic și mai sigur ca veziculele să fie îndepărtate.

După spălarea și debridarea plăgii se trece la evaluarea întinderii și a profunzimii arsurii. Dacă arsura este minoră, pacientul poate fi tratat în ambulator. Dacă există semne de întrebare referitoare la posibilitatea tratamentului ambulator, este mai sigur ca pacientul să fie internat timp de 24-48 de ore, după care, în cazul în care nu există complicații, se trece la tratamentul ambulator.

Tratamentul specializat al plăgii. Complicațiile care apar în cadrul leziunilor termice majore – imunosupresia, hipermetabolismul și susceptibilitatea crescută la infecții – nu se asociază și arsurilor mici, așa cum se crede frecvent în mod greșit. Principiile de bază pentru vindecarea arsurii sunt păstrarea plăgii curată și într-un mediu umed. Agenții chimioterapeutici topici puternici, cum sunt mafenidul acetat (Sulfamylon) sau povidone-iodine (Betadine) nu vor fi aplicați pe plăgile minore de arsură, pentu că s-a demonstrat că întârzie vindecarea. În plus, antibioterapia sistemică este rar indicată în tratamentul arsurilor minore, putând predispune plaga la infecții oportuniste ulterioare, cu bacterii, fungi sau virusuri.

Tratamentul de specialitate include: (1) spălarea plăgii cu apă și un săpun calmant, într-o cadă sau la duș, (2) uscarea plăgii cu ajutorul unui prosop curat, (3) aplicarea unui unguent calmant, ca de exemplu cel cu bacitracină, a unei comprese poroase neaderente, ca de exemplu Adaptic sau Xeroform și pansarea ușoară a plăgii cu fești poroase (Kerlix). Acest tratament se face de două ori pe zi (vezi tabelul 7-6).

În mod normal, examinarea se face săptămânal, într-un centru de tratament al arsurilor. Dacă există semne de întrebare asupra extensiei sau profunzimii plăgii, asupra complianței pacientului sau a familiei la tratament, consultul poate fi zilnic.

Pacientului cu arsuri minore i se vor da instrucțiuni în vederea efectuării unui program de exerciții fizice. Edemul prelungit, care întârzie vindecarea, este minimalizat prin kinetoterapie adecvată. Timpul de recuperare poate fi scăzut dacă se efectuează un program de exerciții active.

În cazul arsurilor dermice parțiale sau pe toată grosimea, pacientul poate fi tratat în ambulator până când se pot efectua excizia primară și grefarea. Dimensiunile epidermului și dermului sunt reduse la copii și, de aceea, profunzimea leziunii este dificil de determinat. Dacă există dubii referitoare la profunzimea arsurii, înainte de excizie și grefare, plaga este tratată conservator pentru 10-14 zile.

Dacă plaga se vindecă adecvat, ea poate să se epitelizeze complet în 2-3 săptămâni. Un prognostic asupra vindecării plăgii se poate face la 14 zile postinjurie. Dacă plaga nu se vindecă în această perioadă, atunci se va practica excizia primară și grefarea. Așteptarea separării escarei și a formării de țesut de granulație întârzie închiderea plăgii, prelungește timpul de vindecare, determină o cicatrizare hipertrofică și un timp de recuperare crescut.

O arsură dermală superficială va fi urmărită până când a apărut acoperirea epitelială, urmând a fi reexaminată la 6 săptămâni, pentru a depista cicatricile hipertrofice. Dacă acestea apar, se vor aplica bandaje compresive, care vor fi lăsate până când plaga se „liniștește", lucru care necesită 12-18 luni. O complicație care apare în cazul arsurilor vindecate este formarea de vezicule foarte fine, produse ca rezultat al traumatismelor minore. Aceste vezicule, care rareori depășesc 1 cm, apar la 2-6 săptămâni de la închiderea plăgii și produc zone mici descoperite, care se vindecă fără incidente în 3-5 zile, dacă sunt curățate cu apă și săpun calmant și acoperite cu un unguent, cum este bacitracina. Arsurile dermice parțiale, recent vindecate devin foarte uscate. O cremă sau o loțiune cu lanolină se va folosi până când reapar mecanismele normale de lubrifiere a pielii, în mod obișnuit între 6-8 săptămâni.

Pacientul va fi instruit să evite expunerea la soare, până când plaga este complet vindecată; expunerea la soare poate determina hiperpigmentarea plăgii, care devine frecvent permanentă. Pentru zonele vindecate care trebuie expuse la soare se recomandă folosirea unei creme protectoare (cu factor de protecție solară 30-50).

Pruritul reprezintă un disconfort obișnuit al pacienților cu plăgi de arsură care se vindecă, iar pruritul extrem este

foarte greu de tratat. S-au dovedit a fi folositoare diphenhydramina hidroclorură sau hidroxizinul. Folosirea unei mixturi poate ajuta la calmarea pruritului.

Metode alternative de tratament al plăgii. Pentru tratamentul ambulator al arsurii există metode multiple. Unii folosesc un bandaj voluminos timp de 10-14 zile. Deși acesta previne durerile, există un risc potențial de dezvoltare a bacteriilor în mediul cald și umed, iar complexul de exerciții fizice nu poate fi efectuat, prelungind edemul și întârziind recuperarea. Agenții chimioterapeutici topici, ca de exemplu sulfadiazina argentică, sunt folosiți frecvent în tratamentul arsurilor minore. Dacă se folosește această formă de tratament, este important de reamintit că sulfadiazina argentică este inactivată de secrețiile tisulare și trebuie schimbată de cel puțin 2 ori pe zi. Peste arsurile dermice parțiale se formează o pseudomembrană a cărei îndepărtare este frecvent dificilă și dureroasă.

Folosirea substituenților artificiali de piele în tratamentul arsurilor dermice parțiale, la pacienții ambulatori, a devenit populară în ultimul timp. Doi substituenți utili în cazul arsurilor parțiale sunt Biobrane și OpSite. Biobrane poate fi eficient în arsurile dermice parțiale. El este bine tolerat, este capabil de a comprima colecțiile lichidiene subiacente și nu permite proliferarea bacteriană. Poate fi lăsat pe loc până când apare epitelizarea. OpSite reprezintă o barieră sintetică. Folosirea lui necesită experiență, deoarece colecțiile lichidiene se dezvoltă frecvent sub această barieră. Un inconvenient al folosirii substituenților artificiali de piele este reprezentat de dificultatea stabilirii cu acuratețe a profunzimii leziunii. Dacă arsura este de profunzime dermică medie-profundă, se formează o escară care necesită frecvent schimbarea pansamentului.

Pansamentele biologice incluzând allografele, xenografele sau membranele amniotice au fost folosite în trecut pentru a trata arsurile în ambulator. Costul allografelor prelevate de la cadavre este prohibitiv. Xenografele nu vor fi folosite în cazul arsurilor dermice parțiale superficiale datorită încorporării xenografei în zonele donatoare care se vindecă, ceea ce se întâmplă la 35% din pacienții tratați astfel.

Tratamentul zonelor critice. ***Fața.*** Arsurile superficiale ale feței vor fi lăsate descoperite. Fața se spală de două ori pe zi cu săpun și apă, și se aplică un strat subțire de unguent anesteziant (Bacitracină) pentru a preveni uscarea.

Urechile. Arsurile superficiale ale urechii vor fi tratate cu un unguent anesteziant. Leziunile mai profunde trebuie tratate cu antibiotice topice; presiunea excesivă poate determina condrită și ar trebui evitată.

Ochii. Arsurile corneene suspectate vor fi colorate cu fluoresceină pentru a confirma diagnosticul. Arsurile corneene superficiale vor fi tratate similar eroziunilor corneene, cu spălare riguroasă, aplicarea de unguente oftalmologice cu antibiotice și pansarea ochiului. Arsurile corneene superficiale, simptomatice timp de 48 de ore și leziunile mai severe, vor fi evaluate de un oftalmolog.

Mâinile. Mâinile prezentând arsuri suferficiale vor fi ținute în poziție ridicată timp de 24-48 de ore, pentru a minimaliza edemul. Arsurile circumferențiale pot necesita spitalizare pentru a observa dacă există o circulație adecvată. Complexul de exerciții va începe cât mai curând posibil postinjurie. Instrucțiunile pentru programul de exerciții reprezintă o parte a programului de tratament.

Piciorul. Deși arsurile piciorului sunt dureroase, mersul și complexul de exerciții vor fi realizate. Nu se permite folosirea cârjelor. Pentru a preveni edemul, piciorul ars va fi ridicat atunci când pacientul nu merge sau nu face exerciții. Un bandaj elastic se aplică peste pansament atunci când pacientul merge sau stă, dar se îndepărtează noaptea, când piciorul este ridicat.

Perineul. Frecvent arsurile perineului necesită spitalizare timp de 24-48 de ore pentru a surprinde eventuala obstrucție urinară secundară edemului. Arsurile perineale minore pot fi tratate cu unguente calmante. Arsurile perineale superficiale extinse, ca de exemplu arsurile sugarilor produse prin îmbăiere în apă fierbinte, sunt tratate cel mai bine prin chimioterapeutice locale, (sulfadiazina argentică), utilizând drept pansament al plăgii un scutec.

Complicații. Majoritatea complicațiilor arsurilor minore rezultă din supratratament: schimbarea prea energică a pansamentului, care se îndepărtează împreună cu epiteliul nou format, sau folosirea unor variate antibiotice topice sau sistemice care pot determina infecții secundare sau formarea de pseudomembrane, care pot necesita debridare și întârzie vindecarea. Tratamentul care este potrivit arsurilor mai mari reprezintă supratratament pentru arsurile mici. Pentru arsurile mici, antibioterapia sistemică este rareori indicată, iar agenții topici nu sunt necesari în mod frecvent.

Tratamentul arsurilor moderate și majore

Pacienții cu arsuri dermice parțiale superficiale și cei cu arsuri majore pot fi tratați cu succes ca pacienți ambulatori. În cazul acestor arsuri, ca și în arsurile minore, supraviețuirea nu reprezintă o problemă. Costul îngrijirii unui pacient ars, în S.U.A., se apropie de 2000 $ pe zi, iar tratamentul ambulator poate să scadă marcat acest cost. Prezența microorganismelor multirezistente, endemice în mediul spitalicesc, în special în centrele de tratament al arsurilor, reprezintă o amenințare potențială pentru arsurile dermice parțiale superficiale moderate și severe, prin colonizarea frecventă a plăgii de arsură de către stafilococ și pseudomonas.

Criteriile medicale pentru tratament ambulator. Criteriile medicale pentru tratament ambulator includ: (1) absența complicațiilor injuriilor termice, ca de exemplu leziunile prin inhalare; (2) reechilibrarea lichidiană completă; (3) stare stabilă; (4) alimentație adecvată; (5) toleranță adecvată la durere și (6) lipsa complicațiilor septice anticipate. Familia pacientului trebuie să dorească și să fie capabilă să asigure tratamentul bolnavului. Criteriile pentru„capacitatea" familiei includ: igiena personală, lipsa aversiunii față de tratamentul pacientului ars, abilitatea de a realiza schimbarea pansamentului și de a supraveghea complexul de exerciții, accesul la transport pentru revenirea pacientului la consultații și la kinetoterapie. Nu toate familiile îndeplinesc inițial aceste criterii, dar prin educație continuă de către echipa medicală, majoritatea familiilor pot învăța cum să se conformeze programului.

Programul tratamentului ambulator. Arsurile termice moderate și severe tratate în ambulator implică două faze: un program de tratament la domiciliu și kinetoterapia. La domiciliu, pacientul este instruit pentru a se îmbăia sau a face duș de două ori pe zi, a spăla plaga cu ajutorul unui săpun calmant și cu apă, a debrida cu blândețe plaga cu ajutorul unui burete, a-și aplica unguentele topice indicate, urmate de aplicarea unui pansament ușor. Pacientul va efectua exerciții în fiecare oră, urmând programul indicat de un kinetoterapeut. Membrii familiei sunt instruiți pentru a încuraja pacientul să-și poarte singur de grijă și să efectueze complexul de exerciții active.

Când pacientul este externat din spital, se stabilește data consultului la kinetoterapeut. Frecvența tratamentelor descrește pe măsură ce plaga se vindecă, dar, inițial, pacientul este consultat zilnic. Tratamentul constă în hidroterapie, debridarea plăgii și un program supravegheat de exerciții fizice. Plăgile sunt evaluate de kinetoterapeut, iar evoluția este comunicată membrilor familiei, care vor schimba pansamentele și vor supraveghea complexele de exerciții. Toți pacienții vor fi examinați săptămânal în centrul de tratament al arsurilor, unde se stabilește conduita terapeutică în dinamică.

CONTROLUL DURERII

Toate arsurile sunt dureroase, indiferent dacă este o simplă arsură solară sau o arsură extinsă de gradul II sau III, care acoperă o suprafață largă a corpului. Încercările de a controla durerea pacientului cu arsuri sunt zădărnicite de modificările fiziopatologice frecvente și de reacțiile psihologice la injurie. Arsurile superficiale (de gradul I) afectează epidermul, producând durere ușoară și disconfort. Durerile asociate arsurilor dermice moderate și profunde (gradul II) variază în funcție de mărimea distrugerii dermului. Arsurile dermice superficiale sunt inițial foarte dureroase, cel mai mic curent de aer determinând dureri atroce la nivelul suprafețelor descoperite. Fără o acoperire protectoare a epidermului, terminațiile nervoase se sensibilizează și sunt expuse stimulării. Suprafețele cu arsuri dermice parțiale sau pe toată grosimea prezintă o responsivitate mică sau absentă la stimuli dureroși puternici, deși pacientul se poate plânge de o durere profundă, supărătoare, care este legată de răspunsul inflamator. Efectele fiziopatologice ale durerii includ: frecvență cardiacă, tensiune arterială și frecvență respiratorie crescute, scăderea saturației arteriale a O_2, transpirații ale palmelor și înroșire a feței, dilatarea pupilelor. Prezența unei singure modificări fiziopatologice nu semnifică durerea.

Pacientul ars poate suferi o durere acută în timpul schimbării pansamentului, intervențiilor chirurgicale și în timpul efectuării exercițiilor fizice. Pacientul poate prezența și o durere cronică surdă, asociată procesului de maturare a plăgii. Terapia durerii implică metode farmacologice și nefarmacologice. Cele farmacologice sunt reprezentate de administrarea de hipnotice și analgezice, cum sunt morfina, metadona, codeina, acetaminofenul și agenții antiinflamatori nesteroidieni. Agenții anestezici, cum sunt ketamina, protoxidul de azot și fentanylul, sunt folosiți în cazul schimbărilor dureroase ale pansamentelor, cum sunt cele efectuate după procedee de grefare a pielii. Medicamentele psihotrope, cum sunt anxioliticele, tranchilizantele majore și antidepresivele, pot fi utile în tratamentul plăgilor de arsură. Metodele nefarmacologice includ asigurarea confortului verbal și/sau psihic, programarea activităților astfel încât să distragă pacientul de la concentrarea asupra durerii și tehnicile de relaxare.

În timpul resuscitării din șoc a pacientului ars, analgezicele, ca de exemplu sulfatul de morfină, se vor administra cu prudență; dacă se administrează, calea preferată este cea intravenoasă. Datorită absorbției neregulate, medicația antialgică nu se administrează intramuscular. Terapia cu morfină și/sau metadonă se începe la scurt timp de la internare pentru toți pacienții, cu excepția celor care vor sta în spital numai foarte puțin timp. Eliminarea totală a durerilor pacienților arși nu este posibilă, cu excepția anesteziei generale. Neurolepticelor majore, incluzând ketamina, oxidul nitric și fentanylul, compromit funcția respiratorie, fiind folosite numai de personalul specializat în controlul căilor aeriene și în asigurarea suportului respirator. Folosirea concomitentă a benzodiazepinelor, a hipnoticelor și a suportului psihologic reduce necesarul de opioizi. În timpul perioadei de convalescență, administrarea, după un program fix, de analgezice orale, ca de exemplu metadona, asigură un control mai eficient al durerii decât administrarea la nevoie.

RECUPERAREA ŞI COMPLICAŢIILE CRONICE

Recuperarea

Tratamentul pacientului internat. Menținerea funcțiilor și prevenirea complicațiilor imobilizării prelungite reprezintă obiective specifice ale tratamentului de recuperare a pacientului ars. Evaluarea zilnică a tipului de mișcări efectuate, a mersului și a statusului funcțional este necesară pentru a determina eficiența planului terapeutic și pentru a face modificări în funcție de noile probleme apărute. Localizarea arsurilor în axul articulațiilor va împiedica efectuarea anumitor mișcări. În majoritatea arsurilor extremităților, poziția de confort maxim determină apariția contracturilor cicatricelor. Deoarece complianța pacientului reprezintă un factor major în succesul programului de recuperare, medicul curant trebuie să lucreze îndeaproape cu întreaga echipă medicală, pentru a educa pacientul și a-i câștiga încrederea. Echipa medicală va include un kinetoterapeut, un specialist în terapie ocupațională și un specialist în jocuri, care îi va antrena pe copii în activități fizice, într-un mediu în care ei nu vor reliza latura terapeutică a exercițiilor pe care le execută. O astfel de abordare permite copiilor să realizeze independent întreaga gamă de mișcări. Exercițiile pasive trebuie să fie planificate cu atenție, pentru că o activitate prea intensă poate duce la rupturi de tendoane, rupturi musculare, osificări anormale și la traumatisme în momentul în care cedează contractura cicatriceală.

Kinetoterapia începe din ziua internării. Extremitățile arse sunt ridicate și se efectuează exerciții active pentru a minimaliza edemul și a reduce necesitatea escarotomiei. Pacienții stabili sunt plasați inițial într-un scaun; mersul începe atunci când acesta poate fi tolerat. Folosirea excesivă a analgezicelor și a anxioliticelor împiedică realizarea cu succes a programului de mobilizare. Când pacientul coboară din pat, picioarele arse sunt bandajate compresiv pentru a preveni staza venoasă și edemul. Chiar și atunci când bolnavul stă numai în pat, la nivelul extremităților arse se dezvoltă grade diferite de edem. Exercițiile active mențin masa și forța musculară. Exercițiile pasive sunt mai frecvent folosite la pacienții debilitați și la cei la care starea de conștiență este afectată. Dispozitivele pentru mișcări pasive continue și imobilizările dinamice diminuează impotența funcțională a acestor pacienți și nu necesită prezența permanentă a kinetoterapeutului. Determinările obiective ale rigidității articulațiilor pot fi cuantificate cu ajutorul unui traductor care măsoară deplasarea unui piston, asigurându-se astfel o documentare utilă în evaluarea progresului pacientului.

Contracturile arsurilor se deosebesc de alte tipuri de contracturi. Cicatricele postarsură cuprind în mod obișnuit întreaga circumferință a articulației, iar cicatricea poate implica mai multe articulații. Contractura poate trage articulația interesată într-o direcție, iar articulația adiacentă în direcție opusă. Un exemplu clasic este reprezentat de deformarea în butonieră a degetului V. Întreaga cicatrice postarsură trebuie

să fie întinsă uniform; sunt necesare frecvent atele complexe și fixare multiarticulară. Poziționarea segmentelor corpului în posturi ce se opun deformărilor previne contractura plăgii. Atelele sunt folosite și pentru imobilizarea extremităților proaspăt grefate pentru a preveni forțele de forfecare care pot acționa accidental asupra noii autogrefe.

Toate arsurile de gradul II sau III produc cicatrici permanente. Unele cicatrici ale arsurilor de gradul II sunt abia vizibile, în timp ce arsurile profunde, chiar și atunci când sunt grefate, dezvoltă țesut cicatriceal hipertrofic, voluminos. Hipertrofia cicatricii poate fi micșorată prin folosirea de haine speciale, adaptate pacientului, care comprimă zonele vindecate. Pentru a exercita presiune asupra zonelor concave ale pielii, se pot aplica dispozitive speciale care se adaptează ariilor respective. Pacienții ale căror arsuri nu se vindecă în săptămâna a doua postinjurie vor fi tratați cu dispozitive de comprimare, întâi cu ciorapi elastici și, apoi, după ce suprafața cicatricii se stabilizează, cu haine speciale, compresive, care se mulează pe formele pacientului. În mod obișnuit, adulții poartă aceste haine timp de 3-6 luni (Fig. 7-4), în timp ce copiii necesită până la 4 ani de terapie prin comprimare înainte ca maturarea cicatricii să fie completă.

Tratamentul pacientului ambulator. Multe deficite funcționale persistă după ce pacientul ars a fost externat; de aceea, urmărirea trebuie să fie continuată o perioadă lungă de timp. Pentru mulți pacienți, centrele de tratament al arsurilor asigură în ambulator numai accesul la îngrijirile primare. Hainele comprimante necesită reajustare periodică. Pacienții care folosesc dispozitive complexe pentru exerciții fizice și tehnici speciale pentru reducerea contracturilor pot necesita „vizitarea" zilnică a departamentului de recuperare. Pacienții externați sunt reevaluați după o săptămână, iar intervalul între reexaminări este prelungit progresiv, în funcție de starea

Fig. 7-4. Hainele elastice compresive, adaptate formei pot ajuta la minimalizarea cicatrizării hipertrofice.

fiecărui pacient. Pe măsură ce cicatricile se maturează, deficitele reziduale permanente sau sechelele se pot preta la corecții prin chirurgie reconstructivă. În mod obișnuit se efectuează multe intervenții mici; intervențiile chirurgicale corectoare pot avea loc pe parcursul unei perioade de 10 ani.

Pacienții dezvoltă infecții foliculare la nivelul plăgii de arsură după câteva luni de la injurie. Acești foliculi „obstruați" dispar o dată cu erupția firelor de păr. Pruritul intens și durerea nevralgică difuză, dar intensă, sunt de durată și cedează greu la medicația antipruriginoasă și analgezică. Furnizarea în scris a explicațiilor detaliate asupra tratamentului și procedurilor necesare reprezintă o componentă esențială a continuității tratamentului.

Suportul psihologic. Pacienții dezvoltă o gamă variată de reacții psihice la arsură, incluzând anxietate, depresie, negare, retragere și regresie. Retragerea și regresia sunt prezente în special la copii, care pot refuza participarea la tratament. Terapia prin jocuri asigură copiilor cu defecte estetice sau funcționale similare o modalitate de a interacționa. Conlucrarea între membrii echipei – specialistul în terapia prin jocuri, kinetoterapeutul, specialistul în terapie ocupațională, asistentele medicale și medicul – asigură complianța pacienților și încurajează folosirea propice a hainelor compresive și a dispozitivelor ajutătoare.

Aproape jumătate dintre copiii mari și adulții dezvoltă tulburări produse de stresul posttraumatic, care se caracterizează prin retrăiri recurente și sâcâitoare ale injuriei inițiale, evitarea circumstanțelor care invocă rememorarea evenimentului, pierderea interesului penru activitățile zilnice, sentimente de izolare, hiperalertă, deficite de memorie și tulburări ale somnului. Lipsa complianței la tratament reprezintă o manifestare exterioară a încercării pacientului de a evita retrăirea evenimentului traumatic. Statusul psihologic după agresiunea termică și simptomele tulburările produsor de stresul posttraumatic în timpul fazei de tratament acut sunt predictive pentru apariția tulburărilor cronice, produse de stresul posttraumatic. Severitatea leziunii nu se corelează cu simptomele. Psihoterapia este necesară atât pe termen scurt cât, și pe termen lung, iar prezența permanentă a unui psihiatru în cadrul echipei medicale este esențială. Pacienții arși rareori solicită tratament pentru problemele lor psihice. Frecvența tulburărilor produse de stresul posttraumatic crește pe măsură ce crește durata tratamentului.

Grupurile pentru suport familial se întâlnesc o dată pe săptămână. Echipa medicală prezintă progresele făcute de pacient și se stabilesc obiectivele pe termen scurt și lung pentru a reduce anxietatea. Suportul psihosocial este esențial pe toată durata tratamentului și dispensarizării.

Complicații cronice

Cicatricile hipertrofice și cheloide. Cicatricile hipertrofice se dezvoltă tipic după arsuri dermice parțiale și în arsurile de gradul III care sunt lăsate să se vindece de prima intenție. Hipertrofia zonelor grefate apare mai rar și depinde de timpul scurs de la injurie până la excizie și grefare, de locul plăgii și de tehnica chirurgicală folosită. Cu ajutorul exciziei tangențiale, țesutul necrozat al arsurilor dermice parțiale este îndepărtat în straturi succesive, până când se ajunge la dermul parțial viabil; în cele mai multe cazuri plaga se grefează imediat. Excizia secvențială se extinde până la variate niveluri ale pielii și ale țesutului subcutanat, până când tot țesutul neviabil este îndepărtat. Excizia secvențială, spre deosebire de cea tangențială, se aplică în cazul arsurilor pe toată grosimea pentru a îndepărta în totalitate țesuturile necrotice. Întârzierea exciziei tangențiale mărește probabilitatea apariției cicatricilor hipertrofice reziduale după grefarea plăgii.

Datorită faptului că în arsurile dermice parțiale, profunde rămân viabile numai câteva elemente epiteliale, glande sudo-

ripare și foliculi piloși, vindecarea durează 3-6 săptămâni, pornind de la aceste elemente restante. Epiteliul cicatricilor rezultate este de proastă calitate și este predispus la hipertrofiere. Cicatricea hipertrofică se deosebește de cea cheloidă. Ambele reprezintă formare excesivă de colagen, dar în timp ce cicatricea cheloidă depășește dimensiunile leziunii inițiale, cicatricea hipertrofică se dezvoltă din țesutul lezat și respectă limitele anatomice ale plăgii. Cicatricile hipertrofice se aplatizează în timp și la presiune, în timp ce cheloidele nu. Trialurile efectuate pe perioade lungi de timp nu au demonstrat cu certitudine beneficiile permanente ale terapiei prin compresiune, dar hainele compresive reduc rapid masa cicatricilor hipertrofice imature și îi oferă pacientului o probă palpabilă a beneficiilor oferite de efectuarea cu conștiinciozitate a tratamentului. Mecanismul prin care presiunea constantă reduce masa cicatricii nu este bine precizat. Ea poate determina ischemie la nivelul microvascularizației cicatricii hipertrofice, cu degenerescență focală a celulelor, ulterioară hipoxiei induse de obstrucția microvascularizației. Alt mecanism poate implica procesul de vindecare; microscopia electronică a demonstrat că fibroblaștii, în cazul plăgilor tratate prin presiune, au o organizare mult mai liniară decât cei din plăgile netratate prin presiune, iar colagenul format este mult mai organizat.

Alte forme de tratament pentru cicatricile hipertrofice includ: radioterapia, crioterapia, reexcizia urmată de o nouă închidere a plăgii. Radioterapia în doze 1500-2000 Gy a avut diferite rezultate. Probabil că radioterapia reduce formarea de fibroblaști și înmugurirea capilarelor. Crioterapia este rareori utilizată. Ea se asociază cu depigmentare și creșterea sensibilității melanocitelor la expuneri ulterioare la frig. Cea mai bună abordare a cicatricilor hipertrofice este terapia inițială prin presiune, până când cicatricea se maturează, urmată de excizie și grefare. Tehnicile de expandare tisulară au fost folosite pentru expandarea pielii normale și înlocuirea cicatricii hipertrofice sau cheloide excizate. Rata complicațiilor acestei tehnici se apropie de 40%, incluzând infecția, rejetul implantului și ruptura dispozitivului. Aceste complicații necesită îndepărtarea implantului, tratamentul infecțiilor și înlocuirea dispozitivului.

Datorită capacității lor mari de refacere, cheloidele sunt dificil de tratat. Excizia cheloidului și închiderea primară a plăgii sunt eficiente în obținerea unei cicatrici cheloide liniare, cu o bază îngustă, dar tensiunea excesivă duce la recurențe. Cheloidele cu bază largă pot fi îndepărtate până la nivelul pielii și peste baza cheloidului se aplică o grefă de piele liberă despicată pentru prevenirea recurențelor. Practicarea numai a exciziei determină o rată a recurențelor mai mare de 50%. Injectarea intralezională de corticosteroizi poate reduce volumul cheloidului sau al cicatricii hipertrofice, și poate fi folosită în combinație cu excizia sau grefarea cu piele liberă despicată. Se crede că triamcinolonul, cel mai folosit corticoid, acționează prin scăderea formării de colagen și creșterea degradării acestuia prin inhibitorii colagenului: α_2-macroglobulina și α_1-antitripsina. Când injectarea de corticosteroizi este folosită împreună cu tehnicile chirurgicale, cheloidul va fi injectat cel puțin o lună înainte de intervenție. Unii chirurgi injectează triamcinolon la baza plăgii și de-a lungul marginilor, în timpul intervenției chirurgicale. Postoperator, pacientului i se administrează injecții lunare, până când plaga se maturează. Efectele adverse locale majore ale injecțiilor intralezionale cu corticosteroizi sunt hipopigmentarea și atrofierea pielii care înconjoară cheloidul.

Hipopigmentarea și suprafața neregulată a cicatricii postarsură pot fi reduse semnificativ prin dermabraziune și grefe de piele liberă despicată subțire. Pigmentare adecvată și suprafețe la același nivel cu pielea se pot obține la majoritatea pacienților. Expanderii tisulari sunt eficienți în special pentru tratarea alopeciei cicatricilor postarsură.

Aproximativ 20% din pacienții tratați în centrele de arși sunt reinternați pentru intervenții reconstructive. Zonele cele mai frecvent implicate în reconstrucție sunt mâna și pumnul (cel mai frecvent), brațul, antebrațul, fața și gâtul. Îmbunătățirea tratamentului pacienților arși și tratamentul cicatricilor au redus necesarul de intervenții reconstructive ulterioare.

Ulcerul Marjolin. Marjolin a observat că ulcerațiile cronice ale cicatricilor postarsură vechi duc frecvent la degenerescență malignă. Cel mai frecvent este carcinomul scuamos, deși a fost observată și apariția ocazională a carcinomului bazocelular. Au fost descrise și tumori rare, cum sunt histiocitomul fibros malign, sarcomul și melanomul malign neurotrop. Degenerescența cronică a cicatricii plăgii postarsură ridică suspiciunea de transformare malignă. Aceste leziuni apar tipic după câteva decade de la leziunea inițială, carcinomul cicatricii postarsură putând să apară și în primul an. În absența cancerului, cicatricile cele mai instabile vor fi excizate și reacoperite. Carcinomul apărut pe cicatrice metastazează frecvent. Se efectuează excizii largi, dar extirparea profilactică a ganglionilor limfatici regionali nu a demonstrat o scădere a mortalității. Aproximativ 30% din carcinoamele cicatricii postarsură apar la nivelul gâtului și al capului. Radioterapia adjuvantă îmbunătățește supraviețuirea. Arsurile dermice foarte profunde care nu se vindecă în 3-4 săptămâni pot dezvolta noduli în patul arsurii. Aceste leziuni sunt greșit interpretate ca fiind carcinoame sau limfoame, dar excizia nodulilor și grefarea evidențiază că sunt leziuni de pseudoepiteliom hiperplastic sau keratoacanthom.

Osificarea anormală. Osificarea anormală apare în până la 13% din cazuri. Această complicație se poate dezvolta la pacienții cu arsuri intermediare și în jurul extremităților care nu sunt implicate, dar cel mai frecvent apare la pacienții cu arsuri pe toată grosimea mai mari de 20% suprafață corporală totală, și se găsește adiacent articulației afectate la 1-3 luni postinjurie. Cotul este cea mai afectată articulație. Diagnosticul este pus de kinetoterapeut sau de specialistul în terapie ocupațională, care descoperă la nivelul articulației afectate durere intensă și o mobilitate scăzută. Limitarea activității fizice precedă semnele radiografice ale osificării care apare la nivelul mușchilor și țesuturilor moi periarticulare. Deși mecanismul este necunoscut, s-a sugerat că vinovată este hemoragia de la nivelul țesuturilor moi, produsă prin terapie fizică agresivă. Imobilizarea articulară prelungită, asociată cu arsura, pare a stimula osificarea anormală. Activitatea restrânsă stimulează mobilizarea depozitelor de calciu ale organismului și poate duce la depozitarea calciului în țesuturile moi. Unii sugerează îndepărtarea chirurgicală a tuturor țesuturilor moi osificate, iar alții recomandă schimbarea terapiei de recuperare și așteptarea reabsorției țesutului osificat.

Fracturile. Până la 10% din pacienții arși prezintă fracturi asociate. Fracturile apărute la pacienții cu arsuri mari se tratează cu ajutorul atelelor sau tracțiunii, până când bolnavul este complet reechilibrat. Intervenția chirurgicală se realizează preferabil în primele 48 și 72 de ore postinjurie. Arsurile adiacente locurilor de fractură se excizează și se grefează o dată cu fixarea internă. Dacă fixarea internă nu este posibilă, se folosește fixarea externă, care permite accesul către plaga de arsură și totodată stabilizează fractura.

Bibliografie

Epidemiologie

Bernstein NR, O'Connell K, Chedekel D: Patterns of burn adjustment. *J Burn Care Rehabil* 13:4, 1992.

Bingham HG, Hudson D, Popp J: A retrospective review of the burn intensive care unit admissions for a year. *J Burn Care Rehabil* 16:56, 1995.

Bowden ML, Thomson PD, Prasad JK: Factors influencing return to employment after a burn injury. *Arch Phys Med Rehabil* 70:772, 1989.

Chadwick DL: The diagnosis of inflicted injury in infants and young chidren. *Pediatr Ann* 21:477,1992.

Cheng JC, Leung KS, et al: An analysis of 1704 burn injuries in Hong Kong children. *Burns* 16:182, 1990.

Courtright P, Haile D, Kohls E: The epidemiology of burns in rural Ethiopia, *J Epidemiol Community Health* 47:19, 1993.

Erdmann TC, Feldman KW, et al: Tap water burn prevention: The effect of legislation. *Pediatrics* 88:572,1991.

Grout P, Horsley M, Touquet R: Epidemiology of burns presenting to an accident and emergency departament. *Arch Emerg Med* 10:100, 1993.

Haum A, Perbix W, et al: Alcohol and drug abuse in burn injuries. *Burns* 21:194, 1995.

Hummel RP, Greenhalgh DG, et al: Outcome and socioeconomic aspects of suspected child abuse scald burns. *J. Burn Care Rehabil* 14:121, 1993

Johnson CF, Kaufman KL, Callendar C: The hand as a target organ in child abuse. *Clin Pediatr (Phila)* 29:66, 1990.

Johnson CF: Inflicted injury versus incidental injury. *Pediatr Clin North Am* 37:791, 1990.

Katsivo MN, Mwaura LW, et al: Accidents involving adults in the home enviroment in Nairobi, Kenya. *East Afr Med J* 71:350, 1994.

Lai CS, Lin SD, et al: Burns in young children: A study of the mechanism of burns in children aged 5 years and under in the Hamilton, Ontario Burn Unit. *Burns* 21:463, 1995.

Laing RM, Bryant V: Prevention of burn injuries to children involving nightwear. *N Z Med J* 104:363, 1991.

Ledbetter DJ, Tapper D: Injuries caused by child abuse. *Compr Ther* 15:19, 1989.

Lochaitis A, Iliopoulou E, et al: Burns as a result of domestic accidents and their prevention. *Burns* 18:416, 1992.

Locke JA, Rossignol AM, Burke JF: Socioeconomic factors and the incidence of hospitalized burns injuries in New England counties, USA. *Burns* 16:273, 1990.

McGill V, Kowal A, et al: The impact of substance use on mortality and morbidity from thermal injury. *J Trauma* 38:931, 1995.

McKnight RH, Struttmann TW, Mays JR: Finding homes without smoke detectors: One step in planning burn prevention programs. *J Burn Care Rehabil* 16:548, 1995.

Moir GC, Shakespeare V, Shakespeare PG: Audit of thermally injured children under 5 years of age. Burns 17: 406, 1991.

Nordberg E: Injuries in Africa: a review. *East Afr Med J* 71:339, 1994.

Renz BM, Sherman R: Child abuse by scalding. *J Med Assoc Ga* 81:574, 1992.

Rossignol AM, Locke JA Burke JF: Paediatric burn injuries in New England, USA. *Burns* 16:41, 1990.

Saffe JR, Davis B, Williams P: Recent outcomes in the treatment of burn injury in the United States: A report from the American Burn Association Patient Registry. *J Burn Care Rehabil* 16:219, discussion 288, 1995.

Stephen FR, Murray JP: The prevention of hot tap water burns: A study of electric immersion heater safety. *Burns* 17:417, 1991.

Tejerina C, Reig A, et al: Burns in pacients over 60 years old: Epidemiology and mortality. *Burns* 18:149, 1992

Walker AR: Fatal tapwater scald burns in the USA, 1979-86. *Burns* 16:49, 1990

Warner JE, Hansen DJ: The identification and reporting of physical abuse by physicians: A review and implications for research. *Child Abuse Negl* 18:11, 1994.

Wrigley M, Trotman BK, et al: Factors relating to return to work after burn injury. *J Burn Care Rehabil* 16:445, discussion 444, 1995.

Yeoh C, Nixon JW, et al: Patterns of scald injuries [comments]. *Arch Dis Child* 71:156, 1994.

Internarea în spital și centrele de tratament al arsurilor

American Burn Association: Hospital and prehospital resources for optimal care of patiens with burn injury: Guidelines for development and operation of burn centers. *J Burn Care Rehabil* 11:98, 1990.

Saffle JR, Davis BL: A simple guide to the burn registry. International Society for Burn Injuries in collaboration with World Health Organization. *Burns* 21:230, 1995.

Saffle JR, Davis BL, Williams P: Recent outcomes in the treatment of burn injury in the United States: A report from the American Burn Association Patient Registry. *J Burn Care Rehabil* 16:219, 1995.

Saffle JR, Fitzpatrick K, et al: Development of computerized registry for the patient with burns: part I. *J Burn Care Rehabil* 14:199, 1993.

Tratamentul de urgență

Chiarelli A, Enzi G, et al: Very early nutrition supplementation in the burned patients. *Am J Clin Nutr* 51:1035, 1990.

Demling RH, LaLonde C: Identification and modifications of the pulmonary and sistemic inflammatory and biochemical changed caused by a skin burn. *J Trauma* 30:S57, 1990.

Diller KR, Hayes LJ: A mathematical model for the termal efficacy of cooling therapy for burns. *J Burn Care Rehabil* 4:81, 1983.

Minard G, Kudsk KA: Is early feeding beneficial? How early is early? *New Horiz* 2:156, 1994.

Shao H, You ZY, Wang SL: Preserving intestinal function after severe burn injury. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih* 74:80, 1983.

Shao H, You ZY, Wang SL: Severe burn injury: Glucose absorbtion and early enteral nutrition. *Chung Hua Wai Ko Tsa Chih* 32:183, 1994.

Ungureanu-Longrois D, Balligand JL, et al: Myocardial contractile dysfunction in the systemic inflammatory response sindrom: role of a cytokine-inducible nitric oxide synthase in cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 27:155, 1995.

Youn YK, LaLonde C, Demling R: The role of mediators in the response to termal injury. *World J Surg* 16:30, 1992.

Severitatea arsurii

Afromowitz MA, Callis JB, et al: Multispectral imaging of burn wounds: A new clinical instrument for evaluating burn depth. *IEEE Trans Biomed Eng* 35:842, 1988.

Afromowitz MA, Liew G, et al: Clinical evaluation of burn injuries using an optical reflectance technique. *IEEE Trans Biomed Eng* 34:114, 1987.

Agrawal OP: Profile of burn injury in steel industry. *J Indian Med Assoc* 88:4, 1990.

Alsbjorn B, Micheels J, Sorensen B: Laser doppler flowmetry measurements of superficial dermal, deep dermal and subdermal burns. *Scand J Plast Reconstr Surg* 18:75, 1984.

Anselmo VJ, Zawacki BE: Multispectral photographic analysis: A new quantitative tool to assist in the early diagnosis of thermal burn injury. *Ann Biomed Eng* 5:9, 1977.

Atiles L, Mileski W, et al: Laser Doppler flowmetry in burn wounds. *J Burn Care Rehabil* 16:388, 1995.

Black KS, Hewitt CW, et al: Burn depth evaluation with fluorometry: Is it really definitive? *J Burn Care Rehabil* 7:313, 1986.

Brink JA, Sheets PW, et al: Quantitative assesment of burn injury in porcine skin with high-frequency ultrasonic imaging. *Invest Radiol* 21:645, 1986.

Cantrell JH: Can ultrasound assist an experienced surgeon in estimating burn depth? *J Trauma* 24:S64, 1984.

Cole RP, Jones SG, Shakespeare PG, et al: Thermografic assesment of hand burns. *Burns* 16:60, 1990.

Cole RP, Shakespeare PG, et al: Thermografic assesment of burns using a nonpermeable membrane as wound covering. *Burns* 17:117, 1991.

Davies MRQ, Adendorff D, et al: Colouring the damaged tissues on the burn wound surface. *Burns* 6:156, 1980.

Diller KR: Analysis of burns caused by long-term exposure to a heating pad. *J Burn Care Rehabil* 12:214, 1991.

Engrav LH, Heimbach DM, et al: Early excision and grafting vs. nonoperative treatment of burns of indeterminant depth: A randomized prospective study. *J Trauma* 23:1001, 1983.

Gatti JE, LaRossa D, et al: Evaluation of the burn wound with perfusion fluorometry. *J Trauma* 23:202, 1983.

Gore D, Desai M, et al: Comparison of complications during rehabilitation between conservative and early surgical management in thermal burns involving the feet of childrens and adolescents. *J Burn Care Rehabil* 9:92, 1988.

Green M, Holloway GA, Heimbach DM: Laser Doppler monitoring of microcirculatory changes in acute burns wounds. *J Burn Care Rehabil* 9:57, 1998.

Hackett MEJ: The use of thermografy in the assesment of depth of burn and blood supply of flaps, with preliminary reports on its use in Dupuytren's contracture and treatment of varicose ulcer. *Br J Plast Surg* 27:311, 1974.

Heimbach DM, Afromowitz MA, et al: Burn depth estimation: Man or machine. *J Trauma* 24:373, 1984.

Jackson D: The diagnosis of depth of burning. *Br J Surg* 40:588, 1953.

Kaufman T, Hurwitz JD, Heggers JP: The India ink injection technique to asses the depth of experimental burn wound. *Burns* 10:405, 1984.

Kaufman D, Lusthaus SN, et al: Deep partial skin thickness burns: A reproducible animal model to study burn wound healing. *Burns* 16:13, 1990.

Laing JH, Morgan BD, Sanders R: Assesment of burn injury in the accident and emergency departament: a review of 100 referrals to a regional burns unit [comments]. *Ann R Coll Surg Engl* 73:329, 1991.

Moserova J, Hlava P, Malinsky J: Scope of ultrasound diagnosis of the depth of thermal damage. Preliminary report. *Acta Chir Plast* 24:235, 1982.

Newsholme EA: Electric heating pad burns. *J Emerg Med* 12:819, 1994.

Niazi ZB, Essex TJ, et al: New laser doppler scanner: A valuable adjunct in burn depth assesment. *Burns* 19:485, 1993.

Schweizer MP, Olsen JI, et al: Noninvasive assesment of metabolism in wounded skin by 31P- NMR in vivo. *J Trauma* 33:828, 1992.

Silverman DG, Norton KJ, Brousseau DA: Serial fluorometric documentation of fluoroscein dye delivery. *Surgery* 97:185, 1985.

Wachtel TL, Brimm JE, et al: Computer-assisted estimate of the area and depth of burn. *J Burn Care Rehabil* 4:255, 1983.

Yeong EK, Mann R, et al: Improved accuracy of burn wound assesment using laser doppler. *J Trauma* 40:956, 1996.

Răspunsul fiziopatologic la arsură

Alexander JW: Mechanism of immunologic suppression in burn injury. *J Trauma* 30:S70, 1990.

Aulick LH, Base WB, et al: Control of blood flow in large surface wound. *Ann Surg* 191:249, 1980.

Aulick LH, Goodwin CW, et al: Visceral blood flow following thermal injury. *Ann Surg* 193:112, 1981.

Babcock GF, Alexander JW, Warden GD: Flow cytometric analysis of neutrophil subsets in thermally injured patients developing infection. *Clin Exp Immunol* 54:117, 1990.

Bach FH: Cell-mediated immunity. Its basis and analisis. *Nutrition* 6:2, 1990

Balogh D, Lammer H, et al: Neopterin plasma levels in burns patients. *Burns* 18:185, 1992.

Baxter CR: Fluid volume and electrolyte changes in the early postburn period. *Clin Plast Surg* 1:693, 1974.

Bender BS, Winchurch RA, et al: Depressed natural killer cell function in thermally injured adults: Successful in vivo and in vitro immunomodulation and the role of endotoxin. *Clin Exp Immunol* 71:120, 1988.

Bjornson AB, Knippenberg RW, Bjornson HS: Bactericidal defect of neutrophils in a guinea pig model of thermal injury is related to elevation of intracelular cyclic-3', 5'-adenosine monophosphate. *J Immunol* 143:2609, 1989.

Bone RC, Balk RA, et al: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee, American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101:1644, 1992.

Boykin JV Jr, Crute SL, Haynes BW Jr: Cimetidine Therapy for burn shock: A quantitative assesment. *J Trauma* 25:864, 1985.

Carlson DE, Cioffi WG Jr, et al: Evaluation of serum visceral protein levels as indicators of nitrogen balance in thermally injured patients. *JPEN J Parenter Enterol Nutr* 15:440, 1991.

Cioffi WG Jr, Burleson DG, et al: Granulocyte oxidate activity after thermal injury. *Surgery* 112:860, 1992.

Cooper KD, Oberhelman L, et al: Neopterin as parameter of cell-mediated immunity response in thermally injured patients. *Burns* 18:113, 1992.

Deitch EA: Intestinal permeability is increased in burn patients shortly after injury. *Surgery* 107:411, 1990.

Deitch EA: The relationship between thermal injury and neutrophil membrane functions as measured by chemotaxis, adherence and spreading. *Burns* 10:264, 1984.

Deitch EA, Lu Q, et al: Effect of local and sistemic burn microenvironment on neutrophil activation as assessed by complement receptor expression and morphology. *J Trauma* 30:259, 1990.

Deitch EA, Xu D, Qi L: Different lymphocyte compartments respond differently to mitogenic stimulation after thermal injury. *Ann Surg* 211:72, 1990.

Demling RH, Gunther RA, et al: Burn edema. Part II: Complications, prevention, and treatment. *J Burn Care Rehabil* 3:199, 1982.

Endo S, Inada K, et al: Plasma tumor necrosis factor-α (TNF-α) levels in patients with burns. *Burns* 19:214, 1993.

Faist E, Stork M, et al: Functional analysis of monocyte activity through synthesis patterns of proinflammatory cytokines and neopterin in patiens in surgical intensive care. *Surgery* 112:562, 1992.

Goodwin CW, Wilmore DW: Surgery and burns, in Paige DM (ed): *Manual of Clinical Nutrition.* St. Louis, CV Mosby, 1988, p. 372.

Goran MI, Broelmeling L, et al: Estimating energy requirements in burned children: A new approach derived from measurements of resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr* 54:35, 1991.

Goran MI, Peters EJ, et al: Total energy expenditure in burned children using the doubly labeled water techniques. *Am J Physiol* 259:E576, 1990.

Gore DC, Honeycutt D, et al: Effect of exogenous growth hormone on whole-body and isolated-limb protein kinetics in burned patients. *Arch Surg* 126:38, 1990.

Grbic JT, Mannick JA, et al: The role of prostaglandin E2 in immune suppression following injury. *Ann Surg* 214:253, 1991.

Holder IA, Neely AN: Hageman factor-dependent kinin activation in burns and its theoretical relationship to postburn immunosuppression syndrome and infection. *J Burn Care Rehabil* 11:496, 1990.

Kagan RJ, Bratescu A, et al: The relationship between the percentage of circulating B cells, corticosteroid levels, and other immunologic parameters in thermally injured patients. *J Trauma* 29:208, 1989.

Konig W, Schluter B, et al: Microbial pathogenicity and host defense in burned patients: The role of inflammatory mediators. *Infection* 2:S128, 1992.

Marano MA, Fong Y, et al: Serum cachectin/tumor necrosis factor in critically ill patients with burns correlates with infection and mortality. *Surg Gynecol Obstet* 170:32, 1990.

Marsland AL, Graham RE, et al: Fitness as a predictor of cellular immune response to mental stress. Presented at the meeting for Research Perspectives in Phychoneuroimmunology IV, Boulder, Colorado, 1993.

Miller C, Szabo G, Kodys K: Elevated IL-6 production by immunosupressed trauma patients' monocytes (MO). *J Leuk Biol* 46:323, 1989.

Miller-Graziano CL, Szabo G, et al: Role of elevated monocyte transforming growth factor beta (TNF-ß) production in post-trauma immunosuppression. *J Clin Immunol* 11:95, 1991.

Monafo WW, Halverson JD, Schechtman K: The role of concentrated sodium solutions in the resuscitation of patients with severe burns. *Surgery* 95:129, 1984.

Munster AM: Immune response in burns and injuries, in Seligson D (ed): *Handbook of Clinical Laboratory Science.* Boca Raton, CRC Press, 1978.

Neely AN, Nathan P, Highsmith RF: Plasma proteolytic activity following burns. *J Trauma* 28:362, 1988.

Ogle CK, Alexander JW, et al: A long-term study and correlation of lymphocyte and neutrophil function in the patient with burns. *J Burn Care Rehabil* 11:105, 1990.

Ogle CK, Johnson C, et al: Production and release of C3 cultured monocytes/macrophages isolated from burned, trauma, and septic patients. *J Trauma* 29:189, 1989.

Peck MD, Alexander JW: The use of immunologic tests to predict outcome in surgical patients. *Nutrition* 6:16, 1990.

Saito H, Trocki O, et al: The effect of route of nutrient administration on the nutritional state, catabolic hormone secretion, and gut mucosal integrity after burn injury. *JPEN J Parenter Enterol Nutr* 11:1, 1987.

Schluter B, Konig W, et al: Differential regulation of T- and B-lymphocyte activation in severely burned patients. *J Trauma* 31:239, 1991.

Shelby J, Sullivan J, et al: Severe burn injury: effects on psychologic and immunologic function in noninjured close relatives. *J Burn Care Rehabil* 13:58, 1992.

Solomkin JS. Neutrophil disorders in burn injury: Complement, cytokines, and organ injury. *J Trauma* 30:S80, 1990.

Wilmore DW, Mason AD Jr, et al: Effect of ambient temperature on heat production and heat loss in burn patients. *J Appl Physiol* 38:593, 1975.

Wolfe RR, Herndon DN, et al: Effect of severe burn injury on substrate cycling by glucose and fatty acids. *N Engl J Med* 317:403, 1987.

Xiao G-X, Chopra RK, et al: Altered expression of lymphocyte IL-2 receptors in burned patients. *J Trauma* 33:74, 1992.

Zhou D, Kusnecov A, et al: Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma levels of IL-6: Relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology* 133:2523, 1993.

Reechilibrarea volemică

Baxter CR: Problems and complications of burn shock resuscitation. *Surg Clin North Am* 58:1313, 1978.

Cope D and Moore FD: The redistribution of body water and fluid therapy of the burned patient. *Ann Surg* 126:1010, 1947.

Demling RH: Fluid resuscitation. In Boswick JA Jr (ed): *The Art and Science of Burn Care.* Rockville MD, Aspen, 1987, p 189.

Gunn ML, Hansbrough JF, et al: Prospective randomized trial of hypertonic sodium lactate vs. lactated Ringer's solution for burn shock resuscitation. *J Trauma* 29:1261, 1989.

Moyer CA, Margrat HW, Monafo WW Jr: Burn shock and extravascular sodium deficiency: Treatment with Ringer's solution and lactate. *AMA Arch Surg* 90:799, 1965.

Moncrief JA: Effect of various fluid regimens and pharmacologic agents on the circulatory hemodynamic's of the immediate postburn period. *Ann Surg* 164:723, 1966.

Navar PD, Saffle JR, Warden GD: Effect of inhalation injury on fluid resuscitation requirements after thermal injury. *Am J Surg* 150:716, 1985.

Pruitt BA Jr: Fluid resuscitation of extensively burned patients. *J Trauma* 21(Suppl):690, 1981.

Warden GD: Burn shock resuscitation. *World J Surg* 16:16, 1992.

Leziunile respiratorii

Baud FJ, Barriot P, Toffis V, et al: Elevated blood cyanide concentrations in victims of smoke inhalation. *N Engl J Med* 325:1761, 1991.

Clark WR, Jr: Smoke inhalation: diagnosis and treatment. *World J Surg* 16:24,1992.

Della PT, Sala G, Ruggerone ML: Carbon monoxide poisoning and secondary neurologic syndrome: Follow-up after hyperbaric oxygen therapy. Preliminary results. *Minerva Anestesiol* 57:972, 1991.

Demling RH: Smoke inhalation injury. *New Horiz* 1:422, 1993.

Di MG, Marchesi G, et al: Treatment of acute carbon monoxide poisoning with hyperbaric oxygen therapy: Review of the last 2 years' experience. *Minerva Anestesiol* 57:968, 1991.

Feldbaum DM, Wormuth D, et al: Exosurf treatment following wood smoke inhalation. *Burns* 19:396, 1993.

Gaissert H, Lofgren RH, et al: Upper airway compromise after inhalation injury. Complex strictures of the larynx and trachea and their management. *Ann Surg* 218:672, 1993.

Gorman DF, Clayton D, et al: A longitudinal study of 100 consecutive admissions for carbon monoxide poisoning to the Royal Adelaide Hospital. *Anaesth intensive Care* 20:311, 1992.

Grube BJ: Therapeutic hyperbaric oxygen: Help or hindrance in burn patients with carbon monoxide poisoning?*J Burn Care Rehabil* 10:285, 1989.

Herndon DN, Barrow RE, et al: Inhalation injury in burned patients: Effects and treatment. *Burns* 14:34, 1988.

Nieman GF, Cigada M, et al: Comparison of high-frequency jet to conventional mechanical ventilation in the treatment of severe smoke inhalation injury. *Burns* 20:157, 1994.

Pruit BJ, et al: Evaluation and management of patients with inhalation injury. *J Trauma* 30:S63, 1990.

Ruddy RM: Smoke inhalation injury. *Pediatr Clin North Am* 41:317, 1994.

Shusterman DA: Predictors of carbon monoxide and hydrogen cyanide exposure in smoke inhalation patients. *J Toxicol Clin Txicol* 34:61, 1996.

Toor A, Tomashefski JJ, Kleinerman JJ: Respiratory tract pathology in patients with severe burns. *Hum Pathol* 21:1212, 1990.

Youn YK, Lalonde C, Demling R: Oxidants and the pathophysiology of burn and smoke inhalation injury. *Free Radic Biol Med* 12:409, 1992.

Tratamentul local

Banerjee C: Burns in ederly patients. *J Indian Med Assoc* 91:206, 1993.

Basse P, Siim E, Lohmann M: Treatment of donor sites: Calcium alginate versus paraffin gauze. *Acta Chir Plast* 34:92,1992.

Bauer BS, Vicari FA, et al: Expanded full-thickness skin grafts in children: Case selection, planning, and management. *Plast Reconstr Surg* 92:59, 1993.

Bettinger D, Gore D, Humphries Y: Evaluation of calcium alginate for skin graft donor sites. *J Burn Care Rehabil* 16:59, 1995.

Brçiç A: Primary tangential excision for hand burns. *Hand Clin* 6:211, 1990.

Burke JF, Quinby WC, Bondoc CC: Primary excision and prompt grafting as routine therapy for the treatment of thermal burns in children. *Surg Clin North Amer* 56:477, 1976.

Burke JF, Quinby WC, et al: Immunosuppression and temporary skin transplantation in the treatment of massive third degree burns. *Ann Surg* 182:183, 1975.

Dattatreya RM, Nuijen S, et al: Evaluation of boiled potato peel as a wound dressing. *Burns* 17:323, 1991.

Demetriades D, Psaras G: Occlusive versus semi-open dressings in the management of skin graft donor sites. *S Afr J Surg* 30:40, 1992.

Engrav LH, Heimbach DM, et al: Early reconstruction of facial burns. *West J Med* 154:203, 1991.

Engrav LH, Heimbach DM, et al: Early excision and grafting vs. nonoperative treatment of burns of indeterminant depth. A randomized prospective study. *J Trauma 23:1001*, 1983.

Engrav LH, Heimbach DM, et al: Excision of burns of the face. *Plast Reconstr Surg* 77:744, 1986.

Gao ZR, Hao ZQ, et al: Porcine dermal collagen as a wound dressing for skin donor sites and deep partial skin thickness burns. *Burns* 18:492, 1992.

Grube BJ, Engrav LH, Heimbach DM: Early ambulation and discharge in 100 patients with burns of the foot treated by grafts. *J Trauma* 33:662, 1992.

Hammond J, Ward CG: Burns in octogenarians. *South Med J* 84:1316, 1991.

Hansbrough JF: Use of Biobrane for estensive posterior donor site wounds. *J Burn Care Rehabil* 16:335, 1995.

Hickerson WL, Kealey GP, et al: A prospective comparison of a new, synthetic donor site dressing versus an impregnated gauze dressing. *J Burn Care Rehabil* 15:359, 1994.

Hunt JL, Purdue GF: The elderly burn patient. *Am J Surg* 164:472, 1992.

Hunt JL, Purdue GF, et al: Face burn reconstruction: Does early escision and autografting improve aesthetic appearance? *Burns* 13:39, 1987.

Janzekovic Z: A new concept in the early excision and immediate grafting of burns. *J Trauma* 10:1103, 1970.

Janzekovic Z: The burn wound from the surgical point of view. *J Trauma* 15:42, 1975.

Keswani MH, Vartal AM, et al: Histological and bacteriological studies of burn wounds treated with boiled potato peel dressings. *Burns* 16:137, 1990.

Leicht P, Siim S, et al: Duoderm application on scalp donor sites in children. *Burns* 17:230, 1991.

Lewandowski R, Pegg S, et al: Burn injuries in the elderly. *Burns* 19:513, 1993.

Matsumura H, Sugamata A: Aggressive wound closure for elderly patients with burns. J Burn Care Rehabil 15:18, 1994.

Ndayisaba G, Bazira L, et al: Clinical and bacteriological outcome of wounds treated with honey. An analysis of a series of 40 cases. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 79:111, 1993.

Singh K, Prasanna M: Tangential excision and skin grafting for ash burns of the foot in children: A preliminary report. *J Trauma* 39:560, 1995.

Smith DJ Jr, Thomson PD, et al: Donor site repair. *Am J Surg* 167:495, 1994.

Staley M, Richard R: The elderly patient with burns: Treatment considerations. *J Burn Care Rehabil* 14:559, 1993.

Still JM Jr, Law EJ, et al: Decreasing length of hospital stay by early excision and grafting of burns. *South Med J* 89:578, 1996.

Subrahmanyam M: Honey impregnated gauze versus polyurethane film (OpSite) in the treatment of burns: A prospective randomized study. *Br J Plast Surg* 46:322, 1993.

Vanstraelen P: Comparison of calcium sodium alginate (KALTOSTAT) and porcine xenograft (E-Z DERM) in the healing of split-thickness skin graft donor sites. *Burns* 18:145, 1992.

Vartak AM, Keswani MH, et al: Cellophane: A dressing for split-thickness skin graft donor sites. *Burns* 17:239, 1991.

Waymack JP, Rutan RL: Recent advances in burn care. *Ann N Y Acad Sci* 720:230, 1994.

Substituenţii de piele

Barillo DJ, Nangle ME, Farrell K: Preliminary experience with cultured epidermal autograft in a community hospital burn unit. *J Burn Care Rehabil* 13:158, 1992.

Coleman JJ III, Siwy BK. Cultured epidermal autografts: A life-saving and skin-saving technique in children. *J Pediatr Surg* 27:1029, 1992.

Garcia S, Sanchez V, et al: Use of cultured epidermal autografts in the treatment of large burns. *Burns* 20:539,1994.

Haith LR Jr, Patton ML, Goldman WT. Cultured epidermal autograft and the treatment of massive burn injury. *J Burn Care Rehabil* 13:142, 1992.

Heimbach DM: A nonuser's questions about cultured epidermal autograft. *J Burn Care Rehabil* 13:127, 1992.

Henckel von Donnersmarck G, Muhlbauer W, et al: Use of keratinocyte cultures in treatment of severe burns: Experiences up to now, outlook for further subsequent developments. *Unfallchirurgie* 98:229,1995.

Krupp S, Benathan M, et al: Current concepts in pediatric burn care: Management of burn wounds with cultured epidermal autografts. *Eur J Pediatr Surg* 2:210, 1992.

Lopez-Gutierrez JC, Ros Z, et al: Cultured epidermal autograft in the management of critical pediatric burn patients. *Eur J Pediatr Surg* 5:174, 1995.

McKay I, Woodward B, et al: Reconstruction of human skin from glycerol-preserved allodermis and cultured keratinocyte sheets. *Burns* 1:S19, 1994.

Nave M: Wound bed preparation: approaches to replacement of dermis. *J Burn Care Rehabil* 13:147, 1992.

Odessey R: Addendum: Multicenter experience with cultured epidermal autograft for treatment of burns. *J Burn Care Rehabil* 13:174, 1992.

Putland M, Snelling CF: Histologic comparison of cultured epithelial autograft and meshed expanded split-thickness skin graft. *J Burn Care Rehabil* 16:627, 1995.

Siwy BK, Compton CC: Cultured epidermis: Indiana University Medical Center's experience. *J Burn Care Rehabil* 13:130, 1992.

Suportul nutrițional

Alexander JW, Gottschlich MM: Nutritional immunomodulation in burn patients. *Crit Care Med* 18:S149, 1990.

Baxter CR: Metabolism and nutrition in burned patients. *Compr Ther* 13:36, 1987.

Curreri PW: Assesing nutritional needs for the burned patient. *J Trauma* 30:S20, 1990.

Derganc M: Parenteral nutrition in severely burned children. *Scand J Plast Reconstr Surg* 13:195, 1979.

Goodwin CW: Parenteral nutrition in thermal injuries, in Rombeau JL, Caldwell MD (eds): *Clinical Nutrition*: Parenteral Nutrition, ed.a 2-a Philadelphia, W. B. Saunders, 1993.

Gottschlich MM: Assessment and nutritional management of the burn patient, in Winkler MF, Lysen C (eds): *Suggested Guidelines for Nutrition and Metabolic Management of Adult Patients Receiving Nutrition Support*, Chicago: The American Dietetic Association, 1993.

Gottschlich MM, Alexander JW, Bower RH: Enteral nutrition in patients with burns or trauma, in Rombeau JL, Caldwell MD (eds): *Enteral and Tube Feeding*. Philadelphia, W. B. Saunders, 1984.

Gottschlich MM, Baumer T, et al: The prognostic value of nutritional and inflammatory indices in burn patients. *J Burn Care Rehabil* 13:105, 1992.

Gottschlich MM, Jenkins M, et al: Differential effects of three enteral dietary regimens on selected outcome variables in burn patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 14:225, 1990.

Gottschlich MM, Warden GD: Parenteral nutrition in the burned patient, in Fischer JE (ed): *Total Parenteral Nutrition*, ed.a 2-a Boston, Little, Brown, 1991.

Hildreth MA, Herndon DN, et al: Caloric requirements of patients with burns under one year of age. *J Burn Care Rehabil* 14:108, 1993.

Jenkins M, Gottschlich MM, et al: Effect of immediate enteral feeding on the hypermetabolic response following severe burn injury. *JPEN J Parenteral Enteral Nutr* 13:12, 1989.

O'Neil CE, Hutsler D, Hildreth MA: Basic nutritional guidelines for pediatric burn patients. *J Burn Care Rehabil* 19:278, 1989.

Waymack JP, Herndon DN: Nutritional support of the burned patient. *World J Surg* 16:80, 1992.

Alte tipuri de arsuri

Bertolini JC: Hydrofluoric acid: a review of toxicity. *J Emerg Med* 10:163, 1992.

Boozalis GT, Purdue GF, et al: Ocular changes from electrical burn injuries: A literature review and report of cases. *J Burn Care Rehabil* 12:458, 1991.

Bordelon BM, Saffle JR, Morris SE: Systemic fluoride toxicity in a child with hydrofluoric acid burns: Case report. *J Trauma* 34:437, 1993.

Burkhart KK, Brent J, et al: Comparison of topical magnesium and calcium treatment for dermal hydrofluoric acid burns. *Ann Emerg Med* 24:9, 1994.

d' Amato TA, Kaplan IB, Britt LD: High-voltage electrical injury: A role for mandatory exploration of deep muscle compartments. *J Natl Med Assoc* 86:535, 1994.

Daniel RK, Ballard PA, et al: High-voltage electrical injury: Acute pathophysiology. *J Hand Surg Am* 13:44, 1988.

Dendooven AM, Lissens M, et al: Electrical injuries to peripheral nerves. *Acta Belg Med Phys* 13:161, 1990.

Edinburg M, Swift R: Hydrofluoric acid burns of the hands: A case report and suggested management. *Aust N Z J Surg* 59:88, 1989.

Engrav LH, Gottlieb JR, et al: Outcome and treatment of electrical injury with immediate median and ulnar nerve palsy at the wrist: A retrospective review and a survey of members of the American Burn Association. *Ann Plast Surg* 25:166, 1990.

Grube BJ, Heimbach DM, et al: Neurologic consequences of electrical burns. *J Trauma* 30:254, 1990.

Haberal M, Ucar N, et al: Visceral injuries, wound infection and sepsis following electrical injuries. *Burns* 22:158, 1996.

Holliman CJ, Saffle JR, et al: Early surgical decompression in the management of electrical injuries. *Am J Surg* 144:733, 1982.

Hupkens P, Boxma H, Dokter J: Emergency management of major hydrofluoric acid exposures. *Burns* 21:62, 1995.

Mann R, Gibran N, et al: Is immediate decompression of high voltage electrical injuries to the upper extremity always necessary? *J Trauma* 40:584, discussion 587, 1996.

McIvor ME: Acute fluoride toxicity: Pathophysiology and management. *Drug Saf* 5:79, 1990.

Rosenberg DB: Neurologic sequelae of minor electric burns. *Arch Phys Med Rehabil* 70:914, 1989.

Sadove R, Hainsworth D, Van Meter W: Total body immersion in hydrofluoric acid. *South Med J* 83:698, 1990.

Seyb ST, Noordhoek L, et al: A study to determine the efficacy of treatments for hydrofluoric acid burns. *J Burn Care Rehabil* 16:253, 1995.

Siegel DC, Heard JM: Intra-arterial calcium infusion for hydrofluoric acid burns. *Aviat Space Environ Med* 63:206, 1992.

Spiller HA, Kushner D, et al: A five year evaluation of acute exposures to phenol disinfectant (26%). *J Toxicol Clin Toxicol* 31:307, 1993.

Triggs WL, Owens J, et al: Central conduction abnormalities after electrical injury. *Muscle-Nerve* 17:1068, 1994.

Tratamentul ambulator al pacienților cu leziuni termice

Demling RH, Mazess RB, Wolbert W: The effect of immediate and delayed cold immersion on burn edema formation and resorbtion. *J Trauma* 19:56, 1979.

Warden GD: Outpatient management of thermal injuries. In Boswick J (ed): *The Art and Science of Burn Care*. Rockville, Aspen, 1987, p 45.

Controlul durerii

Brown RA, Henke A, et al: The use of Haloperidol in the agitated, critically ill pediatric patients with burns. *J Burn Care Rehabil* 17:35, 1996.

Choinière M, Melzack R, et al: The pain of burns: Characteristics and correlates. *J Trauma* 29:1531, 1989.

Dimick P, Helvig E, et al: Anesthesia assisted procedures in a burn intensive care unit procedure room: benefits and complications. *J Burn Care Rehabil* 14:446, 1993.

Everett JJ, Patterson DR, et al: Adjunctive interventions for burn pain control: comparison of hypnosis and Ativan: The 1993 Clinical Research Award. *J Burn Care Rehabil* 14:676, 1993.

Hendricks L, Kopcha R, et al: Subanesthetic ketamine for painful nonoperative procedures in pediatric burn patients. *Proc Am Burn Assoc* 23, 1991.

Marvin JA, Heimbach DM: Pain management. În Fisher SV, Helm P (eds): *Comprehensive Rehabilitation of Burns*, Baltimore, Williams and Wilkins, 1984.

Miller AC, Hickman LC, Lemasters GK: A distraction technique for control of burn pain. *J Burn Care Rehabil* 13:576, 1992.

Schmidt L, Jenkins M, et al: The use of methadone and morphine sulfate to control post-operative pain in adolescent burn patients. *Proc Am Burn Assoc* 211, 1989.

Recuperarea și complicațiile cronice

Bernstein L, Jacobsberg L, et al: Detection of alcoholism among burn patients. *Hosp Community Psychiatry* 43:255, 1992.

Buhrer DP, Huang TT, et al: Treatment of burn alopecia with tissue expanders in children. *Plast Reconstr Surg* 81:512, 1988.

Cella DF, Perry SW, et al: Depression and stress responses in parents of burned children. *J Pediatr Psychol* 13:87, 1987.

Dossett AB, Hunt JL, et al: Early orthopedic intervention in burn flaps. *J Trauma* 31:888, 1991.

Elledge WS, Smith AA, et al: Heterotopic bone formation in burned patients. *J Trauma* 28:684, 1988.

Erol OO, Atabay K: The treatment of burn scar hypopigmentation and surface irregularity by dermabrasion and thin skin grafting. *Plast Reconstr Surg* 85:754, 1990.

Evans EB: Heterotopic bone formation in thermal burns. *Clin Orthop* 263:94, 1991.

Luster LH, Patterson PE, et al: An evalution device for quantifying joint stiffness in the burned hand. *J Burn Care Rehabil* 11:312, 1990.

Perry S, Difede J, et al: Predictors of posttraumatic stress disorder after burn injury. *Am J Psychiatry* 149:931, 1992.

Zellweger G, Kunzi W: Tissue expanders in reconstruction of burn sequelae. *Ann Plast Surg* 26:380, 1991.

CAPITOLUL 8

Îngrijirea şi vindecarea plăgilor

I. Kelman Cohen, Robert F. Diegelman, Dorne R. Yager, Isaac L. Wornum III, Martin F. Graham, Mary C. Crossland

Introducere
Considerații generale
Clasificarea plăgilor
Tipuri de închidere a plăgilor
Mecanisme implicate în vindecarea plăgilor
Etapele vindecării
Rolul citokinelor în vindecarea plăgilor
Metabolismul matricei extracelulare
Contracția plăgii
Epitelizarea
Nutriția
Depresia imunitară
Defecte genetice ale metabolismului țesutului conjunctiv
Probleme specifice ale vindecării plăgilor
Tractul gastrointestinal
Tegumentul
Tendonul
Osul
Cartilajul
Plăgile cronice
Fiziopatologie
Pansarea plăgilor
Închiderea mecanică a plăgilor
Vindecarea plăgilor la făt

INTRODUCERE

Vindecarea plăgilor a fost descrisă din cele mai vechi timpuri. În mod empiric, anticii au recunoscut necesitatea înlăturării de la nivelul plăgilor a corpilor străini și a țesuturilor moarte. Aceștia știau că infecțiile puteau fi prevenite prin curățarea plăgii și că puroiul încarcerat trebuia drenat. Folosirea diferitelor elixiruri, cum ar fi mierea, au condus la scăderea numărului supurațiilor (glucoza hipertonă este bactericidă) iar plăgile deschise acute puteau fi închise primar cu fire de păr, fâșii de pânză sau maxilare ale unor insecte. În secolul al XVI-lea, Paré descoperă că distrugerea chirurgicală a țesuturilor, cum era cazul turnării de ulei încins pe plăgile acute deschise, întârzia vindecarea și ducea la apariția sepsisului. Observațiile sale au condus la perceptul cunoscut astăzi de toți chirurgii – „Să nu pui într-o plagă nimic din ceea ce nu ai pune în proprii tăi ochi". Tratamentul clinic al țesuturilor trebuie să fie cât mai puțin traumatic posibil. O dată cu creșterea experienței, Lister, Semmelweis, Ehrlich, Fleming și Florey descoperă că bacteriile sunt agentul patogen ce împiedică vindecarea și conduce la sepsis și deces. Controlul infecțiilor bacteriene, prin asepsie, antisepsie și agenți antimicrobieni, a deschis o eră nouă în tratamentul plăgilor.

Principalele realizări în domeniul îngrijirii plăgilor în prima jumătate a secolului al XX-lea au fost controlul durerii, substituția volemică și sangvină și antibioticele. O mai mică atenție a fost acordată aprecierii obiective a vindecării defectuoase a țesuturilor. Cu toate acestea, în ultimele două decade s-au realizat progrese mai mari decât pe parcursul ultimelor două mii de ani. La această dezvoltare logaritmică a cunoștințelor au contribuit patru factori majori: (1) mecanismele biologice ale vindecării tisulare sunt acum cunoscute până la nivel biochimic și molecular; (2) o dată cu recunoașterea de către furnizorii serviciilor de sănătate și de către instituțiile guvernamentale a importanței sociale și financiare a acestor afecțiuni s-a îmbunătățit suportul financiar pentru cercetarea în domeniul vindecării plăgilor; (3) complexul medico-industrial a întrevăzut potențialul de profit al descoperirii unor noi modalități de vindecare a plăgilor, ceea ce a condus la sprijinirea cercetărilor în domeniu; (4) tehnicile chirurgicale de reconstrucție s-au schimbat radical în ultimele două decenii, o dată cu introducerea lambourilor musculare și musculocutanate, precum și a transferului liber de țesuturi microvascularizate. Evoluțiile recente nu sunt decât un preludiu al schimbărilor ce vor surveni în viitorul apropiat în domeniul îngrijirii plăgilor.

Procesul de vindecare la mamifere este unul primitiv în comparație cu cel de la formele „inferioare" de viață. Paradoxal, vindecarea țesuturilor se desfășoară, la speciile considerate inferioare filogenetic, printr-un proces de *regenerare*, mult mai sofisticat decât procesul primitiv de *reparare* primară de la oameni – „vindecarea plăgii" –, proces care implică inflamația, depunerea matricei extracelulare și cicatrizarea. Scopul final al cercetărilor în domeniul vindecării plăgilor este acela de a se obține vindecarea plăgilor umane printr-un proces de regenerare.

CONSIDERAȚII GENERALE

Vindecarea plăgii este un termen vag, care adesea deviază atenția clinicianului de la mecanismele specifice implicate în fiecare proces de vindecare în parte. Clinicianul nu poate elabora o strategie de tratament rațională decât după definirea proceselor biologice specifice fiecărei răni. Din acest motiv cititorii trebuie să aibă mai întâi o imagine clară a *mecanismelor* implicate în vindecarea plăgilor și a contribuției acestora la diferitele *tipuri de închidere a plăgilor*.

Clasificarea plăgilor

Plăgile pot fi împărțite în două categorii generale: plăgi *acute* și *cronice*. Plăgile acute „urmează în mod normal un proces reparativ secvențial ce are ca rezultat refacerea integrității anatomice și funcționale". În contrast, „plăgile cronice au eșuat în urmarea procesului reparativ secvențial de refacere a integrității anatomice și funcționale ori au trecut prin acest proces fără a se obține un rezultat anatomic și funcțional de durată".

Tipuri de închidere a plăgilor

Cicatrizarea primară apare în cazul plăgilor acute închise cu fire de sutură, capse sau bandă adezivă. În timp, sinteza și depunerea colagenului, ca și legăturile încrucișate formate de fibrele de colagen și de alte proteine din matricea extracelulară, care sunt de importanță majoră în acest tip de cicatrizare, asigură integritatea și rezistența țesutului (Fig. 8-1).

Cicatrizarea primară întârziată apare în cazul plăgilor a căror închidere a fost amânată cu câteva zile de la momentul producerii (Fig. 8-2). Amânarea închiderii plăgii este indicată pentru prevenirea infecțiilor în cazul plăgilor cu contaminare bacteriană importantă, corpi străini sau distrucții tisulare extensive. Pentru pregătirea închiderii plăgii, în perioada în care aceasta rămâne deschisă, pansamentele sterile umede cu ser fiziologic vor fi schimbate cel puțin de două ori pe zi. Folosirea apei oxigenate și a substanțelor iodate în aceste plăgi deschise trebuie evitată, deoarece aceste soluții distrug atât bacteriile cât și țesutul gazdă. Rațiunea amânării închiderii primare se bazează pe evenimentele normale ale procesului de vindecare. Riscurile unei colonizări bacteriene scad dacă plaga este lăsată deschisă. Evenimentele ce apar în timpul cât plaga este deschisă reduc considerabil șansele unei infecții după închiderea acesteia. De exemplu, leucocitele sunt atrase la nivelul plăgii iar necesarul de sânge și oxigen suplimentar este asigurat prin angiogeneză. Toate aceste fenomene conduc la distrugerea și îndepărtarea bacteriilor. Simultan, fazele normale ale vindecării își urmează cursul, chiar dacă plaga este deschisă. În final, rezistența mecanică obținută după închiderea primară întârziată nu diferă de cea obținută după închiderea primară a plăgii.

Închiderea spontană sau „*secundară*" a plăgii apare când marginile unei plăgi deschise se apropie printr-un proces biologic de contracție (Fig. 8-3). Un exemplu evident îl constituie bonturile de amputație de la nivelul membrelor inferioare, bonturi care, lăsate deschise, se vor vindeca pe măsură ce marginile plăgii se vor contracta. Eșecul închiderii spontane a plăgilor deschise este unul dintre mecanismele ce conduc spre apariția plăgilor cronice. *Plăgile superficiale* se vindecă printr-un proces de epitelizare. Aceasta se produce prin migrarea și apoi prin mitoza celulelor epiteliale (Fig. 8-4).

Mecanisme implicate în vindecarea plăgilor

Trei mecanisme biologice distincte sunt implicate în toate procesele de vindecare; cu toate acestea, fiecare dintre ele are o contribuție diferită, în funcție de tipul plăgii. Chirurgul trebuie neapărat să cunoască aceste mecanisme și contribuția fiecăruia la vindecarea plăgii tratate.

Epitelizarea este procesul prin care keratinocitele migrează și se divid pentru a acoperi pierderile superficiale de la nivelul pielii și al mucoaselor. Exemple: locul de recoltare a grefelor tegumentare, escoriațiile, veziculele, arsurile de gradul unu și doi.

Contracția este mecanismul prin care se produce închiderea spontană a plăgilor interesând toată grosimea tegumentului sau constricția organelor tubulare, cum ar fi canalul biliar comun sau esofagul, în urma unei agresiuni.

Depunerea matricei țesutului conjunctiv este procesul prin care are loc recrutarea fibroblastelor la locul agresiunii și producerea unei noi matrici de țesut conjunctiv. Acest proces are o importanță majoră în închiderea primară a plăgilor, indiferent de localizarea acestora: la nivelul pielii, al tendoanelor sau al anastomozelor intestinale. Legăturile încrucișate dintre fibrele de colagen și organizarea acestuia în cadrul țesutului conjunctiv format asigură rezistența și integritatea tuturor țesuturilor.

Etapele vindecării

Procesul de vindecare a unei plăgi acute închise primar, sau a unei plăgi create prin orice mecanism – intervenție chirurgicală, traumatism, agresiune chimică, frecare, căldură sau frig – se desfășoară, *în condiții normale*, într-o succesiune de evenimente de obicei previzibilă. Plăgile cronice de la nivelul dermului (cum ar fi ulcerele de stază la pacienții diabetici sau vasculari) sau leziunile parenchimatoase cronice (cazul fibrozei hepatice cronice subacute) vor fi tratate în alt capitol. În condiții normale, etapele vindecării pot fi împărțite în două evenimente distincte. Deși sunt descrise într-o manieră secvențială, între acestea există interacțiuni

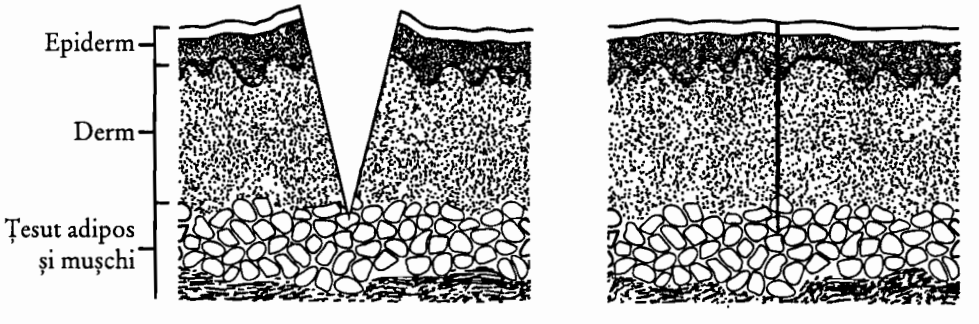


Fig. 8-1. Cicatrizarea primară. Marginile plăgii sunt menținute apropiate cu ajutorul firelor de sutură, al capselor sau al benzilor adezive. (Modificat după: *Cohen IK, Diegelmann RF: Wound healing, în Greenfield LJ, et al (eds): Surgery: Scientific Principles and Practice, chap 3. Philadelphia, JB Lippincott, 1993, cu permisiunea autorilor.*)

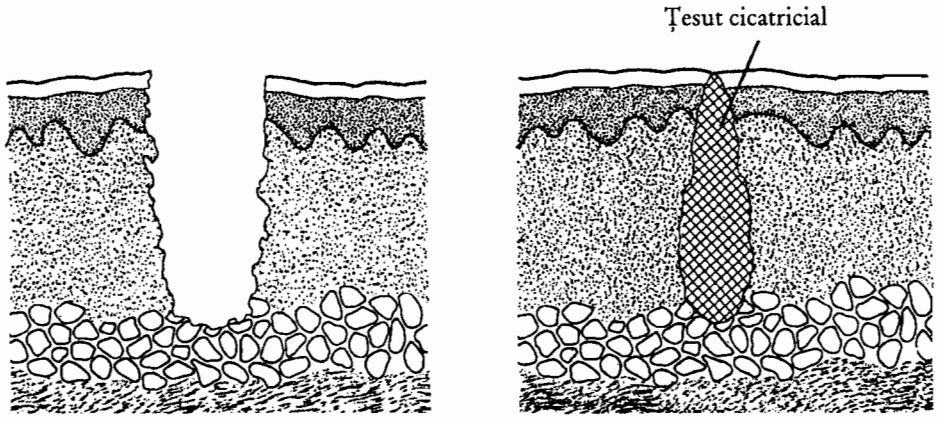


Fig. 8-2. Cicatrizarea primară întârziată. Plaga este păstrată deschisă pentru câteva zile pentru a se permite eliminarea tuturor surselor de contaminare înainte de cicatrizare. Vindecarea primară se realizează apoi prin depunerea de țesut cicatricial în centrul plăgii. (Modificat după: *Cohen IK, Diegelmann RF: Wound healing, în Greenfield LJ, et al (eds): Surgery: Scientific Principles and Practice, chap 3. Philadelphia, JB Lippincott, 1993, cu permisiunea autorilor.*)

complexe. În procesul de vindecare nu există „timpi morți". Acest termen impropriu a fost folosit de mai multe generații de autori. Din momentul leziunii, vindecarea este un proces activ și dinamic.

Coagularea. Agresiunea determină apariția hemoragiei la nivelul vaselor sangvine și limfatice lezate (Fig. 8-5). Ca răspuns la eliberarea de catecolamine, vasoconstricția se produce aproape imediat. Mastocitele tisulare mai eliberează și alți compuși vasoactivi, ca: bradikinina, serotonina și histamina. Acești compuși inițiază procesul de diapedeză – pasajul celulelor intravasculare, prin pereții vaselor, până în spațiul extravascular de la nivelul plăgii. Trombocitele formează un trombus plachetar la locul hemoragiei.

Factorii trombocitari ai coagulării determină formarea fibrinei, cu rol hemostatic, ce va constitui suportul pentru migrația ulterioară a celulelor inflamatorii și a fibroblastelor. Fibrina este produsă din fibrinogen, format prin acțiunea trombinei în prezența tromboplastinei. În absența rețelei de fibrină va fi diminuată rezistența inițială a țesutului.

Trombocitele sunt foarte importante și datorită faptului că sunt primele celule care produc anumite citokine esențiale pentru modularea vindecării ulterioare a plăgii. Citokinele vor fi tratate în detaliu ulterior în acest capitol.

Faza inflamatorie. Faza inflamatorie este caracterizată de migrarea secvențială a leucocitelor la nivelul plăgii (Fig. 8-6). În primele 24 de ore, la nivelul plăgii se găsesc predominant leucocite polimorfonucleare, acestea fiind înlocuite apoi de macrofage. Deși este binecunoscut rolul regulator al celulelor inflamatorii asupra matricei țesutului conjunctiv, mesagerii specifici au fost recent identificați. Aceștia sunt diferite citokine, definite în trecut ca „factori de creștere".

Faza fibroplazică. În timpul fazei fibroplazice se desfășoară evenimentele cele mai importante pentru chirurg. În această fază se sintetizează fibrele proteice de colagen. Rezistența și integritatea plăgii vindecate sunt asigurate nu numai de cantitatea sintetizată, dar și de legăturile încrucișate dintre fibre și de depunerile de colagen și alte proteine ale matricei extracelulare (Fig. 8-7). În primele 10 ore de la traumatism a fost evidențiată o creștere a sintezei de colagen la nivelul plăgii. Vârful secreției este atins după 5-7 zile, apoi aceasta scade treptat. O caracteristică unică este reprezentată de faptul că rezistența specifică a țesutului este obținută după secreția colagenului în spațiul extracelular, prin clivajul peptidelor de procolagen și realizarea legăturilor încrucișate. În plus, se observă o producție crescută a substanței fundamentale a matricei extracelulare și o proliferare a vaselor sangvine.

Faza de remodelare. Reglarea procesului de vindecare este de tip stimulativ până în faza de „remodelare". În acest punct numărul de celule inflamatorii acute și cronice diminuă treptat, angiogeneza încetează și se termină faza fibroplazică. Este restabilit treptat echilibrul dintre sinteza și degradarea colagenului (Fig. 8-8). În mod normal repararea fibroasă nu este perfectă, dar este funcțională și fără excese. În Fig. 8-9 sunt prezentate pe scurt interacțiunile complexe și asocierile dintre diferitele procese care au loc în timpul vindecării normale a plăgilor dermului.

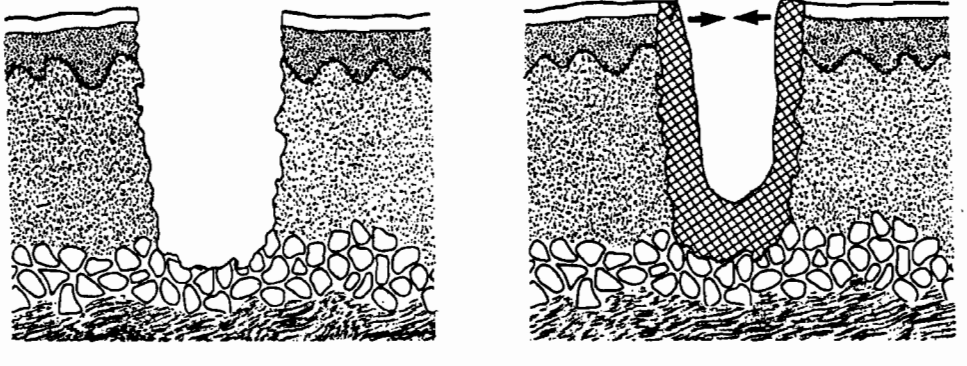


Fig. 8-3. Cicatrizarea secundară sau „spontană". Plaga deschisă nu este închisă prin mijloace externe, aceasta vindecându-se prin contracție, cu depunerea de țesut cicatricial. (Modificat după: *Cohen IK, Diegelmann RF: Wound healing, în Greenfield LJ, et al (eds): Surgery: Scientific Principles and Practice, chap 3. Philadelphia, JB Lippincott, 1993, cu permisiunea autorilor.*)

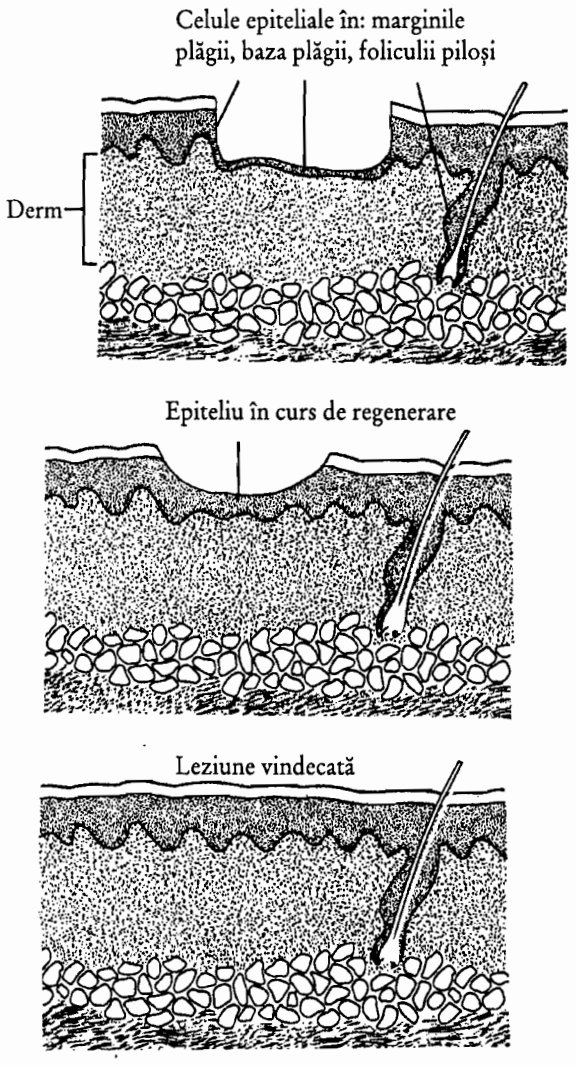


Fig. 8-4. Vindecarea leziunilor superficiale. Plăgile superficiale se vindecă în principal prin înlocuirea stratului epitelial. (Modificat după: *Cohen IK, Diegelmann RF: Wound healing, în Greenfield LJ, et al (eds): Surgery: Scientific Principles and Practice, chap 3. Philadelphia, JB Lippincott, 1993, cu permisiunea autorilor.*)

Rolul citokinelor în vindecarea plăgilor

Citokinele asigură toate comunicațiile necesare interacțiunilor intercelulare și reprezintă cele mai recente descoperiri în domeniul vindecării plăgilor (Tabelul 8-1). Utilitatea clinică a lor este încă în curs de evaluare. Citokinele pot avea un rol farmacologic important în abordarea clinică a vindecării plăgilor. De exemplu, citokinele par a contribui la reglarea procesului de fibroză, la vindecarea plăgilor cronice și a grefelor tegumentare, la procesul de vascularizare, la creșterea rezistenței oaselor și a tendoanelor după tratament și, probabil, chiar la controlul proceselor neoplazice.

Citokinele sunt, de fapt, „hormonii plăgilor" (Fig. 8-10). Acestea pot acționa *endocrin*, ca somatomedina sau hormonul de creștere *insulin-like* (IGF-1), când sunt secretate de anumite celule și circulă prin torentul sangvin până la celule-țintă aflate la distanță. Altele acționează *paracrin*, asupra celulelor-țintă adiacente celulelor secretoare; din această categorie fac parte factorul de creștere și transformare beta (TGF-β) și factorul de creștere derivat din trombocite (PDGF). Substanțele *autocrine* sunt secretate de celule și acționează asupra receptorilor de pe aceleași celule. În fine, substanțele *intracrine* sunt produse de celule și rămân active în interiorul celulei.

Citokinele reglează proliferarea celulară, atât prin intermediul *factorilor de competență* – adică acționează în faza G_1 a diviziunii celulare, ca în cazul PDGF – cât și prin intermediul *factorilor de progresie*, stimulând ciclul de proliferare celulară, cum este cazul IGF-1. Citokinele au, de asemenea, rol chemotactic, stimulând migrarea celulelor către locul leziunii. În plus, citokinele dirijează celulele în direcția producerii unor componente specifice necesare reparării matricei extracelulare, incluzând proteine, enzime, proteoglicani și glicoproteine de legătură.

Nomenclatura în cazul citokinelor este complexă și oarecum confuză. Unele substanțe sunt denumite după celulele de origine – de exemplu PDGF (factorul de creștere derivat din trombocite); altele sunt denumite în funcție de acțiunea acestora – de exemplu EGF (factorul de creștere epitelial); altele sunt denumite în funcție de prima acțiune descoperită – de exemplu TGF-β (factorul de creștere și transformare). Unele dintre aceste citokine prezintă o importanță deosebită pentru procesul de vindecare a plăgilor (vezi Tabelul 8-1).

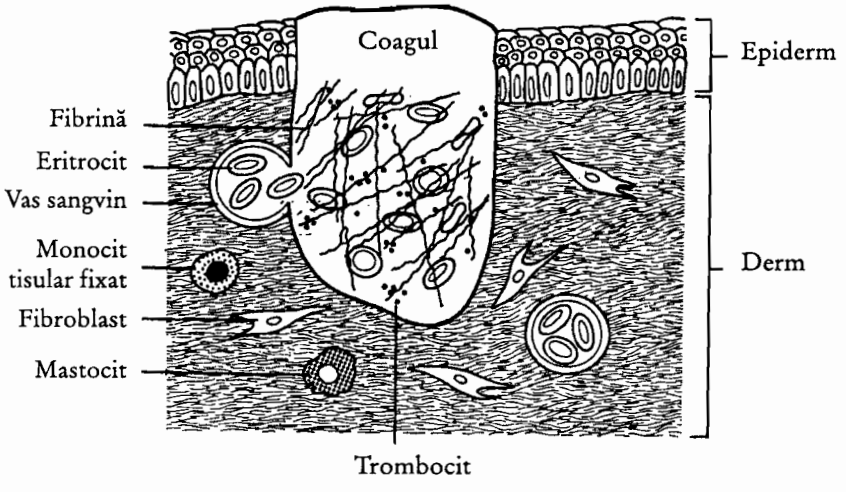


Fig. 8-5. Imediat după distrugerea tisulară, procesul de vindecare este inițiat de factorii de coagulare trombocitari și de citokine. (Modificat după: *Cohen IK, Diegelmann RF: Wound healing, în Greenfield LJ, et al (eds): Surgery: Scientific Principles and Practice, chap 3. Philadelphia, JB Lippincott, 1993, cu permisiunea autorilor.*)

De exemplu, PDGF, unul dintre factorii derivați din trombocite, inițiază mai multe evenimente în cadrul procesului de vindecare și stimulează producția altor citokine. Printre funcțiile PDGF se numără chemotaxia fibroblastelor, a neutrofilelor și a macrofagelor, precum și a celulelor musculare netede. PDGF stimulează, de asemenea, producția de fibronectină și de acid hialuronic și poate stimula contracția plăgii. Pe parcursul fazei de remodelare se crede că PDGF stimulează producția și secreția colagenului la nivelul fibroblastelor. TGF-β este produs de o multitudine de celule, printre care se numără: trombocitele, fibroblastele, celulele musculare netede, celulele endoteliale, keratinocitele, limfocitele și macrofagele. Această citokină importantă crește sinteza colagenului prin creșterea

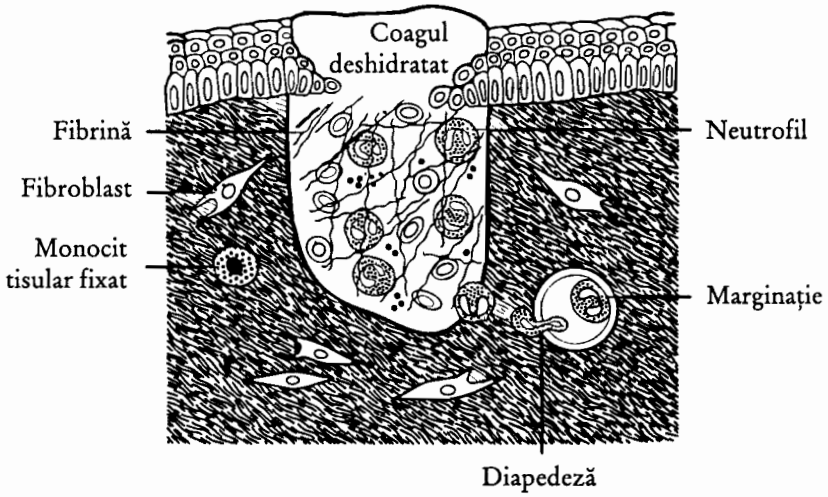


Fig. 8-6. În prima zi de la distrugerea tisulară, neutrofilele aderă la pereții vaselor sangvine înconjurătoare (margineție), apoi străbat peretele vascular (diapedeză) și migrează (chemotaxie) la locul leziunii. (Modificat după: *Cohen IK, Diegelmann RF: Wound healing, în Greenfield LJ, et al (eds): Surgery: Scientific Principles and Practice, chap 3. Philadelphia, JB Lippincott, 1993, cu permisiunea autorilor.*)

expresiei genelor matricei extracelulare și prin scăderea producției și a activității colagenazei (Fig. 8-11). Rezultatul este o stimulare semnificativă a depunerilor de colagen mediate de TGF-β. Astfel, această citokină pare a fi esențială pentru vindecarea normală iar excesul de TGF-β sau de receptori ai lui poate fi implicat în fiziopatologia afecțiunilor ce evoluează cu fibroză, ca cicatricile cheloide sau fibroza hepatică.

TGF-β cuprinde un grup de substanțe, iar diferitele isoforme pot avea acțiuni diferite pe parcursul procesului de vindecare. La mamifere au fost descoperite trei isoforme ale TGF-β, denumite TGF-β_1, β_2 și β_3. TGF-β_1 este isoforma predominantă. TGF-β_2 se găsește în lichidul amniotic, salivă, laptele matern și în umorile apoasă și vitroasă ale ochiului. TGF-β_3 a fost izolată la nivelul cordonului ombilical la om și este isoforma cel mai puțin studiată. TGF-β_1 și β_2 sunt considerate interschimbabile, în timp ce TGF-β_3 pare a avea ca efect reducerea cicatricilor plăgilor chirurgicale.

Familia factorului de creștere a fibroblastelor (FGF) constituie un alt grup de citokine. Acestea se leagă de heparină și de glicosaminoglicanii *insulin-like*. Principala isoformă a FGF (bFGF) este un puternic factor angiogenetic, determinând stimularea migrării celulelor epiteliale și accelerând contracția plăgii.

Factorul de creștere epitelial (EGF) stimulează migrarea și mitoza celulelor epiteliale. Deși s-a raportat o accelerare a procesului de reepitelizare la nivelul zonelor de recoltare în cazul arsurilor, aceste date rămân încă sub semnul întrebării; în alte studii, zonele de recoltare a grefelor de piele liberă despicată la voluntari sănătoși nefumători tratați cu EGF nu s-au vindecat mai repede decât la grupul de control. Există încă speranța că EGF va asigura o vindecare mai rapidă a plăgilor superficiale, deoarece activitatea acesteia poate fi inhibată de proteazele de la nivelul plăgii. În consecință, inhibiția acestor proteaze ar accelera epitelizarea, în prezența EGF. EGF împreună cu o substanță apropiată ca structură, factorul de creștere și transformare complexă alpha (TGF-α), continuă să suscite interesul clinicienilor ca factori de vindecare a plăgilor.

După cum este prezentat în Tabelul 8-1, mai multe citokine, originare dintr-o multitudine de celule și țesuturi, dețin probabil funcții cheie în procesul complex de vindecare a plăgilor. Majoritatea informațiilor de bază despre acești factori au fost obținute din studiul culturilor celulare animale, unde au fost studiate componentele individuale. In vivo există interacțiuni complexe între aceștia.

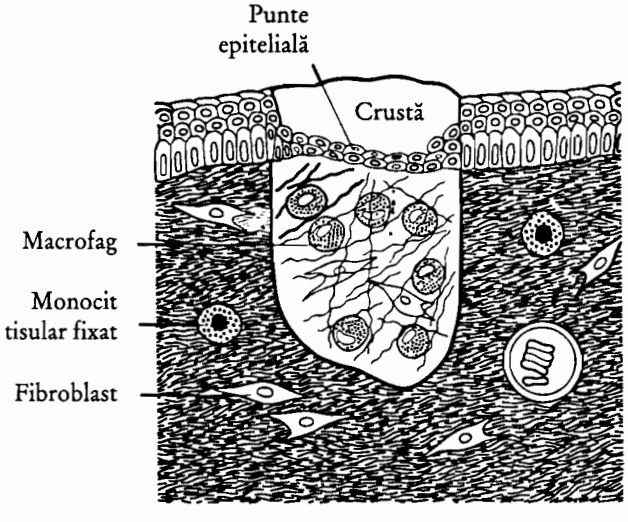


Fig. 8-7. Faza fibroplazică este caracterizată prin deplasarea macrofagelor la nivelul leziunii, urmată de atragerea fibroblastelor. Fibroblastele repară apoi leziunea prin producerea matricei țesutului conjunctiv. (Modificat după: *Cohen IK, Diegelmann RF: Wound healing, în Greenfield LJ, et al (eds): Surgery: Scientific Principles and Practice, chap 3. Philadelphia, JB Lippincott, 1993, cu permisiunea autorilor.*)

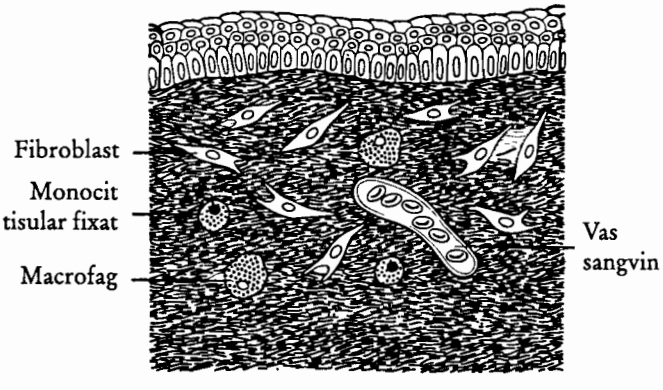


Fig. 8-8. Faza de remodelare este caracterizată prin echilibrul dintre sinteza și degradarea colagenului, în încercarea de a reface matricea de țesut conjunctiv distrusă prin leziunea tisulară. (Modificat după: *Cohen IK, Diegelmann RF: Wound healing, în Greenfield LJ, et al (eds): Surgery: Scientific Principles and Practice, chap 3. Philadelphia, JB Lippincott, 1993, cu permisiunea autorilor.*)

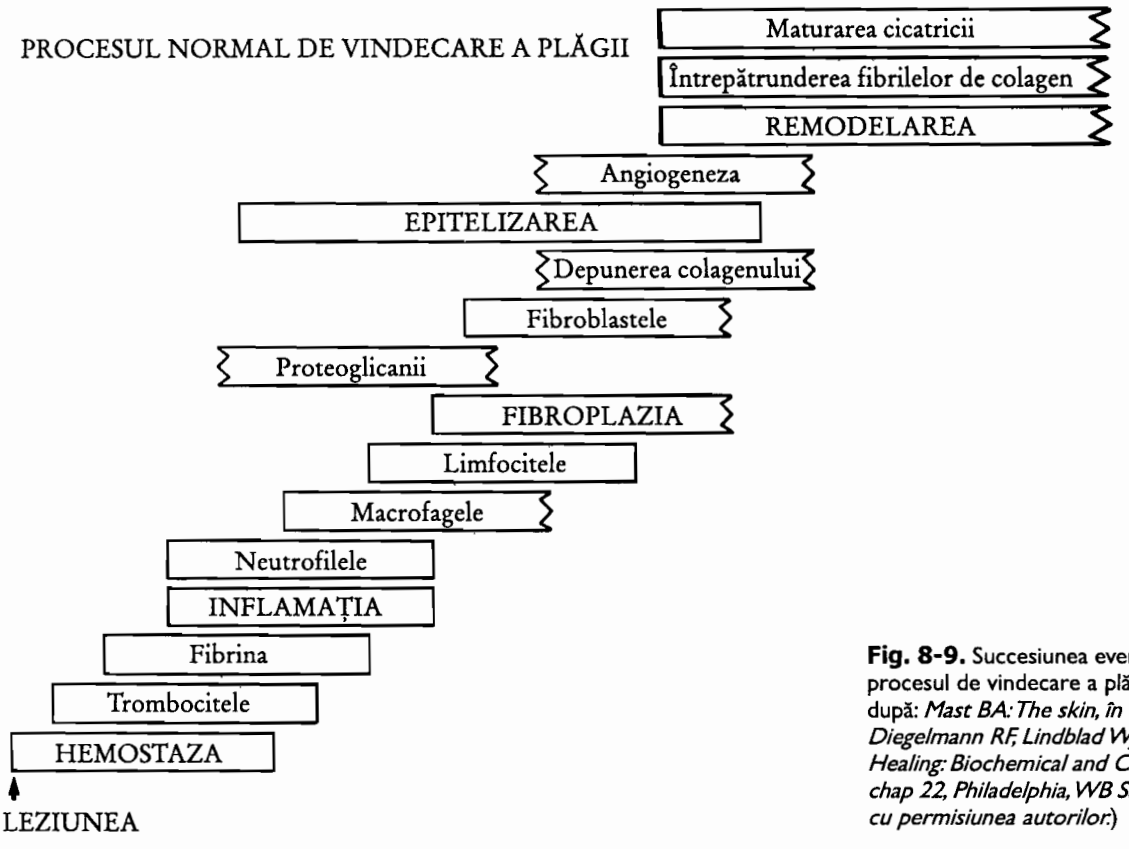


Fig. 8-9. Succesiunea evenimentelor în procesul de vindecare a plăgilor. (Modificat după: *Mast BA: The skin, în Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ (eds): Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects, chap 22, Philadelphia, WB Saunders, 1992, cu permisiunea autorilor.*)

Aceeași importanță o prezintă mecanismele care reglează expresia unor factori de creștere sau a unor receptori membranari pentru citokine. Acest aspect este studiat în mai multe laboratoare și va asigura informații suplimentare asupra rolului esențial al acestor semnale în timpul procesului de reparare a țesuturilor.

Metabolismul matricei extracelulare

Matricea extracelulară este o structură complexă, în care interacționează mai multe componente și tipuri celulare (Fig. 8-12). Componenta majoră a matricei extracelulare în toate țesuturile moi, în tendoane, ligamente și oase este colagenul. Au fost identificate cel puțin 19 tipuri distincte de colagen, principalele cinci fiind prezentate în Tabelul 8-2. În afară de colagen, matricea extracelulară mai conține glicozaminoglicani, proteinoglicani, fibronectină, laminină și elastină. Rolul acestor componente în timpul procesului de reparare a țesutului conjunctiv normal este prezentat pe scurt în Tabelul 8-3.

Sinteza. Biosinteza colagenului se face în mai multe etape principale (Fig. 8-13). Inițial cantitatea de RNA mesager (mRNA) pentru fiecare tip de colagen este strict controlată la nivel de transcripție. Odată sintetizat, mRNA suferă modificări extensive înainte de a fi translatat. Următorul nivel de reglare este la nivelul translației, procesele desfășurându-se la nivelul ribozomilor din reticulul endoplasmic.

Colagenul este format din trei lanțuri polipeptidice, iar fiecare lanț este format dintr-o succesiune foarte ordonată, în care apare cu o frecvență ridicată secvența glicină-prolină-x (Fig. 8-14). Unicitatea colagenului este conferită de aminoacidul hidroxiprolină. Hidroxiprolina nu este încorporată ca atare în lanțul de colagen; anumite proline sunt hidroxilate pe măsura sintezei acestora. Această etapă este extrem de importantă, deoarece în absența hidroxilării prolinei este produsă o moleculă instabilă de colagen, care va fi rapid degradată în mediul intracelular sau extracelular. Această etapă-cheie de hidroxilare presupune prezența câtorva hidroxiproline și substanțe adiționale. Lipsa acidului ascorbic sau a oxigenului compromite producția colagenului, ducând la formarea unei cicatrici cu rezistență mecanică scăzută.

Pe măsura asamblării moleculelor de colagen, acestea sunt glicozilate prin adăugarea galactozei și a glucozei la anumiți radicali de hidroxilizină, cele trei lanțuri fiind apoi solidarizate prin legături de hidrogen. La capetele amino și carboxil ale moleculei se găsesc niște piese suplimentare, denumite „peptide de extensie"; când acestea sunt prezente, molecula este numită „procolagen" (vezi Fig. 8-14). Peptidele de extensie carboxil „fixează" și mențin molecula în poziție pe durata transportului transmembranar al acesteia, în timpul secreției în spațiul extracelular. Procolagenul este de aproximativ 1000 de ori mai solubil decât colagenul final. Peptidele de extensie sunt apoi îndepărtate din moleculele de procolagen, pe măsura secreției acestor molecule. Observațiile sugerează faptul că produșii de degradare ai moleculelor de extensie se întorc în mediul intracelular, limitând expresia colagenului.

Colagenul este diferit de alte proteine prin transformările pe care le suferă după ce ajunge în spațiul extracelular. Aici se formează legăturile încrucișate, luând naștere fibrilele și fibrele de colagen. Enzima responsabilă pentru această etapă, liziloxidaza, necesită prezența ionilor de cupru și poate fi inhibată de anumiți inhibitori ai legăturilor încrucișate ale colagenului, cum ar fi β-aminopropionitrilul (BAPN) și D-penicilamina. Acești inhibitori au fost folosiți, în studii efectuate pe animale și într-o mai mică măsură pe oameni, în încercarea de a preveni depunerile excesive de colagen și, consecutiv, formarea aderențelor și fibroza. Rezultatele au fost modeste.

Tabelul 8-1

Citokinele care influențează vindecarea plăgilor

Citokina	*Simbol*	*Sursa*	*Funcții*
Factorul de creștere derivat din trombocite (inclusiv izoformele AA, AB și BB)	PDGF	Trombocite, macrofage, celule endoteliale, keratinocite, celule musculare netede	Chemotactic pentru PMN, macrofage, fibroblaste și celule musculare netede; activează PMN, macrofagele și fibroblastele; efect mitogen pentru fibroblaste, celule endoteliale și celule musculare netede; stimulează producția de MMP, fibronectină și HA; stimulează angiogeneza și contracția plăgii; remodelare; inhibă agregarea plachetară; reglează expresia integrinelor
Factorul de creștere transformat beta (inclusiv izoformele b1, b2 și b3)	TGF-β	Trombocite, limfocite T, macrofage, celule endoteliale, keratinocite, celule musculare netede, fibroblaste	Chemotactic pentru PMN, macrofage, limfocite, fibroblaste și celule musculare netede; stimulează sinteza TIMP, migrația keratinocitelor, angiogeneza și fibroplazia; inhibă producția MMP și proliferarea keratinocitelor; reglează expresia integrinelor și a altor citokine; induce producția de TBF-β
Factorul de creștere epidermal	EGF	Trombocite, macrofage, salivă, urină, lapte, plasmă	Efect mitogen pentru keratinocite și fibroblaste; stimulează migrația keratinocitelor și formarea țesutului de granulație
Factorul de creștere transformat alfa	TGF-α	Macrofage, limfocite T, keratinocite, mai multe tipuri tisulare	Efecte similare cu ale EGF
Familia factorilor de creștere fibroblastici 1 și 2	FGF	Macrofage, mastocite, limfocite T, celule endoteliale, fibroblaste, mai multe tipuri tisulare	Chemotactic pentru fibroblaste; efect mitogen pentru fibroblaste și keratinocite; stimulează migrația keratinocitelor, angiogeneza, contracția plăgii și depunerea matricei extracelulare
Factorul de creștere al keratinocitelor (denumit și FGF-7)	KGF	Fibroblaste	Stimulează migrația, proliferarea și diferențierea keratinocitelor
Factorul de creștere insulin-like 1	IGF-1	Ficat, macrofage, fibroblaste și altele	Stimulează sinteza de proteoglicanii sulfatați, colagen, migrația keratinocitelor și proliferarea fibroblastelor; efecte endocrine similare cu ale hormonului de creștere
Factorul de creștere al țesutului conjunctiv	CTGF	Celule endoteliale, fibroblaste	Efect chemotactic și mitogen pentru diferite celule ale țesutului conjunctiv
Factorul de creștere al celulelor endoteliale vasculare	VEGF	Keratinocite	Crește permeabilitatea vasculară; efect mitogen pentru celulele endoteliale
Factorul de necroză tumorală	TNF	Macrofage, mastocite, limfocite T	Activează macrofagele; efect mitogen pentru fibroblaste; stimulează angiogeneza; reglează alte citokine
Interleukinele	IL-1 etc.	Macrofage, mastocite, keratinocite, limfocite și alte tipuri tisulare	Chemotactic pentru PMN (IL-1) și fibroblaste (IL-4), stimulează sinteza MMP-1 (IL-1), angiogeneza (IL-8), sinteza TIMP (IL-6); reglează alte citokine
Interferonii	IFN-α etc.	Limfocite și fibroblaste	Activează macrofagele; inhibă proliferarea fibroblastelor și sinteza MMP; reglează alte citokine

PMN = leucocite polimorfonucleare; MMP = metaloproteinaze matriciale; HA = acid hialuronic; TIMP = metaloproteinaze matriciale inhibitorii tisulare.

Degradarea. În procesul normal de vindecare a plăgii colagenul este degradat în aceeași măsură în care este produs. Distrugerea componentelor extracelulare este inițiată de enzime specifice numite metaloproteinaze ale matricei (MMP), sintetizate de o varietate de celule, printre care: celulele inflamatorii, fibroblastele, celulele epiteliale. MMP-1, 8 și 13 inițiază degradarea moleculelor de colagen prin divizarea acestora într-un fragment ¾ și un fragment ¼, denumite fragmente TC_A și TC_B. După această divizare inițială, alte proteaze nespecifice degradează în continuare cele două componente în peptide și, în final, în aminoacizi. În plasmă, MMP există în formă inactivă sau de zimogeni și sunt acti-

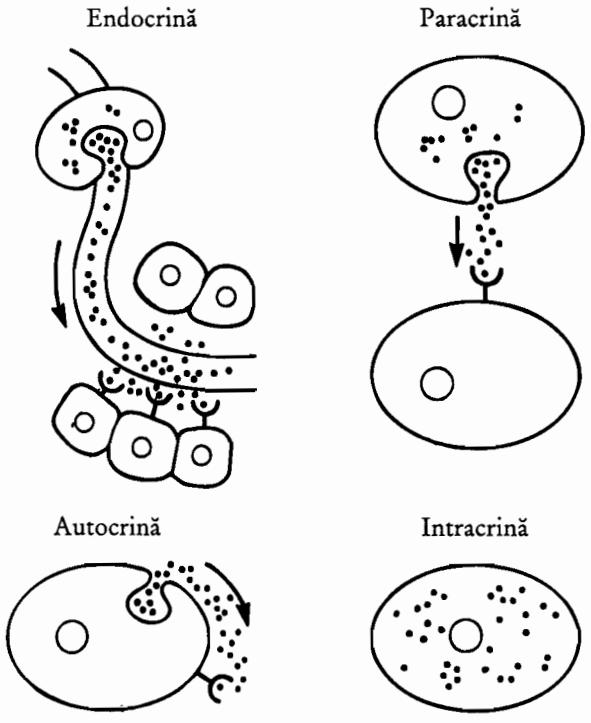


Fig. 8-10. Modalitățile de acțiune ale citokinelor.

vate de alte proteaze, ca plasmina. Odată activate, MMP pot fi inhibate prin legarea de α-2 macroglobulina plasmatică și tisulară. MMP pot fi inhibate, de asemenea, prin formarea de complexe cu inhibitorii tisulari ai metaloproteinazelor (TIMP). Schema de degradare a matricei extracelulare este așadar complexă și riguros controlată.

Substanța fundamentală. Rolul exact al substanței fundamentale, al proteoglicanilor sau al glicozaminoglicanilor în vindecarea plăgilor este încă insuficient cunoscut. Observații recente sugerează că substanța fundamentală are un rol mai important în procesul de vindecare decât se considera anterior. Proteoglicanii sunt formați din subunități de glicozaminoglicani legate covalent, prin intermediul unor radicali serinici, de un miez proteic. Aceștia formează o structură „în perie de spălat sticle" și, ca macromolecule, ocupă un spațiu important în matricea extracelulară. Funcția lor este de molecule „absorbante de șoc" în cadrul cartilajelor, de stocare a apei și, de asemenea, de sechestrare a citokinelor. Unele observații sugerează că după lezarea țesutului, în timpul degradării substanței fundamentale, citokinele legate sunt eliberate pentru a asigura primele semnale stimulatoare ale procesului de reparare. Un glicozaminoglican specific, acidul hialuronic, este deosebit prin faptul că nu este sulfatat și nu este legat de proteine. Are o greutate moleculară foarte mare și asigură un mediu lichid, facilitând astfel deplasarea rapidă a celulelor, diferențierea celulară și organizarea matricei extracelulare. La adult acidul hialuronic apare tranzitor, la puțin timp după momentul leziunii; el persistă o perioadă mai lungă la nivelul tegumentului și al plăgilor fetale. Probabil că adăugarea acidului hialuronic în plăgile adulților ar putea transforma vindecarea acesteia într-un proces asemănător regenerării, răspuns întâlnit la făt.

Contracția plăgii

Contracția este una dintre cele mai puternice forțe mecanice din corpul uman. Mecanismele biologice exacte ale acestui proces rămân încă un subiect controversat. Pentru chirurgi procesul de contracție a plăgii a fost dintotdeauna deopotrivă un aliat și un inamic. Încă din antichitate era cunoscut faptul că rănile deschise se vindecau dacă erau menținute curate și protejate de un pansament. În timpul procesului de vindecare, marginile plăgii se apropie una de alta până când se întâlnesc, asigurând vindecarea plăgii.

În timpul Războiului Civil din S.U.A. au fost practicate mai multe amputații de membre decât în orice altă perioadă din istoria omenirii. Plăgile erau lăsate deschise, fiind cunoscut faptul că închiderea acestora ducea de obicei la sepsis și la decesul pacientului. Deși vindecarea dura adesea mai multe luni, plăgi foarte întinse, de mărimea unei farfurii, rezultate în urma amputațiilor de coapsă, evoluau spre formarea unui bont robust, capabil să suporte greutatea corpului prin intermediul unei proteze. În mod similar în zilele noastre, hidrosadenitele supurative inghinale, care se vindecă foarte greu, sunt adesea tratate prin excizarea în totalitate a tegumentului afectat din regiunea inghinală și perianală urmată de vindecarea spontană a plăgii (Fig. 8-15). În ambele situații contracția este un aliat al chirurgului, permițând închiderea plăgii fără complicații postoperatorii.

Cu toate acestea, în multe cazuri *contracția* (proces biologic activ și normal) are ca efect apariția *contracturii*, defor-

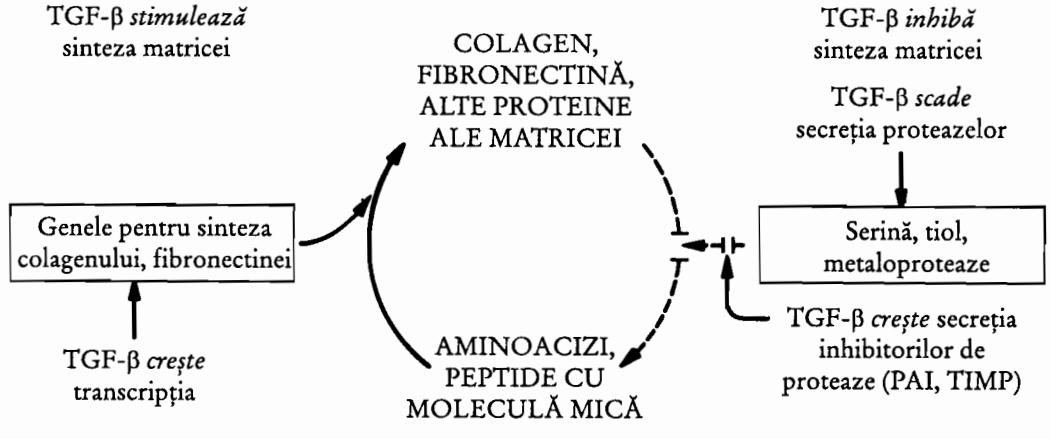


Fig. 8-11. TGF-β stimulează formarea matricei extracelulare și inhibă degradarea acesteia. (Modificat după: *Sporn MB, Roberts AB, Wakefield LM, de Crombrugghe B: Some recent advances in the chemistry and biology of TGF-β, J Cell Biol 105:1039, 1987, cu permisiunea autorilor.*)

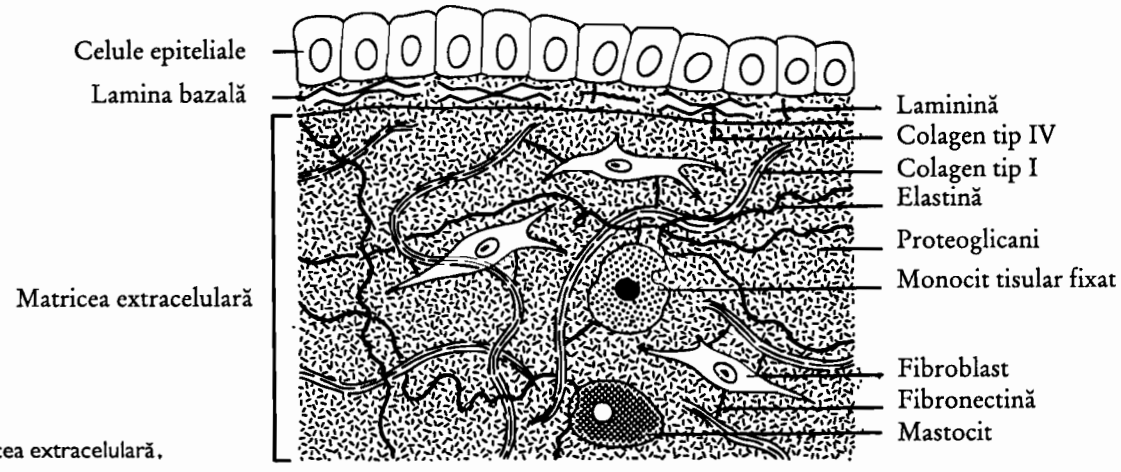


Fig. 8-12. Matricea extracelulară.

Tabelul 8-2

Cele cinci tipuri principale de colagen

Tipul	*Lanțuri*	*Formula moleculară brută*	*Distribuția*	*Funcția*
I	α1(I) α2(I)	$[\alpha1(I)]_2\alpha2(I)$	Toate țesuturile conjunctive, cu excepția cartilajului hialin și a membranei bazale	Formarea și suportul țesuturilor conjunctive
II	α1(II)	$[\alpha1(II)]_3$	Țesuturile asemănătoare cartilajului	Absorbția șocurilor și mobilitatea articulară
III	α1(III)	$[\alpha1(III)]_3$	Țesuturile conjunctive distensibile, de exemplu vasele sangvine; cantități mari în tegumentul fetal	Formarea elementelor fibroase mici
IV	α1(IV) α2(IV) α3(IV) α4(IV) α5(IV)	$[\alpha1(IV)]_2\alpha2(IV)$	Membranele bazale și lamina bazală la nivelul tegumentului	Formarea membranelor filtrante
V	α1(V) α2(V) α3(V)	$[\alpha1(V)]_2\alpha2(V)$	Practic în toate țesuturile	Similar cu colagenul tip III; citoscheletul din jurul celulelor

Tabelul 8-3

Componentele matricei extracelulare și funcția acestora

Componenta	*Structura*	*Funcția*
Colagen	Molecule glicoproteice triplu-helicoidale bogate în proteine, hidroxiproline și glicină	Rezistența și suportul structural al tuturor țesuturilor și organelor
Elastină	Proteine hidrofobe deformabile în interacțiune cu microfibrile glicozilate	Permite contracția și dilatarea țesuturilor și a organelor
Fibronectină	Glicoproteine adezive specializate	Mediază adeziunea dintre celule și matricea extracelulară
Laminină	Glicoproteine adezive cu moleculă mare, complexe	Leagă celulele de moleculele de colagen tip IV și heparan-sulfat
Proteoglicani	Lanțuri de glicozaminoglicani lungi, heterogene, legate covalent de un miez proteic	Stocarea apei, absorbția șocurilor, sechestrarea citokinelor
Acid hialuronic	Glicozaminoglicani specializați nesulfatați cu moleculă foarte mare	Asigură mediul fluid pentru deplasarea și diferențierea celulară și legăturile dintre citokine

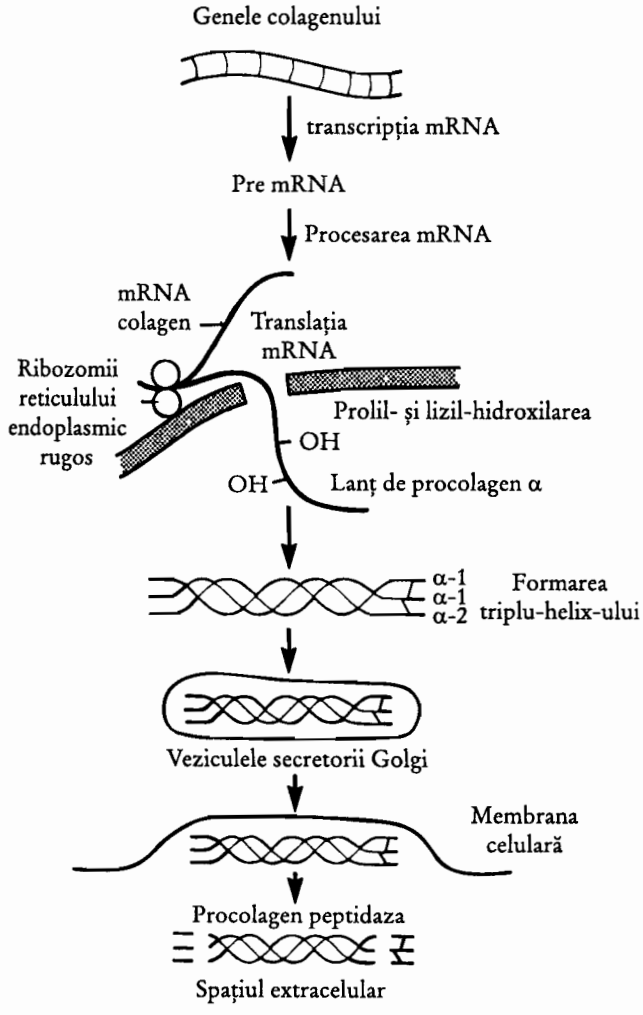


Fig. 8-13. Schema sintezei colagenului. Fiecare lanț de colagen α este determinat de o genă specifică. După transcripție, pre-mRNA este procesat până la mRNA funcțional. Lanțurile de procolagen α sunt sintetizate la nivelul suprafeței exterioare a membranei ribozomale. Lanțurile α interacționează apoi, formând moleculele triplu-helix. Moleculele sunt depozitate în vezicule secretorii și deplasate la nivelul membranei celulare în vederea secreției. La suprafața celulei extensiile peptidice ale procolagenului sunt înlăturate de procolagen peptidaze. (Modificat după: *Cohen IK, Diegelmann RF: Wound healing, în Greenfield LJ, et al (eds): Surgery: Scientific Principles and Practice, chap 3. Philadelphia, JB Lippincott, 1993, cu permisiunea autorilor.*)

mitate fixată ce reprezintă un handicap estetic și funcțional pentru pacient. Cele mai dramatice contracturi sunt întâlnite la nivelul pielii și al organelor cavitare. Pierderile tegumentare secundare leziunilor produse prin arsuri sau traumatisme se pot vindeca cu instalarea unei contracturi. În plus, contractura va apare în toate cazurile în care nu există o rezervă tegumentară suficientă. Aceasta se întâmplă mai ales la nivelul suprafețelor de flexie ale articulațiilor, cum ar fi gâtul (Fig. 8-16) sau fața palmară a degetelor. Procesul însă nu se limitează la nivelul pielii. Orice tip de leziune la nivelul organelor cavitare, cum ar fi esofagul sau canalul biliar comun, poate declanșa mecanismul de contracție, rezultatul fiind o contractură care împiedică mecanic funcționarea organului cavitar respectiv.

Mecanism. Alexis Carrel a observat că plăgile deschise ale animalelor se vindecă printr-un proces în care marginile plăgii rămân deschise pentru câteva zile – o fază staționară sau de platou – după care închiderea se produce foarte rapid. Cinetica procesului de închidere a plăgii este reprezentată în Fig. 8-17. Au existat și încă persistă controversele legate de localizarea celulelor responsabile pentru aceste modificări tisulare: la nivelul țesutului de granulație din mijlocul plăgii sau la marginea acestora (teoria „ramei de fotografie"). Studiile experimentale ale lui Gross au demonstrat că excizarea țesutului central de granulație nu a avut efect asupra închiderii plăgii sau asupra structurii finale a cicatricei. Mecanismele exacte ale contracției plăgii nu sunt pe deplin înțelese.

La începutul anilor '70, cercetătorii au observat, la nivelul plăgilor deschise în timpul procesului de contracție, prezența unor celule asemănătoare fibroblastelor care au în citoplasmă miofibrile, pe lângă componentele caracteristice fibroblastelor. Aceste celule au fost denumite *miofibroblaste*. S-a observat, de asemenea, că benzile de țesut de granulație plasate într-un mediu lichid se contractă în prezența agoniștilor fibrelor musculare netede și se relaxează în prezența antagoniștilor acestora. Mai mult, miofibroblastele au fost identificate în anumite țesuturi contractate, ca în cazul maladiei Dupuytren, al arsurilor sau al contracturilor capsulare din jurul implantelor cu silicon. Numărul acestor celule este maxim în timpul și după încheierea procesului de contracție (Fig. 8-18).

Unii cercetători au susținut ideea că matricea extracelulară ar putea fi la fel de importantă ca și tipul celulelor din interiorul țesutului contractat. Această ipoteză se bazează în principal pe experimente efectuate in vitro, pe culturi de țesuturi într-o rețea de gel de colagen. Diferitele observații conduc spre o contribuție probabilă a ambelor elemente, ca de exemplu acțiunea celulelor constrictoare asupra unei matrice extracelulare susceptibile la contracție.

Nici una din încercările de a controla contracția plăgilor folosind diverși agenți farmacologici nu a dus la obținerea rezultatelor așteptate. De exemplu, s-a încercat inhibarea contracției plăgilor deschise cu ajutorul unor inhibitori ai fibrelor musculare netede, ca *thiphenamil hydrochloride* (Trocinate), tratamentul fiind eficient doar atât timp cât agentul chimic a fost prezent pe suprafața plăgii. Imobilizarea nu este eficientă în prevenirea contracturii. Imediat după suprimarea acesteia, forțele biologice puternice implicate în procesul de contractură vor aduce marginile plăgii exact în poziția în care s-ar fi aflat în absența imobilizării.

Abordare clinică. Corecția chirurgicală a contracturilor trebuie să țină seama de câteva principii clinice. În prezența unor semne de inflamație, chirurgul trebuie să ia în considerare riscul de recidivă a contracturii după diferite proceduri, ca plastia tegumentară sau plastia „în Z", datorită prezenței la nivelul plăgii a citokinelor produse de celulele inflamatorii și a miofibroblastelor. Statusul inflamator al țesuturilor trebuie corect evaluat preoperator. O cicatrice matură este suplă, pliabilă, în timp ce una imatură poate fi rigidă, indurată, hipertrofică, eventual dureroasă. Nu trebuie uitat că o cicatrice imatură conține încă celule inflamatorii și miofibroblaste reziduale, care favorizează contractura structurilor subiacente grefelor tisulare folosite pentru corectarea diformității. Adesea este preferabilă corecția prin folosirea unui lambou conținând atât tegument cât și țesut subcutanat iar în unele cazuri țesut muscular. Contracturile sunt rar întâlnite, deoarece lambourile sunt formate din mai multe țesuturi și aduc la nivelul defectului toate componentele țesuturilor moi.

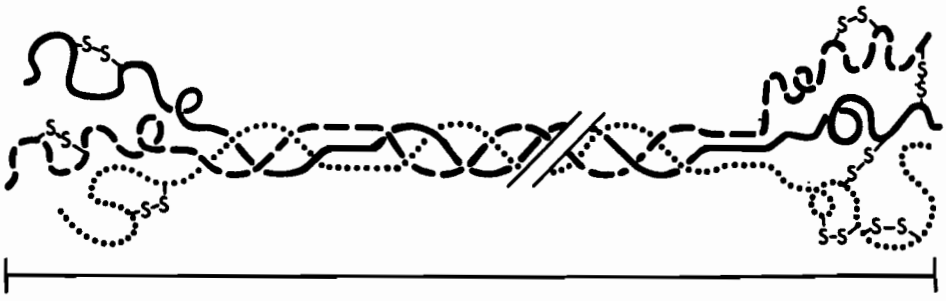


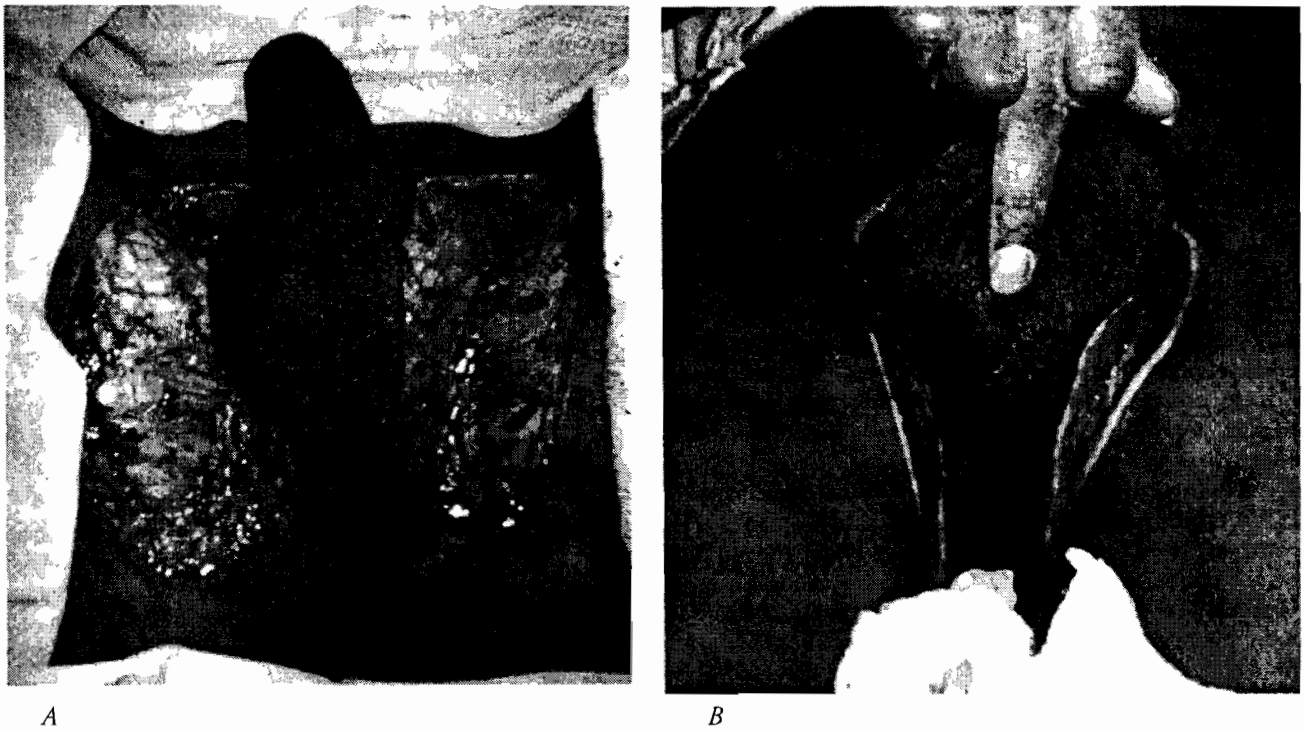
Fig. 8-14. Structura moleculei de procolagen tip I. În momentul sintezei, molecula de colagen conține extensii peptidice atât la capătul amino- cât și la cel carboxi-terminal. Molecula este formată din trei lanțuri α într-un complex helicoidal. (Modificat după: *Cohen IK, Diegelmann RF: Wound healing, în Greenfield LJ, et al (eds): Surgery: Scientific Principles and Practice, chap 3. Philadelphia, JB Lippincott, 1993, cu permisiunea autorilor.*)

Pentru corectarea contracturilor mature pot fi folosite grefele tegumentare. Din motive necunoscute, plăgile deschise se contractă mai puțin după plasarea unei grefe tegumentare integrale decât după plasarea unei grefe tegumentare despicate (Fig. 8-19). Nu grosimea grefei este importantă, ci numărul de straturi ale acesteia. În ambele cazuri este recomandabilă deschiderea completă a plăgii. Acest lucru pare a fi necesar de efectuat până când miofibroblastele și celulele inflamatorii sunt complet eliminate de la nivelul plăgii, lucru care poate dura până la câteva luni. Momentul optim pentru această manevră poate varia foarte mult; în orice caz, alegerea acestuia trebuie făcută mai degrabă pe considerente clinice decât științifice.

Epitelizarea

Toate suprafețele supuse acțiunii mediului extern sunt acoperite de celule epiteliale. Pielea este un exemplu de epitelizare, dar repararea epitelială se efectuează după mecanisme similare în întreg organismul. Stratul exterior al pielii, epidermul, este format dintr-un epiteliu scuamos stratificat care protejează organismul de pierderi lichidiene, invazie bacteriană, radiații electromagnetice și, în general, de traumatisme. În mod normal grosimea epidermului este menținută la un nivel constant. Celulele din stratul bazal al epidermului se divid și, pe măsură ce se maturează, migrează superficial. Odată ajunse la suprafață acestea pierd nucleul și mor, în momentul descuamării ajungând efectiv o masă acelulară de keratină. Deși termenul de *keratinocit* este adesea sinonim cu acela de *celulă epitelială*, epiteliul este compus din mai multe tipuri celulare. Majoritatea acestora sunt keratinocite, dar epiteliul mai conține și alte celule, cum sunt celulele Langerhans, implicate în elaborarea răspunsului imun.

Bogat în fibre de colagen, dermul asigură rezistența pielii, și nu epidermul. Epidermul asigură bariera care protejează mediul intern al organismului de acțiunea mediului extern. Membrana profundă a laminei bazale asigură suportul me-



A *B*

Fig. 8-15. *A.* Excizia totală a întregului tegument afectat la nivelul regiunii inghinale și perianale la un pacient cu hidradenită supurativă. *B.* Marginile plăgii se apropie spontan, până la vindecarea prin contracție. (Prin amabilitatea Dr. T. Krizek)

A *B*

Fig. 8-16. *A.* Contractură severă produsă prin pierdere tegumentară totală după o arsură la nivelul capului și al gâtului. Se observă ectropion-ul buzei inferioare. *B.* Rezoluția contracturii, la aceeași pacientă. Contractura a fost tratată prin excizia țesutului cicatricial și refacerea tegumentară cu mai multe grefe de piele liberă despicată. Se observă absența cutelor la nivelul grefonului și refacerea profilului regiunii cervicale. Cicatricile faciale au fost excizate și grefate la o dată ulterioară.

canic al epidermului și asigură fixarea epidermului la derm (vezi Fig. 8-12). Aceasta este o membrană glucoproteică subțire, cu structură laminară complexă. Procesul de vindecare a plăgii caracteristic adultului, cu modificările inflamatorii clasice, apare numai în cazurile când a fost lezată membrana bazală.

Mecanisme. Plăgile superficiale se vindecă printr-un proces de epitelizare (vezi Fig. 8-4). Procesul de epitelizare cuprinde două fenomene principale: *migrația* și *mitoza*. La locul distrugererii epiteliului se formează un cheag sangvin; acesta se usucă, formând o crustă ce acoperă dermul, protejându-l. Migrația celulelor epiteliale începe procesul de reparare, independent de mitoza acestora. Migrația este procesul dominant al epitelizării. În condiții experimentale, blocarea mitozei celulare nu are efecte semnificative asupra migrației celulelor sau închiderii plăgii. Celulele care migrează provin de la periferia plăgii, de la nivelul foliculilor piloși și al glandelor sebacee din derm (vezi Fig. 8-4). Cu cât plaga este mai superficială, cu atât procesul de reepitelizare este mai rapid. Plăgile foarte superficiale, cum sunt arsurile minore sau escoriațiile, care nu penetrează membrana bazală, se vindecă prin regenerare. Arsurile mai profunde sau zonele de recoltare a grefelor tegumentare despicate, care depășesc membrana bazală, se pot vindeca prin regenerare, dar procesul necesită o perioadă mai lungă de timp. În plus, rezultatul poate fi nesatisfăcător, deoarece odată cu lezarea membranei bazale este declanșat și răspunsul inflamator (Fig. 8-20).

Indiferent de tipul agresiunii, migrația este inițiată la nivelul stratului bazal al epiteliului și al epiteliului profund al foliculilor piloși și al glandelor sudoripare (vezi Fig. 8-4). Modificările morfologice ale acestor celule sunt ușor observabile. Ele se aplatizează și elimină în mediul înconjurător fragmente citoplasmatice (Fig. 8-21). De asemenea, pierd legăturile cu celulele bazale din vecinătate și încep să migreze, celulele superficiale fagocitând resturile celulare și pregătind calea pentru migrarea keratinocitelor. Celulele epiteliale, care secretă diverse proteaze cum ar fi colagenaza și activatorul plasminogenului, nu migrează individual, ci în straturi celulare. Unii cercetători au sugerat că straturile de keratinocite se concentrează la marginea plăgii, de unde celulele se deplasează „în salturi", printr-un proces denumit *epibolie*. Când numărul celulelor nu mai permite continuarea migrării, este inițiat procesul de mitoză.

Mecanismele biochimice care controlează aceste procese nu sunt pe deplin cunoscute. Sângele și mediul extracelular conțin fibronectină și vitronectină, ambele sprijinind migrația celulelor epiteliale. Pe lângă acestea, migrația și mitoza keratinocitelor sunt stimulate de un număr de factori de creștere, printre care sunt incluși bFGF, PDGF, TGF-α și EGF. Prin contrast, TGF-β inhibă proliferarea celulelor epidermice, dar stimulează motilitatea. Deși aspectele mecanice ale motilității celulelor epidermice nu sunt clar definite, este cunoscut faptul că ele conțin un citoschelet și se deplasează cu ajutorul unui sistem contractil actino-miozinic. Odată acoperită suprafața, celulele epiteliale revin la comportamentul

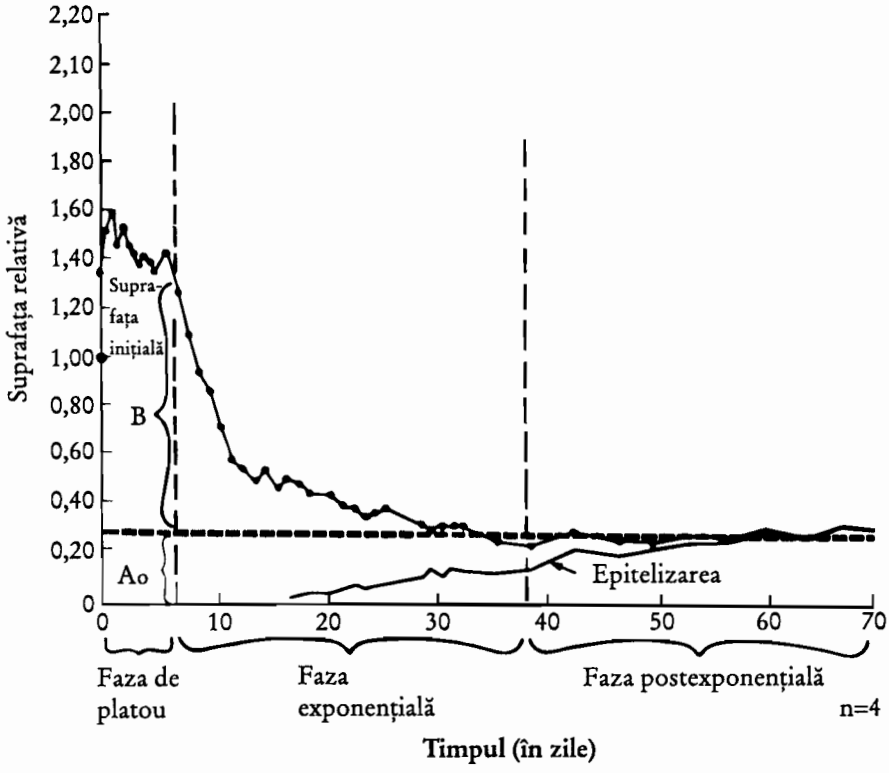


Fig. 8-17. Contracția plăgii – reprezentarea suprafeței relative în funcție de timp. (Modificat după: *McGrath MH, Simon RH: Wound geometry and the kinetics of wound contraction. Plast Reconstr Surg 72:66, 1983, cu permisiunea autorilor.*)

fenotipic normal, cu aderențe intercelulare și la membrana bazală. Această revenire la starea normală poate reprezenta secretul înțelegerii cancerelor epiteliale (Fig. 8-22).

Mișcarea straturilor epiteliale este cea mai importantă în vindecarea plăgilor superficiale. Clinic, acest proces este mai rapid când suprafața este menținută umedă decât atunci când aceasta este uscată. Crusta formată spontan poate fi satisfăcătoare, însă un pansament antiaderent corespunzător, care să mențină umiditatea plăgii, prezintă o importanță deosebită și poate accelera semnificativ procesul de epitelizare (vezi secțiunea *Pansarea Plăgilor*, ulterior în acest capitol). În viitorul apropiat, factorii de creștere vor putea fi folosiți, de asemenea, pentru accelerarea acestor procese. În plus, în schema de tratament vor fi adăugați agenți care stimulează detașarea celulelor și mecanismele epibolice.

Nutriția

Nutriția inadecvată are efecte devastatoare asupra procesului de vindecare. Sinteza colagenului încetează dacă aportul de proteine este sistat pentru mai mult de 24 h. Nutriția

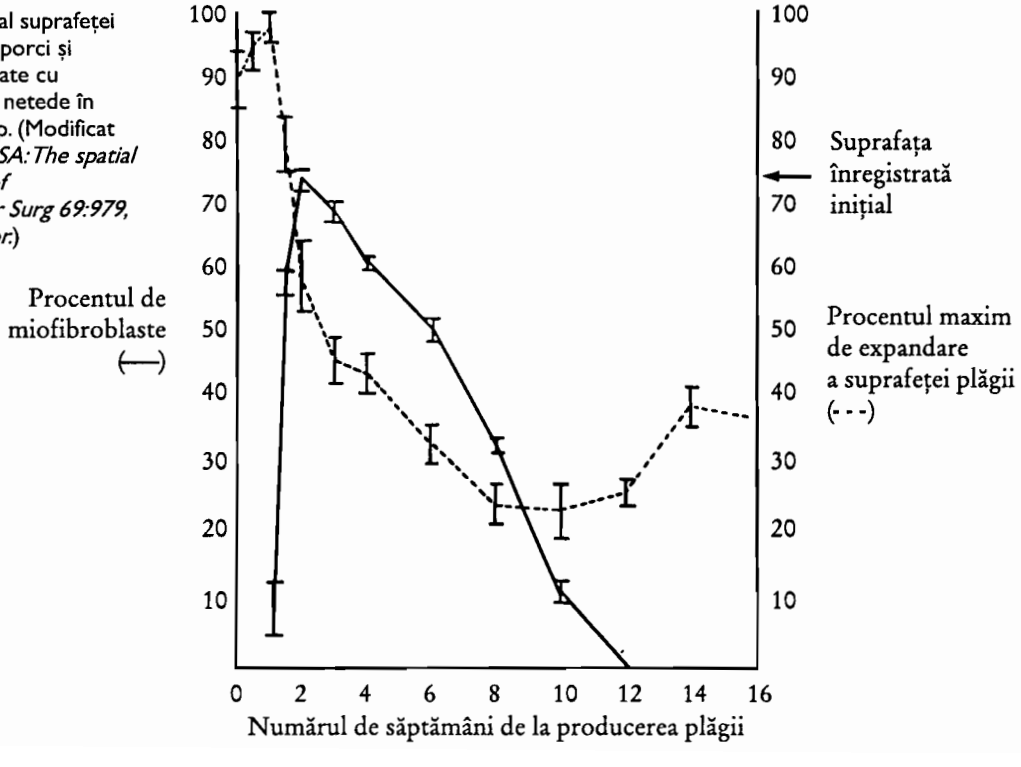


Fig. 8-18. Procentul mediu al suprafeței pentru 12 plăgi excizionale la porci și procentul de fibroblaste marcate cu anticorpi anti-fibre musculare netede în fiecare plagă în funcție de timp. (Modificat după: *McGrath MH, Hundahl SA: The spatial and temporal quantification of myofibroblasts. Plast Reconstr Surg 69:979, 1982, cu permisiunea autorilor.*)

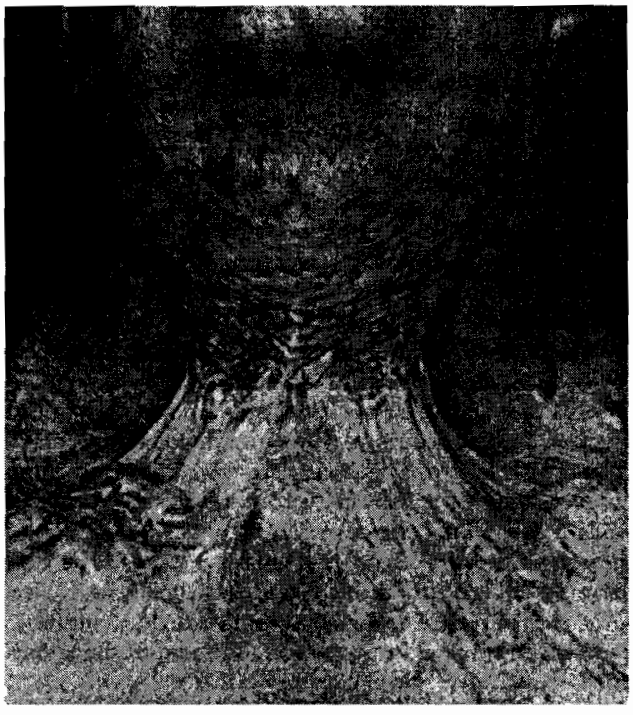


Fig. 8-19. Imaginea unei grefe tegumentare parțiale aplicate pe o plagă în curs de granulație, în timpul procesului de contracție. Se observă aspectul cutat al grefei și contracția continuă a tegumentului înconjurător.

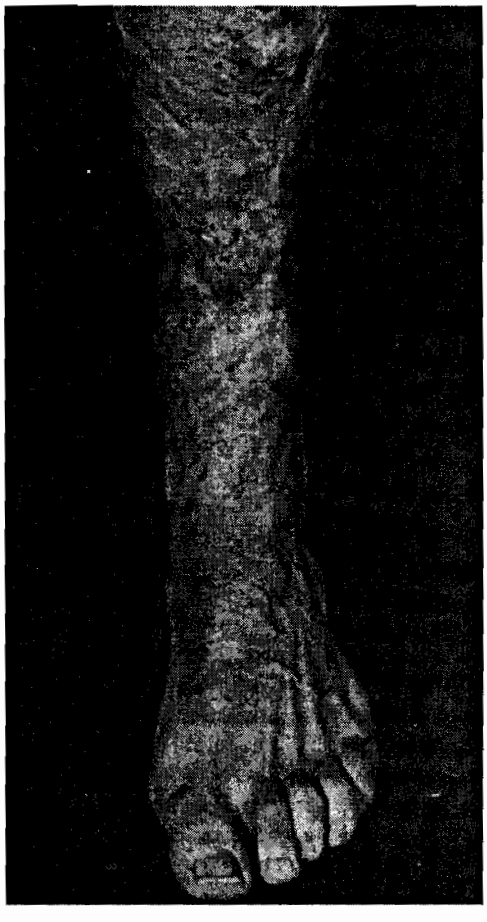
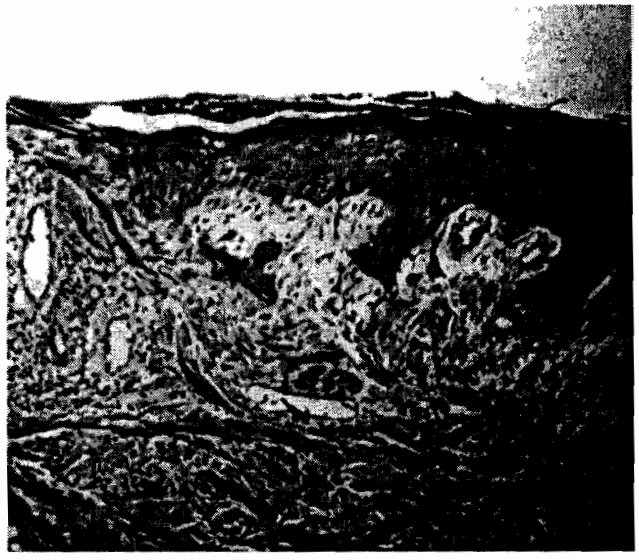


Fig. 8-20. Arsură de gradul III la nivelul regiunii distale a gambei, în curs de vindecare prin epitelizare. Absența dermului explică aspectul strălucitor și relativa fragilitate a suprafeței.



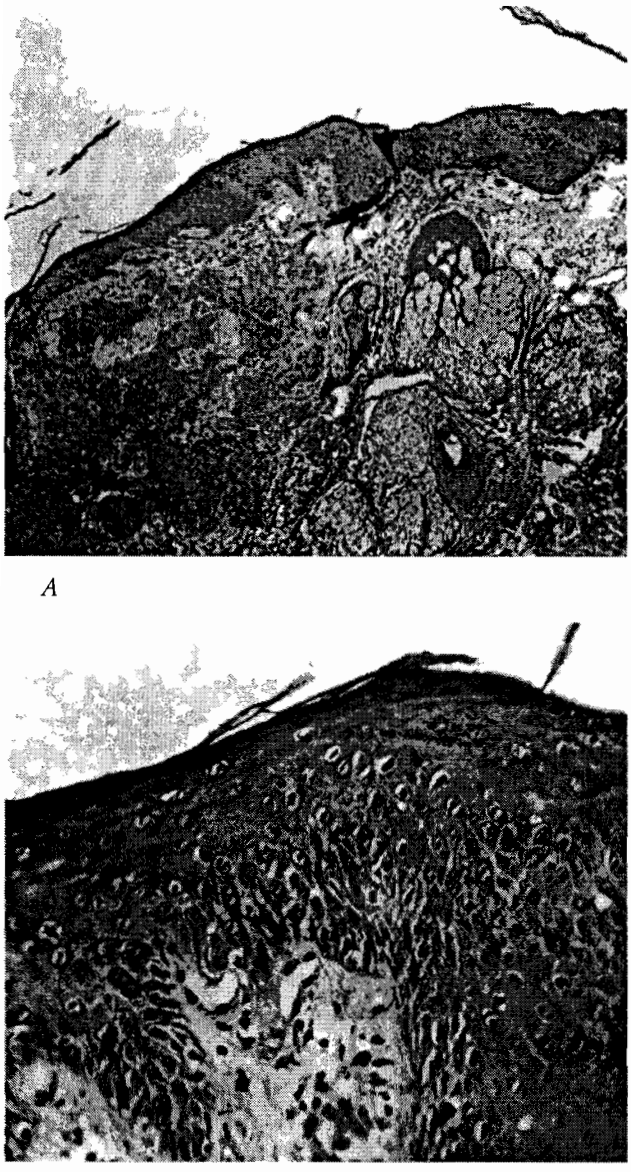
A

B

Fig. 8-21. *A.* Imagine de rezoluție mică a epiteliului avansând peste suprafața de granulație într-o plagă umană. Se observă scăderea grosimii epiteliului pe măsura avansării. *B.* Imagine de rezoluție mare a epiteliului avansând peste suprafața de granulație într-o plagă umană. Se observă diferențierea celulară, activitatea migratorie profundă sugerând existența unei activări metabolice la nivelul interfeței țesutului mezenchimal cu cel epitelial, precum și absența unei activități mitotice vizibile.

inadecvată inhibă răspunsul imunitar și scade eficiența procesului de opsonizare a bacteriilor. Au fost descrise mai multe tipuri de carențe nutriționale.

Acidul ascorbic este esențial pentru ființele umane iar absența acestuia este cea mai obișnuită cauză a deficiențelor în vindecarea plăgilor. Starea patologică asociată cu lipsa vitaminei C (acidul ascorbic) este cunoscută sub numele de *scorbut*. Istoricii povestesc despre marinari ale căror răni vechi se deschideau spontan la mulți ani după vindecare, când aceștia erau plecați pentru mai multe luni pe mare și nu consumau fructe proaspete, bogate în acid ascorbic. Cu mult înaintea determinării structurii biochimice a acidului ascorbic, Amiralitatea Britanică a admis că scorbutul poate fi prevenit dacă toate navele sunt aprovizionate cu cantități



A

B

Fig. 8-22. *A.* Imagine de rezoluție mică a carcinomului epidermoid al pielii. Se observă acumularea celulară ce produce îngroșarea epiteliului, fără o activitate migratorie eficientă. *B.* Imagine de rezoluție mare a carcinomului epidermoid. Se observă numeroase imagini de mitoză.

adecvate de fructe bogate în acid ascorbic, cum sunt lămâile – astfel, britanicii au devenit cunoscuți în toată lumea sub denumirea de „Limey"[1].

Funcțiile biochimice ale vitaminei C sunt bine cunoscute; au fost descrise, de asemenea, și funcțiile secundare, legate de expresia genelor colagenului. După cum s-a menționat în capitolul dedicat metabolismului colagenului, ascorbatul este cofactor al hidroxilării prolinei pentru formarea hidroxiprolinei în procesul de sinteză a colagenului. Ascorbatul are un rol esențial în asigurarea oxigenului molecular necesar formării radicalului hidroxil al hidroxiprolinei. La oameni, în condițiile unui aport insuficient de acid ascorbic, se formează un colagen instabil termic. Rănile vechi vindecate au tendința de a se redeschide preferențial, comparativ cu tegumentul normal înconjurător din două motive. În primul rând, cicatricea nu are aceeași rezistență ca și tegumentul din jurul său. În al doilea rând, activitatea colagenazei este mai ridicată la nivelul cicatricilor decât la nivelul tegumentului. Astfel, la pacienții cu scorbut, țesuturile cicatriciale cedează înaintea tegumentului integru. Această problemă nu prezintă doar un interes istoric și biochimic. Deficiențe ale acidului ascorbic au fost descoperite în mod curent după traumatisme majore, ele apărând cu o frecvență mai mare decât se considera la populația malnutrită din Statele Unite, în special în rândul celor cu un statut socioeconomic scăzut. Deficitul de acid ascorbic poate fi întâlnit, în mediul urban, la aproximativ 20% din pacienții examinați într-un serviciu de urgență. Mecanismele responsabile de deficitul acut de acid ascorbic după traumatisme majore nu sunt complet cunoscute. Ar putea fi vorba de o sechestrare rapidă a ascorbatului la nivelul organelor, sau de pierderi renale, degradare ori scădere a absorbției vitaminei. Pentru prevenirea complicațiilor în vindecarea plăgilor, administrarea agresivă de vitamina C trebuie instituită imediat după traumatisme majore. Deși doza zilnică uzuală recomandată este de 60 mg/zi, la pacienții cu traumatisme se recomandă administrarea unei doze de vitamina C de până la 1 g/zi.

Pentru hidroxilarea radicalului prolil sunt necesare mici cantități de fier. Activitatea colagenazei și, în general, sinteza proteinelor, necesită prezența calciului și a magneziului. Pentru vindecarea plăgilor sunt necesari toți aminoacizii esențiali implicați în sinteza proteinelor. Aportul alimentar suplimentar de arginină pare a îmbunătăți vindecarea plăgilor, dar mecanismele exacte nu sunt pe deplin înțelese. Aportul adecvat de oxigen este esențial pentru vindecarea plăgii, nu doar pentru hidroxilarea prolinei și a lizinei, dar și pentru obținerea energiei necesare distrugerii bacteriilor și metabolismului celular. Unii consideră că problemele legate de vindecarea plăgilor cronice și, probabil, vindecarea defectuoasă a plăgilor după traumatisme pot fi tratate eficient prin creșterea oxigenării țesuturilor. S-a demonstrat că saturația în oxigen la nivel tisular este scăzută dacă fluxul sangvin este scăzut, în ciuda saturației normale în oxigen a sângelui arterial. Unii autori consideră că oxigenul hiperbar accelerează vindecarea plăgilor cronice și a arsurilor, dar sunt puține studii obiective disponibile care să sprijine teoria conform căreia aportul de oxigen la nivelul țesuturilor patologice îmbunătățește semnificativ vindecarea.

Depresia imunitară

Problemele legate de vindecarea plăgilor apar în realitate la un număr mic de pacienți imunodeprimați. Sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) se manifestă printr-o multitudine de semne și simptome. Oricum, nu a fost raportată o relație directă între defectul la nivel leucocitar și procesul de vindecare. Complicațiile locale întâlnite la pacienții cu AIDS sunt secundare altor forme de manifestare ale bolii – pot apărea, de exemplu, diferite leziuni tegumentare, cum ar fi sarcomul Kaposi, sau plăgi posttraumatice infectate. La acești pacienți plăgile cronice vor fi tratate în același mod ca orice alte plăgi cronice (vezi secțiunea *Plăgile cronice*, ulterior în acest capitol).

Chimioterapicele anticanceroase inhibă procesul de vindecare. Adesea este neclar dacă problemele legate de vindecarea plăgii sunt cauzate de medicamente sau de tumora malignă. Afecțiunile maligne induc o depleție a organismului de substanțe nutritive și, de asemenea, inhibă în mod direct

[1] *O specie de lămâi* – n.t.

vindecarea plăgii. Pe modele experimentale la animale, s-a dovedit că agenții chimioterapici au un puternic efect nociv asupra procesului de vindecare. Aceste efecte ale medicamentelor asupra metabolismului colagenului pot fi prevenite de diverși factori de creștere, ca PDGF și TGF-β.

Defecte genetice ale metabolismului țesutului conjunctiv

Cercetările în domeniul biologiei moleculare furnizează în mod constant informații noi despre procesul de vindecare a plăgilor. Cea mai importantă descoperire a ultimilor ani este locusul unor defecte controlate genetic ale metabolismului colagenului și glicozaminoglicanilor, defecte ce au ca rezultat afecțiuni ale țesutului conjunctiv, atât inaparente clinic cât și letale. Există probabil sute de variante ce așteaptă descrierea clinică și identificarea cromozomială. Toate aceste defecte ale metabolismului țesutului conjunctiv au ca rezultat vindecarea defectuoasă a plăgii.

Osteogeneza imperfectă. Osteogeneza imperfectă (OI) este o formă de osteopenie cauzată în special de mutații la nivelul genelor colagenului de tip I. Sunt descrise patru tipuri de OI, de la forme moderate până la forme letale (Tabelul 8-4). Pacienții cu OI ridică probleme chirurgicale specifice datorită: (1) tendinței crescute de apariție a fracturilor după traumatisme minore, (2) grosimii reduse a dermului și (3) ușurinței cu care apar echimozele. Cicatrizarea la acești pacienți este de obicei normală iar elasticitatea pielii este de asemenea, normală.

Pacienții cu forme severe de OI pot întâmpina dificultăți cu diaforeza, care nu este numai neplăcută ci, asociată cu sistarea preoperatorie a aportului alimentar, poate avea ca rezultat deshidratarea și febra. Aceste probleme pot fi prevenite prin administrarea preoperatorie a lichidelor, parenteral. De asemenea, copiii cu OI pot prezenta o incidență crescută a herniilor, în special a celor ombilicale și inghinale. Acestea pot fi tratate chirurgical, cu rezultate foarte bune.

Sindromul Ehlers-Danlos. Sindromul Ehlers-Danlos reprezintă un grup – distinct din punct de vedere genetic, biochimic și clinic – de afecțiuni ale colagenului, caracterizate în principal de laxitate ligamentară, extensibilitate și fragilitate tegumentară crescute, vindecare defectuoasă a plăgilor și rupturi vasculare. Au fost descrise cel puțin zece variante ale acestei afecțiuni. Defectele enzimatice sau biochimice sunt cunoscute doar pentru câteva din aceste variante. Fiecare variantă ridică probleme diferite pentru chirurg, de natura complicațiilor vasculare, cum sunt: fistulele arterio-venoase, anevrismele sau falsele anevrisme, varicele, ulcerele hemoragice, rupturile arteriale și deficiențele în adeziunea trombocitelor. Manevrele invazive, cum sunt angiografiile sau intervențiile chirurgicale, sunt însoțite la acești pacienți de rate foarte ridicate ale morbidității și ale mortalității. La pacienții cu sindrom Ehlers-Danlos rupturile sau disecțiile arterelor mari pot apărea „spontan" după traumatisme minore sau după angiografie. Datorită rezistenței scăzute a țesutului conjunctiv, adolescenții de sex masculin prezintă un risc ridicat în perioada de creștere și dezvoltare a organismului, consecutiv stresului pe care îl implică activitățile fizice obișnuite pentru aceste grupe de vârstă. Datorită aceleiași rezistențe scăzute a țesutului conjunctiv, adolescenții de sex feminin prezintă cea mai ridicată cotă de risc odată cu modificările hormonale induse de menstruație. Tehnicile moderne de biologie moleculară vor permite probabil identificarea și a altor variante ale sindromului. Variantele sindromului Ehlers-Danlos sunt prezentate pe scurt în Tabelul 8-5.

Tabelul 8-4
Osteogeneza imperfectă

Tipul	*Transmiterea genetică*	*Caracteristici clinice*
I	Dominantă	Fragilitate osoasă ușoară, sclere albastre
II	Recent dominantă	Letală, scurtare și fragilitate a oaselor lungi
III	Dominant-recesivă	Deformare severă, progresivă, cu pierderea precoce a capacității de locomoție
IV	Autosomal-dominantă	Fragilitate osoasă ușoară până la moderată

Sindromul Marfan. Pacienții cu sindrom Marfan se caracterizează prin: statură înaltă, arachnodactilie, laxitate ligamentară, miopie, scolioză, stern excavat și, adesea, anevrisme disecante ale originii și ale porțiunii ascendente a aortei. Unii dintre acești pacienți prezintă defecte în structura colagenului iar unii au fibrile de elastină anormale. Ruptura spontană a aortei poate provoca moartea subită. Toate aceste afecțiuni fac intervențiile chirurgicale dificile și complică procesul de vindecare a plăgilor.

Epidermoliza buloasă. Caracteristice pentru epidermoliza buloasă sunt veziculele și ulcerațiile. Unele forme ale acestei boli sunt cauzate, se pare, de producția excesivă de metaloproteine ale matricei extracelulare de către fibroblaste. Alte forme sunt cauzate de adeziunea anormală a matricei extracelulare la epidermă și la membranele bazale, rezultând separarea straturilor celulare și formarea veziculelor în urma unor traumatisme minime. Majoritatea acestor ulcerații se vindecă spontan, dar în formele severe regenerarea epiteliului nu este adecvată, apărând inflamațiile cronice și cicatricile. Această afecțiune genetică ridică probleme chirurgicale din mai multe puncte de vedere. În chirurgia tractului digestiv vindecarea defectuoasă are ca rezultat în multe cazuri apariția stenozelor și a stricturilor. Tegumentele de la nivelul inciziilor și al leziunilor tisulare necesită o atenție deosebită, pentru a limita dimensiunile și gravitatea flictenelor la nivelul țesuturilor traumatizate. Fenitoina scade activitatea colagenazei la nivelul fibroblastelor din tegumentul uman, fiind folosită în tratamentul pacienților cu forme refractare de epidermoliză buloasă.

Importanța clinică. Pacienții cu aceste defecte genetice reprezintă o adevărată provocare pentru chirurgi. Datorită prevalenței relativ rare a acestor defecte genetice, un chirurg poate întâlni nu mai mult de unu-două cazuri în întreaga carieră. În ciuda frecvenței reduse de apariție, este datoria chirurgului să cunoască semnele și simptomele acestor boli, putând fi evitat astfel un adevărat dezastru intraoperator. Anamneza și examenul fizic general amănunțite, cu insistarea asupra antecedentelor heredocolaterale, pot avertiza medicul

Tabelul 8-5
Sindromul Ehlers-Danlos

Tip	*Transmitere*	*Caracteristici clinice*	*Defect biochimic*
I	AD	Tegumente moi, hiperextensibile; echimoze după traumatisme minore; cicatrici subțiri, atrofice; articulații hipermobile; varice venoase; naștere prematură sau suferință fetală	Necunoscut
II	AD	Similare cu tipul I, dar mai puțin severe	Necunoscut
III	AD	Tegumente moi; hipermobilitate a articulațiilor mici și mari	Necunoscut
IV	AD	Tegumente moi, translucide, cu rețea venoasă vizibilă; echimoze după traumatisme minore; absența extensibilității tegumentelor și a articulațiilor; rupturi arteriale, intestinale și uterine	Colagen tip III anormal
V	XLR	Similare cu tipul II	Necunoscut
VI	AR	Musculatură moale, hipotonă; scolioză; laxitate articulară; tegumente hiperextensibile	Deficit de hidroxilare a lizinei
VII	AD	Luxație congenitală de șold; hipermobilitate articulară severă; tegumente moi, cu cicatrizare normală	Colagen tip I anormal
VIII	AD	Periodontită generalizată; tegumente moi, hiperextensibile	Necunoscut
IX	XLR	Tegumente moi, extensibile, laxe; diverticuli și rupturi vezicale; brațe scurte, cu limitarea prono-supinației; clavicule late; „coarne" occipitale	Defect de oxidare a lizinei
X	AR	Similare cu tipul II, cu alterarea probelor de coagulare	Posibil defect al fibronectinei

SURSA: Modificat după Phillips C, Wenstrup RJ: Biosynthetic and genetic disorders of collagen, în Cohen IK, Diegelmann RF; Lindblad WJ (eds): *Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects.* Philadelphia, WB Saunders, 1992, chap 9.

asupra unei potențiale probleme, care poate fi astfel evitată. În unele cazuri diagnosticul preoperator este imposibil.

Factorii care influențează vindecarea plăgilor. Producția unei matrici extracelulare de proastă calitate poate fi secundară unei mari varietăți de cauze, cum ar fi malnutriția sau diferite medicamente ce inhibă proliferarea celulară și sintezele proteice. În Tabelul 8-6 este prezentată o listă a câtorva din factorii care pot altera procesul de vindecare a plăgilor. Infecțiile constituie principala cauză a vindecărilor defectuoase ale plăgilor, la apariția acestora contribuind mai mulți factori. (Tabelul 8-7).

Tabelul 8-6
Factorii care afectează vindecarea în practica chirurgicală

Factori locali	*Factori generali*
Aportul sangvin	Vârsta
Denervarea	Anemia
Hematoamele	Medicația antiinflamatorie
Infecțiile (locale)	Medicația citotoxică
Stressul mecanic	Hormonii
Protecția (de exemplu pansamentul)	Infecțiile(sistemice)
	Icterul
Tehnica chirurgicală	Afecțiunile maligne
Materialele și tehnica de sutură	Malnutriția
	Obezitatea
Tipul tisular	Temperatura
	Traumatismele, hipovolemia, hipoxia
	Uremia
	Deficitul de vitaminice
	Deficitul de metale rare

SURSA: Modificat după Bucknall TE, Ellis H (eds): *Wound Healing for Surgeons*, London, Baillière Tindall, 1984.

Tabelul 8-7
Factorii ce contribuie la infectarea plăgilor

Factori dependenți de chirurg
- Tehnica chirurgicală
- Țesuturile devitalizate
- Circulația locală alterată
- Hematomul
- Corpii străini

Factori dependenți de organism
- Tipul agentului patogen
- Sursa de infecție (a) Endogenă, de exemplu: tegumentul, căile biliare, tractul colorectal
  (b) Endogenă (autoînsămânțarea)

Factori dependenți de pacient
- Stările patologice, de exemplu: diabetul, neoplaziile, malnutriția, anemia, bolile granulomatoase cronice
- Medicația asociată, de exemplu: steroizii, citotoxicele, antibioterapia intensivă
- Răspunsul imun individual al pacientului
- Alte focare infecțioase active

SURSA: Modificat după Bucknall TE, Ellis H (eds): *Wound Healing for Surgeons*, London, Baillière Tindall, 1984.

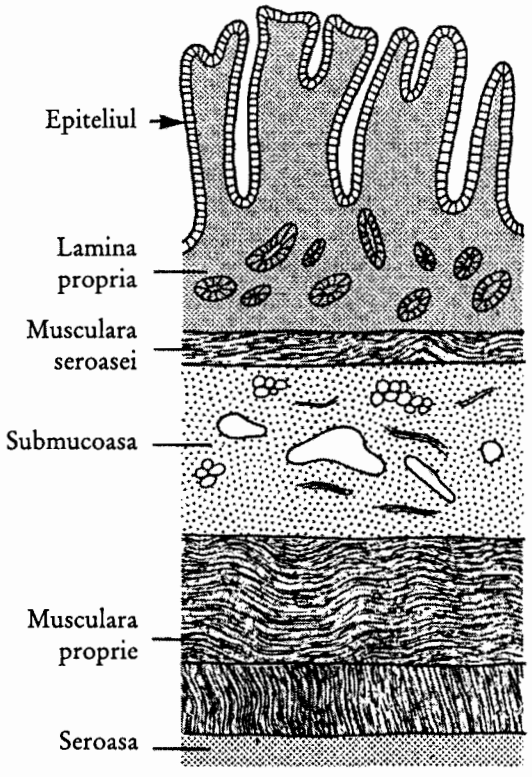


Fig. 8-23. Reprezentare schematică a straturilor tisulare multiple de la nivelul peretelui tractului gastrointestinal. (Modificat după: *Graham MF, Blomquist P, et al: The alimentary canal, în Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ (eds): Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects, chap 27. Philadelphia, WB Saunders, 1992, cu permisiunea autorilor.*)

PROBLEME SPECIFICE ALE VINDECĂRII PLĂGILOR

Tractul gastrointestinal

În ultimii 10 ani s-au realizat progrese importante în înțelegerea proceselor de vindecare și reparare la nivelul tractului gastrointestinal. Acestea sunt rezultatul eforturilor de a determina elementele celulare și ale matricii extracelulare ce contribuie la arhitectura normală a intestinului și la reacția fibroasă care caracterizează multe procese inflamatorii cronice la nivelul intestinului.

Anatomia. Tractul gastrointestinal este împărțit în mai multe straturi distincte (Fig. 8-23). Stratul intern mucos are rol de absorbție iar stratul superficial de muscularis mucosae are rol de asigurare a motilității. Acestea sunt învelite într-un strat seros rezistent, extensie a peritoneului.

Spre deosebire de tegument, epiteliul mucoasei este unistratificat și se reînnoiește la fiecare aproximativ 8 zile. Sub epiteliu se găsește o membrană bazală compusă din colagen de tip IV, similară membranei bazale de la nivel tegumentar. Sub aceasta se află lamina propria, alcătuită din colagen de tip I, III și V și elastină, cu o multitudine de tipuri celulare specializate, inclusiv diverse celule inflamatorii. Cel mai superficial strat al mucoasei este un strat foarte subțire de fibre musculare netede ce contribuie la motilitatea intestinului, muscularis mucosae. Submucoasa separă mucoasa de musculara propriu-zisă și pare a solidariza aceste două straturi. Ea este alcătuită din mai multe tipuri de colagen, într-o proporție similară aceleia din aorta umană.

Stratul muscular este alcătuit din pachete dense de fibre musculare netede, cu predominanța colagenului de tip I și III, alături de cantități mici de colagen de tip V. Acest colagen funcționează ca un tendon intramuscular sau ca o pârghie prin intermediul căreia se transmite forța de contracție a celulelor musculare netede. Această idee este susținută de faptul că hipertrofia stratului muscular determină creșterea conținutului de colagen al mușchiului.

Leziunile și procesele de reparare. Calitatea procesului de reparare a intestinului și rezultatul final al acestuia sunt determinate de doi factori importanți: profunzimea leziunii și gradul de cronicitate al acesteia. Inflamația mucoasei fără lezarea epiteliului, cum este cazul gastritelor, nu este asociată cu un proces de reparare sau de vindecare. Odată cu rezoluția procesului inflamator, aspectul endoscopic eritematos al

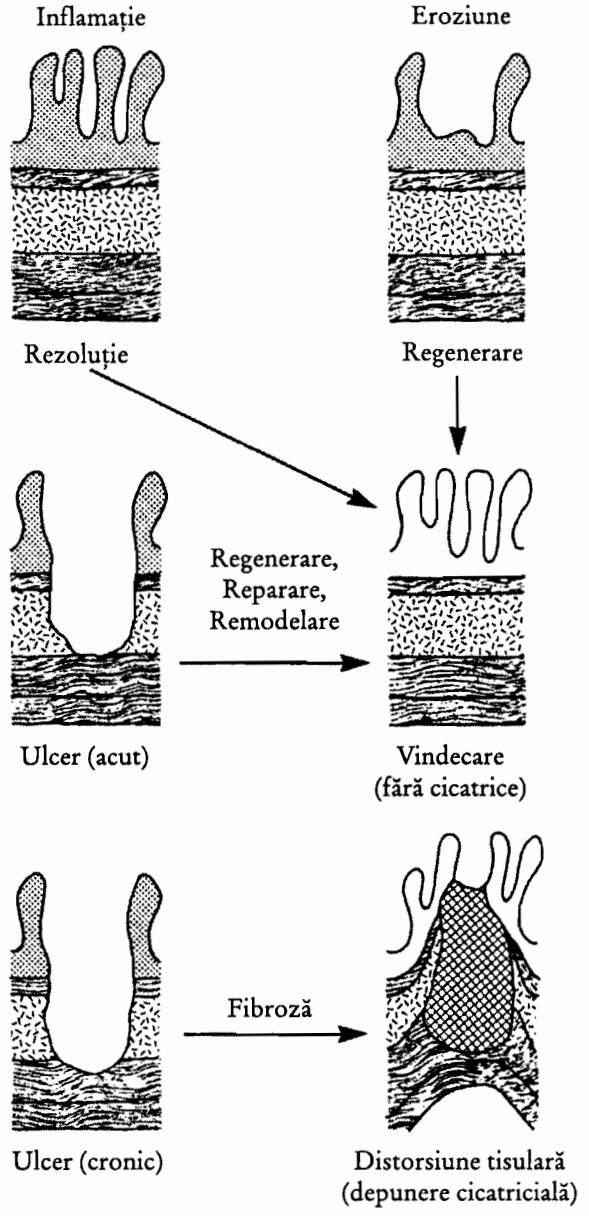


Fig. 8-24. Tipul reparării peretelui gastrointestinal depinde de profunzimea inflamației la nivelul mucoasei. (Modificat după: *Graham MF, Blomquist P, et al: The alimentary canal, în Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ (eds): Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects, chap 27. Philadelphia, WB Saunders, 1992.*)

mucoasei revine la culoarea roz-pal, cu ramificații sangvine ușor evidențiabile. Lezarea epiteliului este urmată de activarea unui proces rapid de refacere a acestuia iar continuitatea epiteliului este restaurată în câteva ore (Fig. 8-24). Aceste leziuni, denumite *eroziuni*, sunt induse adesea de digestia peptică ori de acțiunea la nivelul stomacului a aspirinei sau a agenților chemoterapeutici. Dacă leziunea este limitată la nivelul stratului mucos și nu penetrează muscularis mucosae, răspunsul celular mezenchimal este absent, chiar în cazul leziunilor cronice.

Dacă leziunea penetrează submucoasa, este activat un răspuns reparator implicând celule mezenchimale. La nivelul zonei lezate migrează celule musculare netede, în detrimentul fibrelor de colagen, de la nivelul mucoasei sau din straturile musculare profunde, cu rol important în acest tip de răspuns. Această leziune este denumită *ulcer* și se caracterizează prin prezența la baza leziunii a unui „dop" de celule musculare netede.

Dacă leziunea stratului submucos este acută, procesul reparator diminuează, colagenul depus este resorbit iar arhitectura normală a intestinului este conservată. Dacă leziunea submucoasei este cronică, țesutul cicatricial se acumulează, mucoasa își pierde maleabilitatea față de stratul muscular, peretele intestinal se subțiază, putând apărea stricturi și obstrucții (Fig. 8-25). În acest mod leziunile cronice interesând submucoasa intestinală pot conduce la apariția stricturilor.

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie intestinală ereditară și idiopatică care interesează cel mai frecvent ileonul terminal și cecul, dar poate fi întâlnită la orice nivel al tractului gastrointestinal. Procesul inflamator este situat mai degrabă la nivelul submucoasei decât la nivelul mucoasei, însă adesea se întinde de la mucoasă până la seroasă (transmural). Inflamația determină depunerea colagenului și contracția regiunii, provocând stricturi și simptome de obstrucție intestinală. Biochimic, în porțiunile afectate se observă o creștere a conținutului de colagen de tip I și V comparativ cu țesutul normal. În contrast, în colita ulcerativă se observă o tendință de subțiere a matricei extracelulare la nivelul intestinului, cu apariția perforațiilor, și nu o îngroșare a acesteia, urmată de dezvoltarea stricturilor. Procesul de vindecare în colita ulcerativă diferă foarte mult de cel din boala Crohn. În colita ulcerativă procesul inflamator este limitat la nivelul mucoasei, fără a afecta submucoasa.

Pentru clarificarea patogeniei procesului de vindecare a intestinului au fost folosite celule musculare netede din intestinul uman, izolate de la nivelul jejunului indemn. În comparație cu tegumentul normal, celulele intestinale produc in vitro de două ori mai mult colagen decât fibroblastele tegumentare. Mai mult, TGF-β crește sinteza de colagen la nivelul celulelor musculare netede intestinale. Deși inhibă producția normală de colagen a fibroblastelor dermice, corticosteroizii nu au nici un rol în procesul de reglare a sintezei colagenului la nivelul celulelor musculare netede intestinale.

Leziunile de iradiere sunt frecvent întâlnite la nivelul tubului digestiv, ajungându-se până la fibroza extensivă și progresivă a submucoasei, a muscularei și a seroasei, cu hialinizarea marcată a colagenului acumulat. La unii pacienți este necesară rezecția intestinului – procedură riscantă, anastomozele intestinale pe țesuturi iradiate fiind însoțite frecvent de dehiscențe și formarea de fistule.

Ingestia de sodă caustică este una dintre cauzele comune ale leziunilor esofagiene. Fibroza și stricturile apar consecutiv penetrării mucoasei. Deși administrarea parenterală a corticosteroizilor și-a dovedit eficacitatea în studiile pe animale, nu au fost efectuate niciodată studii bine controlate pe subiecți umani. Dilatațiile esofagiene repetate pot împiedica apariția obstrucțiilor, însă contracțiile repetate fac adesea ca dilatațiile seriate să fie necesare pe tot parcursul vieții.

Procesul de vindecare la nivelul tractului gastrointestinal. Procesul de vindecare a anastomozelor de la nivelul tractului gastrointestinal se desfășoară după aceleași principii de bază ca și la nivelul tegumentului. Factorii ce inhibă dezvoltarea rezistenței la întindere la nivelul tegumentului au același efect și la nivelul tractului gastrointestinal. Acesta are însă o structură tubulară unică. După închiderea cu fire separate sau cu stapler-e, sutura trebuie să asigure integritatea intestinului până la formarea unui țesut suficient de rezistent pentru a împiedica dehiscența anastomozei. Printre complicațiile majore ale anastomozelor intestinale sunt incluse scurgerile printre firele de sutură și ruptura efectivă a peretelui intestinal, complicații însoțite de morbiditate și mortalitate ridicate. Deși complicațiile date de scurgeri la nivelul anastomozelor sunt manifeste clinic la un număr de 2-18 % din pacienți, prin studii radiologice cu substanță de contrast s-a demonstrat că scurgeri precoce apar la aproape 50 % din anastomoze. Scurgerile intestinale precoce nu pot fi asociate

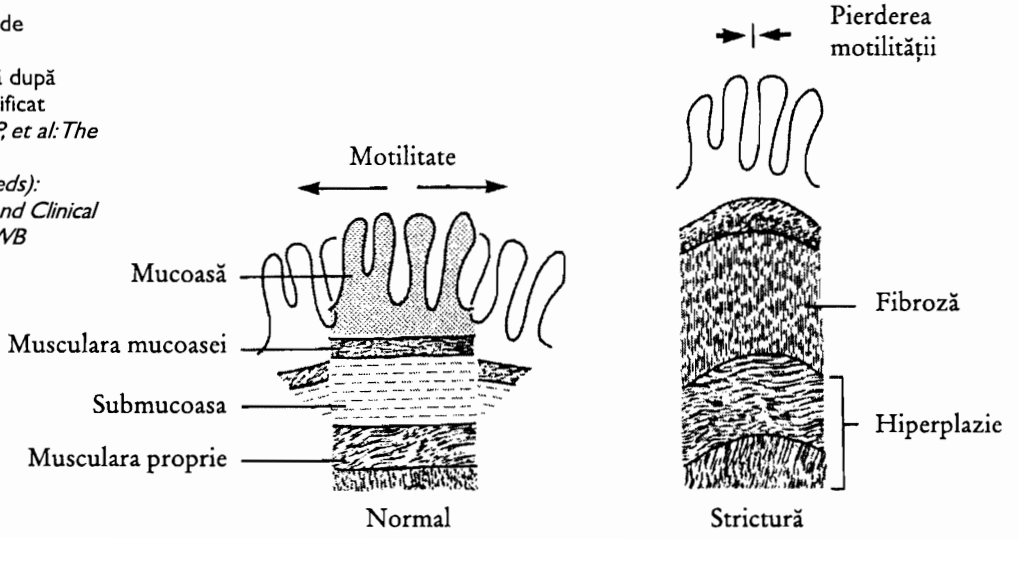


Fig. 8-25. Relațiile normale de complianță dintre mucoasă și musculara proprie se modifică după fibrozarea submucoasei. (Modificat după: *Graham MF, Blomquist P, et al: The alimentary canal, în Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ (eds): Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects, chap 27. Philadelphia, WB Saunders, 1992.*)

cu deficiențe în metabolismul colagenului, ci cu închiderea mecanică defectuoasă, ischemia progresivă sau cu imposibilitatea etanșeizării mucoasei. Cu toate acestea, majoritatea studiilor s-au concentrat asupra metabolismului colagenului. În primele zile după anastomoză se remarcă un turnover crescut al colagenului, nu numai la nivelul anastomozei, ci

La nivelul tegumentului și al țesutului cicatricial există în mod normal un echilibru între sinteza și degradarea colagenului. Prin contrast, atât cicatricile cheloide cât și cele hipertrofice sunt caracterizate histologic printr-o depunere exagerată a colagenului. Rata sintezei colagenului la nivelul

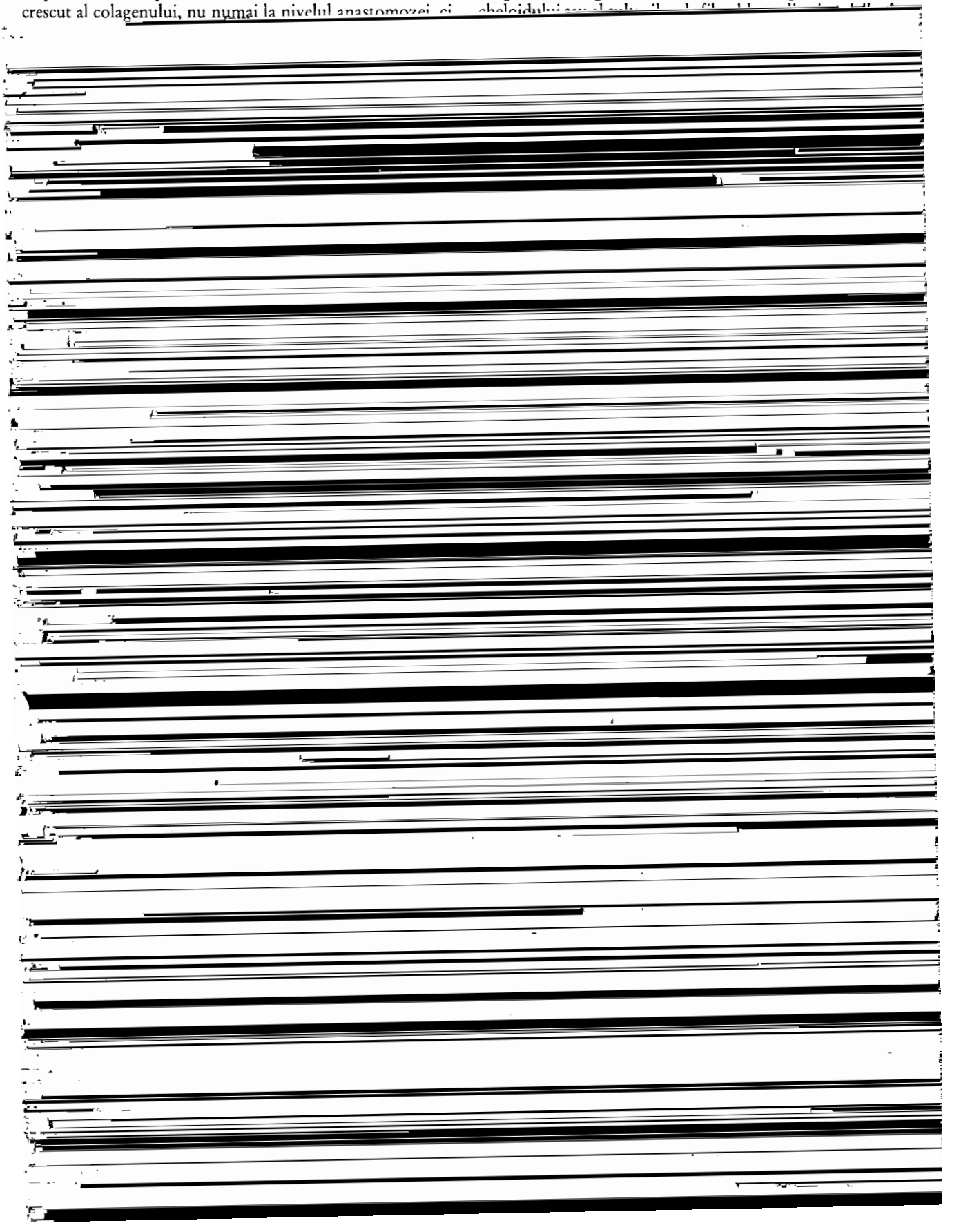


Fig. 8-27. Cicatrice cheloidă recidivată la nivelul gâtului la un pacient de 17 ani tratat în mai multe rânduri. (După: *Murray JC, Pinnell SR: Keloids and excessive dermal scarring, în Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ (eds): Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects, chap 30, Philadelphia, WB Saunders, 1992.*)

plus, fibroblastele cheloide produc cantități semnificativ mai mari de colagen dacă în culturile celulare se adaugă TGF-β. Anticorpii neutralizanți pentru TGF-β administrați la porcii de Guinea în perioada de închidere a plăgilor primare a avut ca rezultat vindecarea acestora fără apariția cicatricilor. Aceste observații au sugerat că inhibiția TGF-β ar putea avea o contribuție semnificativă la tratamentul clinic al cicatricilor cheloide și hipertrofice. Aceste studii pe animale necesită o validare ulterioară înainte ca informația științifică pură să fie aplicată în practica clinică.

În prezent, tratamentul cicatricilor cheloide și hipertrofice este considerat ineficient. Excizia chirurgicală trebuie efectuată numai după o evaluare atentă a cazului. Cicatricile hipertrofice regresează de obicei fără tratament chirurgical. Cheloidul prezintă tendința de a recidiva după excizie. Cu toate acestea, pot exista indicații clare de tratament chirurgical pentru ambele grupuri de pacienți. La unii pacienți cicatricile cheloide pot fi foarte desfigurante, acest motiv fiind suficient pentru excizia leziunii. Excizia chirurgicală poate fi practicată în scop de citoreducție, facilitându-se astfel controlul leziunii prin agenți farmacologici. În cazul altor pacienți excizia este indicată din rațiuni funcționale. Toți pacienții trebuie informați asupra riscului crescut de recidivă și asupra importanței urmăririi atente postoperatorii.

Ca și în cazul altor procese patologice insuficient înțelese, mai multe metode terapeutice au fost recomandate în cazul cicatricilor cheloide și hipertrofice. Probabil cea mai utilizată și cea mai eficientă metodă terapeutică este injectarea intralezional de triamcinolon, un glucocorticoid de sinteză cu durată lungă de acțiune. Cu acest tratament leziunea devine mai moale și adesea mai mică, putând fi unicul tratament necesar pentru leziunile de mică întindere. De asemenea, înlătură senzațiile de arsură, mâncărime și durere întâlnite la nivelul cicatricilor cheloide și hipertrofice. Dacă aceste simptome sunt singurele acuze ale pacientului, singurul tratament necesar este cel cu corticoizi, indiferent de aspectul și dimensiunile leziunii. Autorii recomandă administrarea de triamcinolon 40 mg/ml, fără a se depăși 2 ml la fiecare 6-8 săptămâni la adulți, pentru a evita apariția efectelor sistemice. Printre complicații se numără atrofia locală a pielii și a țesutului subcutanat, uneori severă. Pot apărea teleangiectazii localizate și depigmentări la pacienții cu piele închisă la culoare. Triamcinolonul nu se va administra niciodată la femeile însărcinate, datorită riscurilor, chiar reduse, de inducere a anomaliilor fetale pe care le implică utilizarea corticosteroizilor. Nu recomandăm folosirea dispozitivelor de tip „Dermojet" pentru administrarea triamcinolonului, prin epiderma cheloidului până în dermul subiacent. Triamcinolonul poate fi folosit în completarea tratamentului chirurgical. Unii practicieni injectează triamcinolon în marginile plăgii în momentul închiderii după excizie, în timp ce alții încep tratamentul la diferite intervale de timp postoperator. „Supersteroizii" mai noi, cum este propionatul de clobetasol (Temovate), pot fi eficienți în tratament topic și în administrare intralezională.

Este cunoscut faptul că, în comparație cu tegumentul sau cicatricile normale, cheloidul conține un număr considerabil de mastocite și o concentrație ridicată de histamină. Rezultatul este pruritul sever care apare adesea la acești pacienți. Acest simptom este de obicei controlat cu succes prin administrarea unui antihistaminic oral. Pentru tratarea cicatricilor cheloide și hipertrofice au fost folosite și câteva dispozitive cu acțiune locală, incluzând pansamente compresive, benzi adezive impregnate cu steroizi și plasturi de silicon. Nu există informații concludente asupra eficacității vreuneia dintre aceste metode. Datele recente sugerează că pansamentele compresive și plasturii cu silicon pot crește temperatura tegumentară suficient de mult pentru a amplifica activitatea colagenazei, ceea ce poate reduce dimensiunile cicatricei. Plasturii cu silicon sunt scumpi și din acest motiv cheltuielile ar trebui evitate până la validarea eficacității metodei. Adesea o simplă bandă adezivă compresivă este suficientă. Radioterapia trebuie evitată. Nu au fost raportate studii prospective pe termen lung, dar există riscul potențial de apariție a cancerului de piele.

Plăgile provocate. Plăgile provocate sunt mult mai frecvente decât ne-am putea imagina. Chirurgul va trebui să fie întotdeauna pregătit pentru a recunoaște plăgile provocate de natură chirurgicală. O atenție deosebită se va acorda pacienților cu multiple intervenții chirurgicale în antecedente, în special acelor pacienți care au legături cu domeniul asistenței medicale. La examenul acestor pacienți se vor urmări: existența unui „tipar" în dispunerea cicatricilor, posibilitatea automutilărilor, atitudinea de „la belle indifférence" a pacientului. Aducerea în discuție a acestor aspecte are adesea ca efect plecarea pacientului, fără a mai reveni. Atât diagnosticul cât și tratamentul acestor leziuni sunt extrem de dificile.

Ulcerul Marjolin. Orice plagă ce prezintă tendința de a nu se vindeca, apărută la locul unor traumatisme anterioare,

Fig. 8-28. Teaca tendoanelor flexoare la om. Se observă teaca groasă şi scurtă a flexorilor profund şi superficial al degetelor în porţiunea distală şi teaca mai subţire a tendonului profund în porţiunea proximală. (După *Amadio PC: Tendon and ligament, în Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ (eds): Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects, chap 24, Philadelphia, WB Saunders, 1992, cu permisiunea autorilor.*)

poate fi un carcinom cu celule scuamoase, afecţiune cunoscută ca ulcer Marjolin. Aceste tumori maligne virulente apar la locul unor traumatisme vechi. Deşi etiologia lor poate fi multifactorială, acestea apar probabil ca urmare a faptului că ţesuturile dense de la nivelul cicatricilor împiedică supravegherea imunologică normală a regiunii, organismul fiind incapabil de a distruge celulele transformate malign de la nivelul cicatricilor.

Tendonul

Tendoanele asigură legătura dintre oase şi muşchi, permiţând transformarea forţei de contracţie a muşchiului în mişcare. Sunt alcătuite în principal din colagen de tip I, cu un conţinut semnificativ de proteoglicani, responsabili de determinarea şi reglarea dimensiunilor fibrilelor de colagen. Dacă este împiedicată dezvoltarea muşchiului la făt, tendoanele nu se vor dezvolta. Când tendoanele traversează porţiunile concave ale unei articulaţii şi nu se inserează imediat după articulaţia respectivă, cum este cazul degetelor sau al pumnului, acestea trec pe sub nişte formaţiuni fibroase numite retinacule. Celule specializate localizate la nivelul retinaculelor, şi nu numai, asigură lubrifierea tendoanelor. În zonele unde tendoanele sunt comprimate, acestea beneficiază de aport sangvin de la nivelul vaselor segmentare din structuri mezotendinoase numite ligamente (Fig. 8-28).

Câteva aspecte ale vindecării tendoanelor prezintă importanţă clinică. Vindecarea tendoanelor flexoare de la nivelul degetelor, incluse în nişte teci fibroase, prezintă probleme atât de delicate, încât zona a fost denumită de unii autori „teritoriu interzis" („no-man's-land"). Rezultatele postoperatorii în această zonă au fost de obicei modeste. Acest lucru se datorează faptului că vindecarea trebuie să se producă atât la nivelul capetelor tendinoase suturate cât şi la nivelul tecilor fibroase. Ambele sunt structuri colagenoase. Când ele se vindecă împreună, ca o formaţiune unitară şi nu separat, funcţia tendonului este pierdută, deoarece culisarea este împiedicată de ţesutul cicatricial dintre tendon şi teacă. Pentru a obţine rezultate funcţionale bune la acest nivel, chirurgii trebuie să recurgă la tehnici chirurgicale foarte îngrijite şi la mobilizarea precoce a articulaţiilor adiacente. O contribuţie majoră pentru vindecarea funcţională a tendoanelor la nivelul tecilor fibroase a avut-o observaţia că vascularizaţia segmentară a tendoanelor prin intermediul ligamentelor este extrem de importantă pentru favorizarea vindecării cu formarea unei cicatrici cât mai puţin restrictive. Distrugerea ligamentului conduce la apariţia ischemiei şi formarea cicatricilor, aşa cum se întâmplă la nivelul oricărui ţesut ischemic. Nutriţia tendonului este asigurată, de asemenea, prin difuziune de la nivelul sinovialei. S-a dovedit experimental că vindecarea tendonului se produce chiar şi după suprimarea vascularizaţiei normale, folosind ca sursă nutritivă difuzia extrinsecă.

Rezultatele clinice şi experimentale excelente au demonstrat că mobilizarea precoce asigură stressul mecanic necesar alungirii şi remodelării ţesutului cicatricial. Mişcarea nu împiedică depunerea colagenului, dar poate contribui la alungirea suficientă a cicatricei pentru a asigura mobilitatea necesară glisării funcţionale a tendonului. De asemenea, mişcarea poate îmbunătăţi lubrifierea, prin intermediul lichidului sinovial. Tendinţele actuale în chirurgia tendoanelor flexoare s-au concentrat asupra conceperii unor tehnici chirurgicale de tenorafie mai rezistente, cu fire încrucişate, care să suporte o mobilizare precoce mai agresivă. Cu toate că mobilizarea precoce pasivă a fost folosită timp de mai multe decenii, mobilizarea precoce activă necesită o sutură chirurgicală mai rezistentă, iar rezultatele, la pacienţii motivaţi, s-au dovedit semnificativ mai bune.

Printre metodele folosite experimental pentru stimularea vindecării tendoanelor se numără electrostimularea, antiinflamatoarele nesteroidiene şi factorii de creştere, însă nu există dovezi asupra eficacităţii vreuneia dintre aceste metode. Experimental au fost folosiţi diverşi agenţi farmacologici în încercarea de a reduce formarea aderenţelor. Acidul hialuronic pare a da rezultate promiţătoare. Utilizarea analogilor prolinei nu a fost încununată de succes. β-Aminopropionitrilul a fost folosit cu succes la subiecţii umani cărora li s-au efectuat grefări de tendoane, însă efectele secundare au determinat încetarea studiului.

Osul

Vindecarea fracturilor implică interacţiunea dintre mai mulţi factori fizici, biomecanici şi biochimici într-un proces ce conduce adesea la formarea unui os sănătos, normal din punct de vedere al aspectului şi al funcţiei, imposibil de deo-

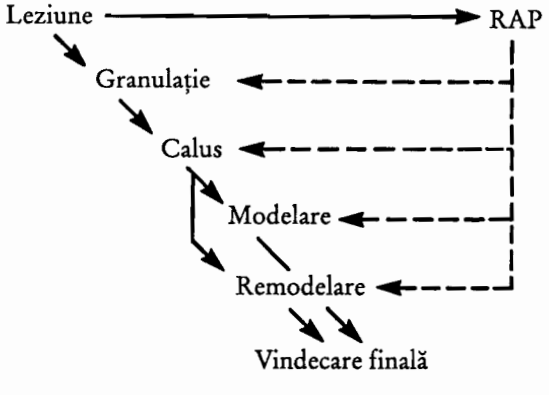


Fig. 8-29. Reprezentarea schematică a fenomenului de accelerare regională (RAP) din cadrul procesului de vindecare osoasă. (După *Frost HM: The biology of fracture healing. Clin Orthop Rel Res 248:288, 1989.*)

sebit de aspectul anterior leziunii. În linii mari, o fractură constă din ruptura sau fisurarea osului, cu sau fără deplasarea fragmentelor. Rezultatul acestui proces este pierderea suportului structural, cu instabilitate și deformare secundară a regiunii, în funcție de amploarea deplasării. Inflamația se manifestă prin: hematom, edem și durere. Această fază inflamatorie precoce este asociată cu o hipoxie tisulară relativă la nivelul focarului de fractură, hipoxie ce contribuie la transformarea celulelor osteoformatoare înconjurătoare și la migrarea celulelor sangvine la nivelul focarului de fractură. Aceste evenimente asigură prezența la nivelul focarului a trombocitelor, monocitelor, neutrofilelor, fibroblastelor, osteoblastelor și osteoclastelor necesare în procesul de vindecare a fracturii. În același timp, la nivelul fracturii apare o creștere extensivă a aportului sangvin, prin vasele de neoformație.

Pe parcursul câtorva săptămâni, aceste modificări conduc la formarea unui calus fibros, o punte fibrocartilaginoasă de țesut de granulație și cartilaj, care conferă fracturii o oarecare stabilitate. Printr-un proces care durează, într-o fractură necomplicată, între 6 și 8 săptămâni de la momentul producerii leziunii, calusul fibros este transformat în os prin osificare encondrală. În cadrul acestui proces, cartilajul calusului fibros se osifică pe măsură ce osteoblastele provenite de la nivelul periostului și din canalul medular de la periferia focarului de fractură încep producerea unui os nou. Odată cu finalizarea acestui proces, durerea scade în intensitate și apare sudarea fragmentelor. Pe parcursul următorilor ani calusul va suferi un proces de remodelare, structura sa modificându-se până ce se va apropia de cea a osului normal indemn (Fig. 8-29).

Procesul de reparare a fracturii este diferit în cazul imobilizării focarului prin fixare internă rigidă cu placă și șuruburi. Calusul fibros nu se formează atunci când capetele osoase sunt în contact direct iar la nivelul focarului nu există mișcări. Se produce în schimb o vindecare os-la-os la nivelul zonei lezate, fără osificare encondrală.

Eșecul procesului de reparare a fracturii conduce la întârzierea în consolidare sau la lipsa acesteia. Mai mulți factori locali și generali sunt asociați cu aceste complicații, întâlnite la aproximativ 5 % din fracturile oaselor lungi. Factorii locali ce par a avea cea mai mare importanță sunt: localizarea fracturii, asocierea leziunilor de părți moi, pierderile de substanță osoasă, reducerea incorectă a fragmentelor, imobilizarea incorectă, infecțiile, iradierea anterioară a regiunii, procesele tumorale maligne la nivelul focarului de fractură și aportul sangvin insuficient la nivelul focarului. Când se diagnostichează întârzierea sau lipsa consolidării, ori în cazul unei fracturi cu tendință cunoscută la una dintre aceste complicații tratamentul este modificat în vederea stimulării refacerii osoase. Aceste modificări implică tratarea unuia sau mai multora dintre factorii locali enumerați anterior, cum ar fi de exemplu folosirea lambourilor musculare pentru acoperirea unui focar de fractură deschisă de tibie cu pierderi importante de țesut osos sau folosirea grefelor osoase în fracturile cu pierdere de substanță.

Grefele osoase pot fi folosite în tratamentul pseudartrozelor sau pentru înlocuirea fragmentelor osoase lipsă. Vindecarea grefelor osoase implică multe din mecanismele descrise la vindecarea fracturilor, cu o serie de diferențe importante. Mecanismele principale de vindecare a grefelor osoase sunt osteogeneza și osteoconducerea. Osteogeneza este formarea de os nou de către celulele ce au supraviețuit la nivelul grefelor. Acest mecanism apare primar în grefele osoase vascularizate, cum ar fi transpoziția de peroneu, în care pedicului vascular al grefei este conservat sau este refăcut prin tehnici de microchirurgie. Osteoconducerea este procesul prin care vasele sangvine și celulele din țesutul înconjurător pătrund în grefa osoasă ce joacă rolul unui eșafod, la nivelul căruia osul este depus pe măsură ce osul devitalizat al grefei este resorbit. Denumit și „substituție prin infiltrare", acesta este mecanismul principal de vindecare al grefelor osoase corticospongioase, cum sunt cele din creasta iliacă.

Osteoinducerea este transformarea celulelor locale nediferențiate în celule osteoformatoare. Cu toate că acest mecanism poate fi implicat în vindecarea grefelor osoase, el constituie încă obiectul unor cercetări active legate de vindecarea fracturilor și de stomatologie. Cercetările în acest domeniu s-au extins odată cu descifrarea mecanismelor biochimice ale multor procese celulare descrise anterior și cu dorința de a controla aceste procese, în încercarea de a stimula vindecarea fracturilor cu tendință la întârzieri de consolidare sau pseudartroze și de a asigura un contur alveolar cât mai bun la pacienții care necesită proteze dentare.

Pe modelele experimentale au fost descoperite mai multe proteine ce influențează procesul de vindecare osoasă. Proteina morfogenetică osoasă (BMP), descrisă pentru prima dată de Urist, a fost prima studiată extensiv, descoperindu-se că induce transformarea celulelor conjunctive perivasculare în celule osteoformatoare. Cea mai mică subunitate activă a BMP este o proteină numită proteina osteogenetică-1 (OP-1). OP-1, membră a familiei de citokine TGF-β, accelerează procesul de vindecare osoasă atât la nivelul modelelor cu fracturi cât și la nivelul celor cu defecte craniene. Alte citokine, din familiile de factori de creștere PDGF și FGF, au, de asemenea, efecte asupra vindecării osoase. Ca și în alte domenii de cercetare a vindecării plăgilor, manipularea farmacologică a procesului de vindecare ar putea deveni o realitate în viitorul apropiat.

Cartilajul

Cartilajul articular, spre deosebire de osul înconjurător, are o tendință scăzută la vindecare. Leziunile superficiale ale cartilajului articular produc un răspuns inflamator minim, iar vindecarea este în totalitate dependentă de condrocitele de la nivelul cartilajului. Deoarece în cele mai multe cazuri condrocitele nu sunt capabile de a asigura proliferarea și sinteza proteoglicanilor și a colagenului în cantitățile necesare procesului de reparare, de obicei la nivelul suprafeței articulare rămâne un defect structural persistent. Dezvoltarea sau nu a artrozei posttraumatice depinde de capacitatea cartilajului articular rămas de a rezista stressului crescut de la nivelul articulației.

Leziunile profunde ale cartilajului articular, întinse până la nivelul osului subcondral, se vindecă printr-un proces inflamator exuberant. Sursa celulelor reparatorii este țesutul osos subcondral. Este format un fibrocartilaj intermediar, care în timp va forma cartilajul hialin. Pe aceste proprietăți se bazează abraziunea leziunilor severe ale cartilajului articular, urmată de mobilizarea pasivă a articulației pe parcursul procesului de vindecare.

Grefele cartilaginoase sunt folosite pe scară largă în chirurgia reconstructivă și cosmetică a nasului și a urechii. Aceste grefe își mențin forma, suferind o resorbție minimă în timp. Tăieturile de la nivelul cartilajului pot modifica echilibrul de forțe ce îi mențin forma, conducând la deformarea

acestuia. Acest lucru este important în cazul grefelor tăiate din cartilajele costale și folosite la nivelul piramidei nazale, care se pot îndoi tardiv postoperator, și este probabil mecanismul prin care deviația septului nazal se accentuează progresiv după lezarea traumatică a acestuia.

Plăgile cronice

Plăgile cronice rămân cea mai costisitoare problemă nerezolvată cu care se confruntă azi asistența medicală. Se estimează că 15% din cei aproximativ 14 milioane de diabetici din Statele Unite ale Americii dezvoltă ulcere cutanate, care conduc la un număr de circa 60000 de amputații anual. Costurile asistenței medicale pentru ulcerele piciorului și pentru amputații la diabetici au fost estimate la sume cuprinse între 10000 și 27000 de dolari per pacient. Costurile totale ale tratării piciorului diabetic, incluzând pierderile economice, se ridică astfel până la 20 de miliarde de dolari anual. În plus, în Statele Unite există între 175000 și 250000 de pacienți cu leziuni ale măduvei spinării, cu un număr de cazuri noi anual între 7000 și 10000 de pacienți. Aproximativ 60% din acești pacienți dezvoltă ulcere de decubit, iar costurile estimate pentru tratamentul medical și chirurgical și pentru îngrijirea acestor pacienți sunt cuprinse între 14000 și 25000 de dolari per pacient. Dacă la aceștia se adaugă și pacienții în vârstă îngrijiți la domiciliu pentru ulcere de decubit, costurile asistenței medicale pentru totalitatea ulcerelor de decubit devin enorme. De asemenea, foarte costisitoare este și îngrijirea pacienților cu ulcere de stază venoasă.

Diferențele dintre plăgile acute și cele cronice. Între plăgile acute și cele cronice există o serie de diferențe importante. O *plagă acută* apare de obicei la o persoană normală, sănătoasă, și este închisă per primam sau per secundam. Cele mai multe leziuni ale organelor sau ale țesuturilor în întregime pot fi considerate plăgi acute.

O *plagă cronică* nu se vindecă din cauza unor condiții patologice preexistente. De exemplu, ulcerele de decubit, ulcerele diabetice și ulcerele de stază venoasă sunt plăgi cronice. Aceste plăgi complexe nu se vor vindeca decât după tratarea afecțiunii de fond. Curios, multe din aceste plăgi se vindecă până la un punct, apoi procesul de vindecare stagnează. Factorii exacți care determină acest fenomen nu sunt cunoscuți. Cu o abordare clinică corespunzătoare, majoritatea problemelor ridicate de plăgile cronice pot fi rezolvate, ducând la vindecare, însă recidivele sunt frecvente.

Fiziopatologie

Fiziopatologia plăgilor cronice, cum sunt ulcerele piciorului la diabetici, ulcerele de decubit, ulcerele venoase de stază și ulcerele ischemice, este una complexă, însă toate aceste plăgi par a avea o caracteristică comună. Spre deosebire de plăgile acute, în general rezultatul unor leziuni tisulare având cauze externe și de scurtă durată, plăgile cronice sunt rezultatul leziunilor fizice și biochimice de lungă durată. Acestea prelungesc faza inflamatorie a vindecării plăgii, având ca rezultat leziuni tisulare extensive și vindecare defectuoasă. Defectele de vindecare a plăgilor, sub forma ulcerelor dermice cronice, reprezintă o problemă majoră de sănătate, ce afectează anual milioane de americani.

În timpul procesului normal de vindecare a plăgilor, leucocitele polimorfonucleare (PMN) răspund rapid la semnalele transmise de substanțele chemotactice, inclusiv de fragmentele de fibrinogen, fibrină, fragmentul C5a rezultat din degradarea complementului, peptidele formil-metionin

Fig. 8-30. Ulcer de stază venoasă în dreptul maleolei mediale.

eliberate de proteinele bacteriene, și de mediatorii solubili, ca factorul activator al trombocitelor (PAF) și PDGF. Ca răspuns la aceste semnale chemotactice, PMN se activează și migrează, prin endoteliul vascular, până la nivelul plăgii. PMN de la nivelul plăgii distrug și fagocitează atât bacteriile cât și țesuturile distruse sau necrozate. În acest scop, PMN eliberează un mare număr de enzime și de proteine cationice și exprimă pe suprafața membranei enzime care generează metaboliți pe bază de oxigen activ.

Pe parcursul vindecării normale a plăgilor, infiltratul polimorfonuclear nu durează mai mult de câteva zile. Cu toate acestea, persistența țesuturilor grav lezate sau necrozate, a ischemiei permanente sau intermitente ori a infecțiilor microbiene are ca efect un răspuns inflamator persistent și ex-

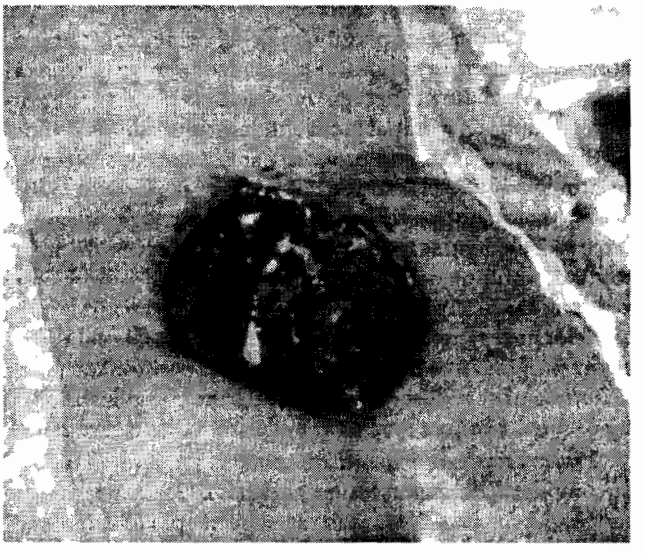


Fig. 8-31. Ulcer de decubit în regiunea sacrată.

cesiv din partea PMN. Compușii eliberați de PMN continuă degradarea matricei extracelulare (prin formarea de fragmente suplimentare cu funcție chemotactică pentru PMN) și împiedică sau îngreunează migrarea la nivelul leziunii a altor celule cu rol reparator. Nivelurile ridicate de proteaze active din majoritatea plăgilor cronice pot explica parțial rezultatele slabe obținute prin tratarea acestor plăgi cu peptide-factori de creștere.

Ulcerele venoase de stază. Ulcerele venoase de stază sunt rezultatul final al obstrucției venoase profunde sau al incompetenței valvulare. Creșterea secundară a presiunii venoase duce la dilatarea venelor și la creșterea permeabilității capilare, facilitând extravazarea lichidelor și a proteinelor cu greutate moleculară mare. Ulcerația poate surveni după mai multe semne clinice (edeme, durere în molet, vene superficiale dilatate, eritem) sau după o insuficiență venoasă cronică. Ulcerele apar de obicei superior sau în vecinătatea maleolei mediale și au tendința de a avea o suprafață mare și o formă neregulată (Fig. 8-30). Profunzimea ulcerației poate varia de la epidermă până la nivelul fasciei. De obicei ulcerele sunt circumscrise de o zonă de keratinocite hiperproliferative.

Caracteristica particulară a acestei afecțiuni este aspectul de „calote fibrilare" perivasculare. Abundența componentelor matricei extracelulare, cum sunt laminina, colagenul și fibronectina, sugerează o posibilă încercare de închidere a defectelor dintre celulele endoteliale. Inițial s-a crezut că aceste calote de fibrină acționează ca o barieră pentru transportul de oxigen, substanțe nutritive și factori de creștere. Formarea calotelor în jurul capilarelor este însă discontinuă și există o slabă corelație între extensia calotelor și aspectul clinic de lipodermatoscleroză, dimensiunea ulcerului sau determinările transcutanate ale saturației în oxigen în teritoriile adiacente ulcerului.

O altă ipoteză sugerează că hipertensiunea venoasă duce la deteriorarea celulelor epiteliale, iar aceasta are ca efect un răspuns inflamator intens și persistent din partea PMN. Acest concept este susținut de descoperirea, la nivelul exsudatelor din ulcerele de stază, a produșilor de degradare a fibronectinei și a nivelurilor ridicate de enzime proteolitice specifice PMN.

Ulcerele de decubit. Presiunea și forțele de forfecare exercitate la nivelul proeminențelor osoase joacă un rol cheie în procesul de apariție a ulcerelor de decubit (Fig. 8-31). Persoanele imobilizate prezintă un coeficient de risc ridicat, presiunea determinând moartea celulelor din țesuturile cel mai slab vascularizate. În cazul modelelor experimentale porcine, leziunile apar inițial la nivelul țesutului adipos și muscular profund, avansând progresiv spre suprafață. Necroza se întinde treptat, de la stratul adipos subcutanat până la epiderm. Analiza histologică a procesului de formare a ulcerelor la oameni evidențiază dilatarea capilarelor și a venulelor, însoțită de infiltrat perivascular. Ca și în cazul insuficienței venoase, permeabilitatea capilară crescută permite migrarea celulelor intravasculare în țesutul conjunctiv, unde eliberează enzime degradative și radicali liberi. Dacă procesul ulcerativ se întinde până la os, este posibilă apariția complicațiilor de tip osteitic. Evoluția spre ulcere Marjolin este o raritate.

Pacienții cu leziuni medulare sunt mai susceptibili la astfel de complicații decât persoanele sănătoase. Deși unele aspecte sunt încă neclare, s-a demonstrat că pacienții cu leziuni medulare prezintă un răspuns inflamator postlezional modificat inferior față de nivelul denervării. Acești pacienți au adesea niveluri scăzute de ascorbat, care pot afecta sinteza colagenului. Studiile pe animale au relevat o activitate colagenazică mărită în țesuturile denervate. În cazul pacienților cu spasticitate, forțele de forfecare pot fi chiar mai importante decât presiunea.

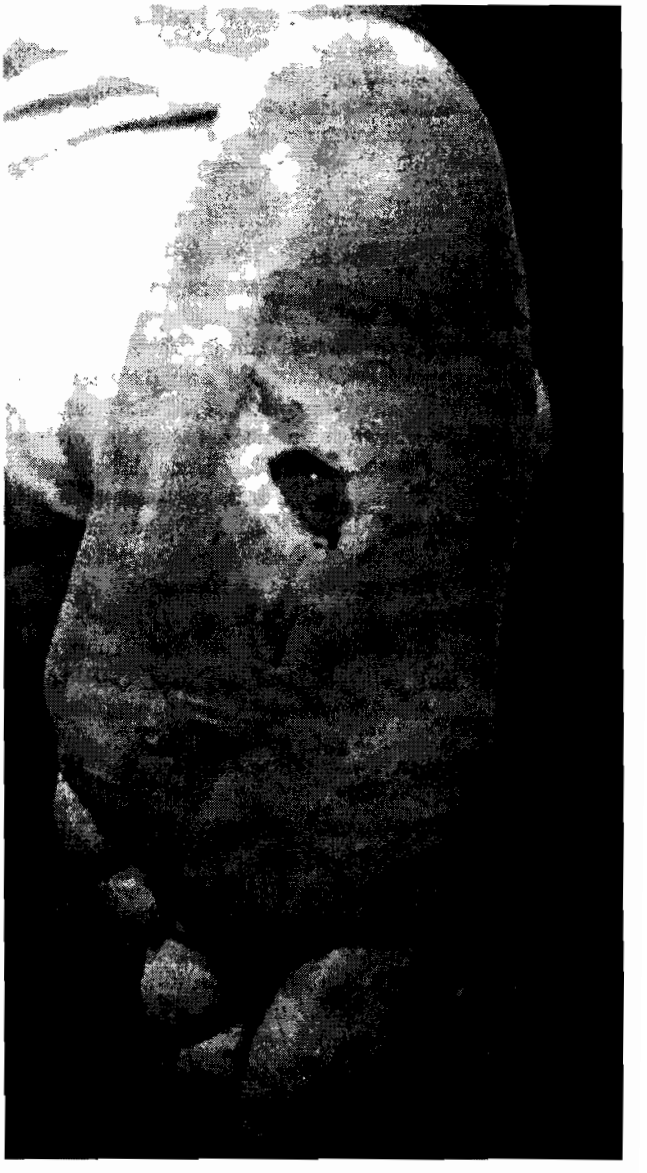


Fig. 8-32. Ulcer diabetic plantar.

Pacienții vârstnici, imobilizați la pat, prezintă și alți factori favorizanți. Incontinența de urină și materii fecale are ca rezultat macerația și distrugerea tegumentului. Un factor important este, de asemenea, nutriția defectuoasă.

În ambele grupuri îngrijirea corespunzătoare a plăgilor este esențială. Antibioticele nu se vor folosi în tratamentul acestor plăgi în lipsa toxicității sistemice. În cazul apariției febrei, cauza acesteia nu este de obicei la nivelul plăgii, excepție făcând plăgile purulente. De obicei originea febrei o constituie complicațiile pulmonare, renale sau abdominale. Dacă numărul de germeni de la nivelul plăgii este egal sau mai mare de 100.000/g de țesut iar pacientul nu este febril, se vor folosi antibiotice locale, cu scopul de a reduce contaminarea bacteriană înaintea închiderii plăgii sau de a facilita vindecarea spontană a acesteia. În unele cazuri,

îngrijirea corespunzătoare este suficientă pentru scăderea numărului de germeni de la nivelul plăgii, fără folosirea antibioticelor. Antibioticele administrate pe cale sistemică nu penetrează la nivelul ulcerului, neinfluențând numărul coloniilor bacteriene de la nivelul țesutului de granulație. Antibioterapia sistemică este adesea folosită abuziv la pacienții cu plăgi cronice; de cele mai multe ori rezultatul nu este decât modificarea florei bacteriene a pacientului, cu creșterea susceptibilității la infecții cu germeni rezistenți.

Comisia Națională de Recomandare asupra Ulcerelor de Decubit din Statelor Unite ale Americii a alcătuit un sistem de stadializare (derivat din alte sisteme) pentru clasificarea ulcerelor de decubit:

Stadiul I. Eritem persistent la nivelul tegumentului intact, leziune premergătoare ulcerației cutanate.

Stadiul II. Leziune tegumentară superficială, implicând epidermul și/sau dermul. Aspectul clinic este acela de abraziune, veziculă sau crater superficial.

Stadiul III. Leziune tegumentară profundă, implicând distrugerea sau necroza țesuturilor subcutanate, cu posibilă extensie la nivelul fasciei, dar fără a o depăși. Aspectul clinic este de crater profund, cu sau fără afectarea țesuturilor înconjurătoare.

Stadiul IV. Leziune tegumentară profundă și extensivă, cu necroze tisulare sau distrugeri musculare, osoase sau ale altor structuri (de exemplu tendoane, capsule articulare etc.).

Această clasificare trebuie folosită cu prudență, pentru a se evita erorile de diagnostic.

Ulcerele diabetice. Ulcerele cronice ale pacienților diabetici sunt localizate de obicei la nivelul picioarelor (Fig. 8-32). Presiunile și traumatismele tisulare pot fi considerate factori de risc, dar cel mai important element în apariția afecțiunii este neuropatia secundară bolii de bază. Absența sensibilității are ca rezultat creșterea stresului mecanic la nivelul capetelor metatarsienelor, al călcâiului și al calozităților plantare. Acestea determină apariția ischemiei, intermitente sau persistente, urmată de ulcerare. În plus, neuropatia severă are ca efect descoperirea tardivă a leziunilor cutanate, a leziunilor determinate de încălțămintea nepotrivită sau de corpii străini din încălțăminte.

Există și alți factori care pot fi implicați în etiologia ulcerelor diabetice. Pe lângă neuropatie, diabeticii sunt predispuși la angiopatie; capilarele diabeticilor sunt mai subțiri și mai permeabile iar numărul total al acestora este mai mic. Chemotaxia granulocitelor și funcția fagocitară sunt afectate la pacienții diabetici. Plăgile diabetice sunt caracterizate prin niveluri scăzute ale componentelor matricei extracelulare. Colagenul diabeticilor suferă o glicozilare nonenzimatică ce afectează funcția de filtrare a membranelor bazale, determinând astfel majoritatea caracteristicilor anatomopatologice ale bolii. Printre acestea se numără reducerea permeabilității vasculare, alterarea funcției cristalinului, complicații renale secundare filtrării glomerulare anormale. Rezistența mecanică a plăgilor diabetice este, de asemenea, redusă.

Mecanismele implicate în vindecarea ulcerelor cronice. În unele cazuri principalul mecanism biologic de vindecare a ulcerelor cronice este contracția, care reduce suprafața plăgii. Pentru vindecarea ulcerelor cronice de obicei este necesară o contribuție minimă a epitelizării iar rezultatele sunt adesea acceptabile din punct de vedere cosmetic și funcțional. Ulcerele de decubit și cele diabetice se vindecă în principal prin contracție, dar există și excepții. De exemplu, ulcerele venoase de stază nu se vindecă prin contracție, ci în principal prin epitelizare. Dacă se tatuează periferia ulcerului, tatuajul își va păstra poziția după vindecare. Se pare că formarea neodermului este indusă de celulele epiteliale care acoperă suprafața plăgii. Ipoteza este susținută de observația că celulele epiteliale de cultură, aplicate pe suprafața plăgilor granulare, induc formarea unui nou derm.

Îngrijirea plăgilor cronice. Cele mai multe plăgi cronice, indiferent de etiologia acestora, se vor vindeca *per secundam* doar dacă sunt corectați factorii mecanici și biochimici determinanți. De exemplu, pentru vindecarea ulcerelor venoase de stază se folosesc ciorapi compresivi, care scad hipertensiunea venoasă. Dimpotrivă, presiunea trebuie eliminată de la nivelul punctelor de sprijin. În acest scop au fost concepute paturi speciale și alte dispozitive pentru diminuarea presiunii. Glicemia trebuie ținută sub control pentru asigurarea vindecării ulcerelor diabetice. Contaminarea bacteriană trebuie redusă sub 100.000/g de țesut iar carențele nutriționale trebuie corectate.

Tratamentul eficient al ulcerelor cronice depinde de corecta evaluare a factorilor ce contribuie la etiopatologia ulcerului (Tabelul 8-8). Pacienții imunocompromiși, de exemplu, pot necesita antibioterapie pe cale locală sau generală pentru prevenirea sau tratarea infecțiilor și a sepsisului. Carențele nutriționale trebuie corectate. Pentru asigurarea energiei și a substratului biologic necesare în procesele reparative, este nevoie de un aport adecvat de proteine, lipide, glucide și vitamine. Albumina este un indicator important al malnutriției; în cazul unui aport proteic inadecvat, aceasta este sacrificată pentru sinteza aminoacizilor esențiali. Deoarece perioada de înjumătățire a albuminei este de 20 de zile, un nivel scăzut al acesteia indică o malnutriție cronică; deficiențele sporadice în aportul proteic nu au ca rezultat o scădere a nivelului albuminei.

Perfuzia tisulară și oxigenarea celulară consecutivă sunt factori importanți pentru vindecarea plăgilor cronice. Oxigenul este necesar pentru producerea radicalilor liberi cu acțiune bactericidă și pentru sinteza colagenului. Distrugerea bacteriilor prin metabolizare oxidativă mediată de neutrofile este semnificativ redusă în țesuturile hipoxice. Perfuzia tisulară scăzută poate avea ca efect agravarea infecțiilor și vindecarea defectuoasă. Cu excepția osteoradionecrozei, nu există dovezi că oxigenul hiperbar ar stimula vindecarea în cazul celor mai multe plăgi cronice. Această metodă de tratament este foarte costisitoare și, deși folosită de mai multe decenii, eficacitatea sa nu a fost demonstrată. Acesta este un exemplu semnificativ de tratament, avantajos pentru pro-

Tabelul 8-8

Factorii ce influențează vindecarea plăgilor cronice

Presiunea	Fumatul
Ischemia	Neoplaziile
Vârsta	Iradierea
Starea de nutriție	Afecțiunile maligne la distanță
Perfuzia tisulară	Chemoterapia
Tulburările metabolice (diabetul)	Tulburările genetice ale vindecării
Infecțiile	Tratamentul cu steroizi glucocorticoizi

ducător și pentru terapeut, promovat de serviciile de marketing fără un suport real. Se speră că finanțatorii serviciilor de sănătate vor refuza plata acestor tratamente costisitoare în absența unor dovezi ale eficacității lor.

Printre alți factori ce influențează vindecarea pot fi menționate: vârsta, afecțiunile metabolice (uremia, icterul, diabetul), agenții farmacologici ce interferează cu procesele reparatorii (steroizii glucocorticoizi), neoplaziile, infecțiile. Localizarea și gravitatea ulcerului pot avea, de asemenea, un rol în alegerea metodei terapeutice. Ulcerele de decubit și cele diabetice de dimensiuni mici pot fi tratate prin îngrijire locală și înlăturarea presiunii de la nivelul plăgii. Defectele mai întinse pot necesita pentru închidere utilizarea lambourilor cutanate. Tratamentul ulcerelor de stază venoasă implică eliminarea presiunii venoase prin folosirea ciorapilor compresivi și prin poziția proclivă a membrului. Pentru închiderea ulcerelor de dimensiuni mari sunt necesare grefele și uneori lambourile cutanate.

Toaleta mecanică are un rol limitat în tratamentul plăgilor cronice. Obiectivul acestei manevre nu este sterilizarea, ci reducerea gradului de contaminare bacteriană, îndepărtarea corpilor străini și a țesuturilor necrozate, scăderea nivelului enzimelor de autoliză de la nivelul plăgii. Debridarea țesuturilor distruse sau necrozate accelerează adesea vindecarea. Metoda cea mai rapidă, ieftină și eficientă este debridarea chirurgicală precoce. Studii recente au demonstrat că excizia totală a ulcerelor diabetice accelerează procesul de vindecare. Trebuie evitată folosirea dezinfectantelor sau a spray-urilor presurizate. Dezinfectantele ca Iodoseptul, acidul acetic, apa oxigenată sau soluția Dakin (hipocloritul de sodiu) pot distruge atât microorganismele cât și țesuturile sănătoase. În unele cazuri se poate recurge la irigarea plăgii cu ser fiziologic.

Spray-urile presurizate prezintă riscul de migrare a microorganismelor în zonele profunde ale plăgii, motiv pentru care ar trebui eliminate din protocolul terapeutic al plăgilor cronice. Presiunea de irigație nu trebuie să depășească 1,2 Kg/cm^2. Pentru debridarea țesuturilor devitalizate de pe suprafețe întinse au fost recomandate băile zilnice. O grijă deosebită trebuie acordată în aceste cazuri sterilizării materialelor folosite, pentru evitarea contaminării încrucișate. Ținând cont de eficacitatea sa, de riscurile pe care le implică, și de costuri, această metode de tratament va deveni în scurt timp de interes istoric.

PANSAREA PLĂGILOR

Metodele de pansare a plăgilor acute și cronice s-au schimbat dramatic în ultimii 10 ani. În urma progreselor din domeniul tehnologiei materialelor, piața a fost inundată de produse noi. Acestea trebuie selectate în funcție de tipul și caracteristicile plăgii.

Plăgile acute închise *per primam* necesită un pansament steril uscat pentru câteva zile. Acesta protejează față de invazia bacteriană și absoarbe secrețiile de la nivelul plăgii. Pansamentul are, de asemenea, un rol psihologic asupra pacientului, menținând plaga ascunsă vederii. Acest pansament poate fi suprimat după ce epitelizarea este completă.

Plăgile superficiale – de exemplu locul de recoltare a grefelor cutanate, escoriațiile, arsurile de gradul I și II – necesită aplicarea unor pansamente semiocluzive. Acestea asigură umiditatea necesară pentru stimularea reepitelizării plăgilor superficiale. Prin aplicarea precoce a pansamentului semiocluziv la nivelul unei plăgi superficiale se evită formarea crustelor uscate. Formarea crustelor poate altera dermul subiacent iar îndepărtarea acestora poate fi dureroasă, poate provoca sângerare sau poate deteriora epiteliul nou-format, accentuând deformarea cicatricei definitive. Este posibil ca pansamentele semiocluzive să nu poată absorbi întreaga cantitate de exsudat produsă în faza inițială a vindecării. Fluidele în exces pot provoca în aceste cazuri macerația tegumentelor din jurul plăgii, impunând schimbarea frecventă a pansamentelor. Această problemă poate fi rezolvată prin combinarea unui material absorbant, cum este alginatul, cu peliculele poliuretanice sau hidrocoloizi.

Clasificarea, compoziția, indicațiile și modul de acțiune al diverselor preparate sunt prezentate pe scurt în Tabelul 8-9. Pansamentele ocluzive sau semiocluzive pot exacerba infecțiile dacă sunt aplicate pe plăgi cu contaminare bacteriană mai mare de 100.000/g de țesut. Acest risc poate fi redus prin aplicarea inițială a antibioticelor topice sau prin antibioterapie sistemică. În plus, unele hidrogeluri pot fi folosite împreună cu creme antibiotice. Hidrogelurile accelerează penetrarea antibioticelor în țesuturile de granulație.

Pansamentele pot fi folosite pentru debridarea plăgilor. În cazul plăgilor uscate este important ca procesul să fie unul lent, în special când tendoanele sunt expuse în plagă. Acest lucru poate fi realizat prin folosirea hidrogelurilor, care au permeabilitate scăzută, conservând cea mai mare parte a umidității la nivelul plăgii. În cazul escarelor, hidrocoloizii sunt de preferat hidrogelurilor. Acest tip de debridare apare printr-un proces de autoliză. Hidrocoloizii mențin umiditatea plăgii, creând un mediu umed ce înmoaie țesuturile, determinând digestia proteolitică a escarei. Cu toate acestea, în majoritatea cazurilor cel mai eficace tratament este debridarea chirurgicală a escarei.

Plăgile cu exsudat abundent necesită folosirea produselor cu capacitate mare de absorbție. În cazul unei absorbții inadecvate a secrețiilor din plagă este posibilă apariția macerației țesuturilor adiacente plăgii. Această complicație poate fi prevenită prin protejarea țesuturilor din jurul plăgii. Folosirea hidrocoloizilor a fost grevată de îngrijorarea că pectinele rămase la nivelul plăgii ar putea conduce la formarea granuloamelor. Există însă și hidrocoloizi care nu conțin pectine, dar au capacitatea de a absorbi secrețiile de la nivelul plăgii. Până în prezent nu există date care să ateste o mai mare eficiență a unor preparate decât a altora. Cu toate acestea, selectarea preparatelor se bazează pe cost, eficacitate și ușurința utilizării acestora. Este probabil ca în următorii zece ani să fie dezvoltate produse cu proprietăți de „absorbție selectivă", capabile să îndepărteze doar acei factori ce împiedică vindecarea plăgilor cronice sau să prevină hipertrofia cicatricilor plăgilor închise primar. Cele mai multe concepte „noi" în acest domeniu se sprijină mai degrabă pe strategii de marketing decât pe date științifice obiective.

ÎNCHIDEREA MECANICĂ A PLĂGILOR

Materialele folosite pentru închiderea plăgilor sunt mult mai puțin importante decât tehnica chirurgicală utilizată. În mare, materialele de sutură pot fi clasificate în resorbabile și neresorbabile. Materialele de sutură resorbabile pot fi sintetice, ca acidul poliglicolic, sau biologice, cum sunt firele de catgut simplu sau cromat. Clasic, firele resorbabile se fo-

Tabelul 8-9
Pansarea plăgilor

Clasificare	*Compoziție*	*Indicații*	*Acțiune*	*Exemple*
Pelicule	Semiocluzive (semi-permeabile). Poliuretan sau copolimeri	Plăgi acute sau cronice, superficiale sau profunde cu exsudat minim. Plăgi închise primar, nedrenate	Mimează caracteristicile tegumentului. Permeabile pentru vaporii de apă. Impermeabile pentru apă sau bacterii. Pansamente retentive pentru geluri. Asigură mediul umed necesar epitelizării.	Op-site, Bioclusive, Tegaderm, Blisterfilm
Hidrocoloizi	Conțin particule (quar, karaya, gelatic, carboximetilceluloză) în suspensie într-o masă adezivă (de obicei poliizobutilena).	Plăgi acute sau cronice, superficiale sau profunde; ulcere de decubit, stadiile I-IV..	Absorb lichidele. Debridează țesuturile moi necrozate prin autoliză. Protejează plăgile. Bună adezivitate, fără a adera la suprafața plăgii. Stimulează granulația şi reepitelizarea. Protejează plăgile de traumatisme.	Duoderm, Restore, Intrasite, Ultec, J & J ulcer dressing
Hidrogeluri	Conțin 80-90% apă. Polimeri intricați (polietilenoxid, polivinilpirolidon sau acrilamidă).	Plăgi acute sau cronice, superficiale sau profunde cu exsudat minim; ulcere de decubit, stadiile I-IV.	Creează un mediu umed. De obicei necesită pansamente secundare. Capacitate scăzută de absorbție. Debridare minimă. Atenuează durerea. Nu aderă la plagă.	Vigilon, Elastogel, Intrasite Gel, Span Gel, Carrington Gel
Hidroactive	Fără pectine. Absorbția înaltă şi selectivă este asigurată de o matrice poliuretanică. Matricea combină proprietățile unei spume şi ale unui gel.	Plăgi cronice sau acute, superficiale sau profunde; ulcere de decubit, stadiile I-IV.	Absorbție selectivă; păstrează factorii de creştere (PDGF) şi alte peptide la nivelul plăgii, absorbind excesul de umiditate. Stimulează granulația autolitică şi grăbeşte reepitelizarea.	Cutinova Hydro, Cutinova Foam, Cutinova Cavity, Cutinova Thin
Spume	Hidrofile sau hidrofobe. Neocluzive. De obicei poliuretan sau pelicule gelatinoase. Foarte absorbante.	Plăgi superficiale sau profunde, acute sau cronice, puternic secretante.	Debridant. Capacitate mare de absorbție. Permeabile pentru vaporii de apă.	Lyofoam, Allevyn, Polymem
Impregnate	Meşe fine de tifon impregnate cu compuşi hidratanți, bacteriostatici sau bactericizi. Neaderente.	Plăgi superficiale acute sau cronice cu exsudat minim sau moderat.	Nu aderă la plagă. Stimulează reepitelizarea. Necesită pansamente secundare.	Aquaphor-gauze, Adaptic, Biobrane
Pulberi şi paste absorbante	Formate din amidon, copolimeri sau particule hidrofile, coloidale. Pot absorbi până la de 100 de ori greutatea lor.	Plăgi profunde cronice cu exsudat important.	Capacitate mare de absorbție. Debridează materialul necrotic şi fibros de la nivelul plăgii.	Bard absorbtive dressing, Duoderm granules
Alginat de calciu	Fibre nețesute de alginat de sodiu, un polizaharid cu structură asemănătoare celulozei.	Plăgi superficiale sau profunde, cu exsudat important.	Capacitate mare de absorbție. Materialul se transformă în gel, facilitând vindecarea umedă. Necesită pansamente secundare.	Sorbsan, Kaltostat, Carra-Sorb

losesc în profunzime şi, pe termen lung, nu favorizează grefarea infecțiilor. Firele neresorbabile se folosesc la piele deoarece sunt mai puțin reactive, facilitând obținerea unei cicatrici cu proprietăți estetice mai bune. Această dogmă are prea puține legături cu procesul de vindecare a plăgilor. Deşi este adevărat că firele de catgut sunt mai reactive decât cele de acid poliglicolic, la rândul lor mai reactive decât cele de nylon, nu a fost dovedită influența reactivității tisulare la anumite materiale de sutură asupra procesului de vindecare. Firele neresorbabile pot fi folosite pentru țesutul subcutanat, fascii, sau pentru suturi parenchimatoase. Prin contrast, firele resorbabile sunt folosite adesea la piele în cazul copiilor; la aceştia, firele de catgut simplu 6-0 aplicate la piele nu necesită extragere, reducându-se astfel traumatizarea psihică a pacienților. În mod similar firele resorbabile sunt folosite în mod uzual la închiderea plăgilor mâinii, chiar şi la pacienții adulți.

Ideea că firele neresorbabile sunt mai indicate la nivelul fasciilor decât cele lent-resorbabile este parțial adevărată, deoarece tensiunile conduc la remodelarea graduală a țesutului conjunctiv din jurul suturii. Dacă rezistența mecanică a fasciei nu este complet refăcută în urma procesului de vindecare, materialul de sutură nu va influența rezultatul final.

Cea mai importantă observație este aceea că firele de sutură multifilament favorizează apariția infecțiilor mai mult decât cele monofilament, fiind posibilă încarcerarea bacteriilor între filamentele firului de sutură, unde acestea nu pot fi distruse de răspunsul normal al gazdei, conducând la propagarea lor şi la apariția infecțiilor. Din acest motiv, la închiderea plăgilor contaminate nu se vor folosi fire de sutură multifilament.

Câteva materiale de sutură merită o atenție specială. Firele neresorbabile de polipropilenă sunt extrem de netede, fiind materialul de ales pentru suturile intradermice. Firele dermice resorbabile din acid poliglicolic (PDS) sunt cele mai bune

pentru zonele în care este necesară o rezistență mecanică pe termen lung. Cu toate că firele metalice sunt încă utilizate, nu este recomandată folosirea lor în sala de operație, deoarece acestea perforează frecvent mănușile, crescând riscurile de infecție a chirurgului cu agenți patogeni ca virusurile hepatice sau HIV.

Clipurile. Deși clipurile au revoluționat repararea organelor parenchimatoase și anastomozele diferitelor organe cavitare, folosirea lor la piele trebuie limitată. Corect alese și aplicate, clipurile asigură o afrontare excelentă a marginilor plăgii. Ele trebuie suprimate după câteva zile pentru a se evita apariția cicatricilor inestetice.

Benzile adezive. Benzile adezive pot fi folosite în unele cazuri speciale. De exemplu, după suturarea dermului marginile plăgii pot fi fixate cu benzi adezive, după afrontarea acestora. De asemenea, benzile adezive pot fi folosite după suprimarea precoce a firelor de sutură. Curate și ușor de utilizat, benzile adezive pot fi folosite la închiderea lacerațiilor tegumentare mici, fără a fi nevoie de anestezie locală.

VINDECAREA PLĂGILOR LA FĂT

În ultimii 10 ani s-a înregistrat o creștere logaritmică a interesului pentru chirurgia la făt și pentru vindecarea plăgilor fetale. Cercetările fundamentale efectuate pe animale au condus la repararea leziunilor cu potențial letal fără creșterea mortalității materne, însă supraviețuirea pe termen lung a pacienților este încă redusă. Chirurgia fetală este pe cale să devină o procedură de rutină în decadele următoare și se așteaptă o creștere a duratei de supraviețuire. Pentru a fi efectuată în condiții optime, este esențială înțelegerea mecanismelor ce stau la baza vindecării plăgilor la făt. Un motiv și mai important pentru studierea plăgilor fetale este descoperirea mecanismelor care fac ca acest proces să fie atât de diferit față de cel al adulților. Înțelegerea modului de vindecare al plăgilor fetale ar putea duce la îmbunătățirea metodelor de tratament al complicațiilor vindecării plăgilor la adulți.

Repararea plăgilor la făt este caracterizată printr-un răspuns inflamator semnificativ mai redus. Studiile efectuate au arătat că trombocitele fetale au proprietăți de agregare diferite de cele adulte și că secretă o cantitate redusă de citokine. Cu toate acestea, răspunsul inflamator poate fi declanșat prin adăugarea de bacterii vii sau moarte, prin înlăturarea acidului hialuronic din matricea extracelulară ori cu ajutorul diferitelor citokine, incluzând TGF-β și PDGF. La nivelul plăgii, principala componentă a matricei nu este colagenul, ci glicozaminoglican, acidul hialuronic.

Plăgile cutanate închise primar la șoarecii în al treilea trimestru de gestație nu pot fi detectate la examinările histologice de rutină sau prin microscopie electronică. Nu există anomalii arhitecturale la nivelul matricei extracelulare de la nivelul plăgii. Sinteza colagenului, măsurată zilnic după producerea plăgii, este semnificativ mărită la nivelul plăgilor fetale decât la nivelul tegumentului fetal normal. În plus, se observă o rezistență mecanică deosebită a plăgii după o perioadă de numai 5 zile, în contrast evident cu plăgile subiecților adulți, a căror rezistență mecanică este foarte scăzută după aceeași perioadă de timp. Aceste date indică un turnover foarte rapid și o rată crescută a remodelării și reorganizării colagenului pe perioada vindecării plăgilor fetale.

Plăgile deschise la șoarecii în al treilea trimestru de gestație nu suferă un proces de contracție, în contrast cu cele de la oile în al doilea trimestru de gestație, care se contractă. La nivelul plăgilor non-contractile de la șoareci nu s-a evidențiat prezența miofibroblastelor. Cu toate acestea, dacă se adaugă TGF-β la nivelul plăgii deschise fetale, aceasta nu mai expansionează ca în cazul plăgii netratate. Dacă se izolează plaga deschisă de lichidul amniotic înconjurător cu un patch de silicon, aceasta se vindecă prin migrarea celulelor epiteliale. Este evident că lichidul amniotic poate inhiba contracția plăgilor fetale, dar mecanismele prin care se realizează acest lucru rămân neclare. Matricea extracelulară de la nivelul plăgilor deschise fetale conține în principal acid hialuronic iar acest lucru poate fi un factor important în procesul de contracție al plăgilor adulte și fetale. Se speră că multe din procesele patologice de vindecare a plăgilor la adulți vor putea fi tratate în viitor prin metode terapeutice noi, bazate pe răspunsul optimal observat la plăgile fetale.

Mulţumiri

Autorii doresc să mulțumească d-lui Dr. Cary Kent pentru contribuția acestuia la secțiunea referitoare la defectele genetice ale metabolismului țesutului conjunctiv, d-lui Dr. Benedict C. Nyomeh pentru culegerea informațiilor cuprinse în Tabelul 8-1, „Citokinele care influențează vindecarea plăgilor" și d-lui Dr. Stephen J. Leibovic pentru comentariile sale referitoare la vindecarea tendoanelor. Anumite informații prezente în acest capitol sunt rezultatul studiilor finanțate de National Institutes of Health prin proiectele GM-20298 și GM-47566.

Bibliografie

Considerații generale

Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ (eds): *Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects*. Philadelphia, WB Saunders, 1992.

Gerstein AD, Philips TJ, et al: Wound healing and aging. *Dermatol Clin* 11:749, 1993.

Gilmore MA: Phases of wound healing. *Dimens Oncol Nurs* 5:32, 1991.

Kang AH, Nimmi ME (eds): *Collagen*, vol 5, *Pathobiochemistry*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1992.

Kirsner RS, Eaglstein WH: The wound healing process. *Dermatol Clin* 11:629, 1993.

Lazarus GS, Cooper DM, et al: Definitions and guidelines for assessment of wound and evaluation of healing. *Arch Dermatol* 130:489, 1994.

Lau HC, Granick MS, et al: Wound care in the elderly patient. *Surg Clin North Am* 74:441, 1994.

Lawrence WT, Banes AJ: Plastic surgery research. *Clin Plast Surg* 23:173, 1996.

Ondrick K, Samojla BG: Angiogenesis. *Clin Podiatr Med Surg* 9:185, 1992.

Phillips C, Wenstrup RJ: Biosynthetic and genetic disorders of collagen, în Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ (eds): *Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects*. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 152-176.

Reiber GE, Boyko EJ, et al: Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes. *Diabetes Am* 18:409, 1995.

Reiter D: Methods and materials for wound management. *Otolaryngol Head Neck Surg* 110:550, 1994.

Sahl WJ Jr, Clever H: Cutaneous scars: Part I. *Int J Dermatol* 33(10):681, 1994.

Sahl WJ Jr, Clever H: Cutaneous scars: Part II. *Int J Dermatol* 33(11):763, 1994.

Skover GR: Cellular and biochemical dynamics of wound repair. Wound environment in collagen regeneration. *Clin Podiatr Med Surg* 8:723, 1991.

Springfield DS: Surgical wound healing. *Cancer Treat Res* 67:81, 1993.

US Department of Health and Human Services: *Treatment of Pressure Ulcers*, Clinical Practice Guidelines No 15, AHCPR Publication No 95-0652, Rockville, MD, 1994.

Material video: The Principles of Wound Healing, Secondary Wound Closure, Partial Thickness Healing și Treatment of Primary Healing Wounds. Aceste patru filme sunt disponibile la Wound Healing Center, Box 117, Richmond, VA 23298-0117.

Waldorf H, Fewkes J: Wound healing. *Adv Dermatol* 10:77.

Metabolismul colagenului

Agren MS: Gelatinase activity during wound healing. *Br J Dermatol* 131:634, 1994.

Agren MS, Taplin CJ, et al: Collagenase in wound healing: Effect of wound age and type. *J Invest Dermatol* 99:709, 1992.

Haukipuro K, Melkko J, et al: Connective tissue response to major surgery and postoperative infection. *Eur J Clin Invest* 22:333, 1992.

Jeffrey JJ: Collagen degradation, în Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ (eds): *Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects*. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 177-194.

Miller EJ, Gay S: Collagen structure and function, în Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ (eds): *Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects*. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 130-151.

Prockop DJ, Kivirikko KI: Collagens: Molecular biology, diseases, and potentials for therapy. *Annu Rev Biochem* 64:403, 1995.

Citokinele și vindecarea plăgilor

Glaser BM, Michels RG, et al: Transforming growth factor-β_2 for the treatment of full-thickness macular holes: A prospective randomized study.*Ophtalmology* 99:1162, 1992.

Herndon DN, Nguyen TT, et al: Growth factors: Local and systemic. *Arch Surg* 128:1227, 1993.

Hom DB: Growth factors in wound healing. *Otolaryngol Clin North Am* 28:933, 1995.

Kingsnorth AN, Slavin J: Peptide growth factors and wound healing. *Br J Surg* 78:1286, 1991.

LeRoy EC, Trojanowska MI, et al: Cytokines and human fibrosis. *Dur Cytokine Netw* 1:215, 1990.

Morgan CJ, Pledger WJ: Fibroblast proliferation, în Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ (eds): *Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects*. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 63-76.

Nathan C, Sporn M: Cytokines in context. *J Cell Biol* 113:981, 1991.

Roberts AB: Transforming growth factor-β: Activity and efficacy in animal models of wound healing. *Wound Rep Reg* 3:408, 1995.

Robson MC, Phillips LG, et al: Platelet-derived growth factor BB for the treatment of chronic pressure ulcers. *Lancet* 339:23, 1992.

Rudkin GH, Miller TA: Growth factors in surgery. *Plast Reconstr Surg* 97:469, 1996.

Schmid C: Insulin-like growth factors. *Cell Biol Int* 19:445, 1995.

Shah M, Foreman DM, et al: Control of scaring in adult wounds by neutralising antibodies to transforming growth factor beta (TGF-β). *Lancet* 339:213, 1992.

Proteoglicanii glicoconjugați

Betz P, Nerlich A, et al: Time-dependent pericellular expression of collagen type IV, laminin, and heparan sulfate proteoglycan in myofibroblasts, *Int J Legal Med* 105:169, 1992.

Jerdan JA, Michels RG, et al: Extracellular matrix of newly forming vessels: An immunohistochemical study. *Microvasc Res* 42:255, 1991.

Oksala O, Salo T, et al: Expression of proteoglycans and hyaluronan during wound healing. *J Histochem Cytochem* 43:125, 1995.

Richardson M, Hatton MW: Transient morphological and biochemical alterations of arterial proteoglycan during early wound healing. *Exp Mol Pathol* 58:77, 1993.

Weitzhandler M, Bernfield MR: Proteoglycan glycoconjugates, în Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ (eds): *Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects*. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 195-208.

Yeo TK, Brown L, et al: Alterations in proteoglycan synthesis common to healing wounds and tumors. *Am J Pathol* 138:1437, 1991.

Contracția plăgii

Bernstein EF, Harisiadis L, et al: Healing impairment of open wounds by skin irradiation. *J Dermatol Surg Oncol* 20:757, 1994.

Coleman DJ, Sharpe DT, et al: The role of the contractile fibroblast in the capsules around tissue expanders and implants. *Br J Plast Surg* 46:547, 1993.

Conrad PA, Giuliano KA, et al: Relative distribution of actin, myosin I, and myosin II during the wound healing response of fibroblasts. *J Cell Biol* 120:1381, 1993.

Desmouliere A: Factors influencing myofibroblast differentiation during wound healing and fibrosis. *Cell Biol Int* 19:471, 1995.

De Vries HJ, Zeegelaar JE, et al: Reduced wound contraction and scar formation in punch biopsy wounds: Native collagen dermal substitutes: A clinical study. *Br J Dermatol* 132:690, 1995.

Estes JM, Vande Berg JS, et al: Phenotypic and functional features of myofibroblasts in sheep fetal wounds. *Differentiation* 56:173, 1994.

Germain L, Jean A, et al: Human wound healing fibroblasts have greater contractile properties than dermal fibroblasts. *J Surg Res* 57:268, 1994.

Grinnell F: Fibroblasts, myofibroblasts, and wound contraction. *J Cell Biol* 124:401, 1994.

Gross J, Farinelli W, et al: On the mechanism of skin wound „contraction": A granulation tissue „knockout" with a normal phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92:5982, 1995.

Guidry C: Extracellular matrix contraction by fibroblasts: Peptide promoters and second messengers. *Cancer Metastasis Rev* 11:45, 1992.

Karr BP, Bubak PJ, et al: Platelet-derived growth factor and wound contraction in the rat. *J Surg Res* 59:739, 1995.

Rudolph R, Vande Berg J: Wound contraction and scar contracture, în Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ (eds): *Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects*. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 96-114.

Schmitt-Graff A, Desmouliere A, et al: Heterogeneity of myofibroblast phenotypic features: An example of fibroblastic cell plasticity. *Virchows Arch* 425:3, 1994.

Tranquillo RT, Murray JD: Mechanistic model of wound contraction. *J Surg Res* 55:233, 1993.

Epitelizarea

Bhora FY, Dunkin BJ, et al: Effect of growth factors on cell proliferation and epithelization in human skin. *J Surg Res* 59:236, 1995.

Clark RA: Basics of cutaneous wound repair. *J Dermatol Surg Oncol* 19:693, 1993.

Cohen IK, Crossland MC, et al: Topical application of epidermal growth factor onto partial-thickness wounds in human volunteers does not enhance re-epithelization. *Plast Reconstr Surg* 96:251, 1995.

Gailit J, Welch MP, et al: TGF-beta 1 stimulates expression of keratinocyte integrins during re-epithelization of cutaneous wounds. *J Invest Dermatol* 103:221, 1994.

Haapasalmi K, Zhang K, et al: Keratinocytes in human wounds express alpha v beta 6 integrin. *J Invest Dermatol* 106:42, 1996.

Hendrick DA, Meyers A: Wound healing after laser surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 28:969, 1995.

Paladini RD, Takahashi K, et al: Onset of re-epithelization after skin injury correlates with a reorganization of keratin filaments in wound edge keratinocytes: Defining a potential role for keratin. *J Cell Biol* 132:381, 1996.

Poh-Fitzpatrick MB: Skin care of the healed burned patient. *Clin Plast Surg* 19:745, 1992.

Stenn KS, Malhotra R: Epithelization, în Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ (eds): *Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects*. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 115-129.

Woodley DT, Chen JD, et al: Re-epithelization: Human keratinocyte locomotion. *Dermatol Clin* 11:641, 1993.

Nutriția

Albina JE: Nutrition and wound healing. *J Parenter Enteral Nutr* 18:367, 1994.

Barbul A, Purtill WA: Nutrition in wound healing. *Clin Dermatol* 12:133, 1994.

Barton RG: Nutrition support in critical illness. *Nutr Clin Pract* 9:127, 1994.

Breslow R: Nutritional status and dietary intake of patients with pressure ulcers: Review of research literature 1943 to 1989. *Decubitus* 4:16, 1991.

Daly JM, Lieberman MD, et al: Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: Immunologic, metabolic, and clinical outcome. *Surgery* 112:56, 1992.

Deitch EA: Nutritional support of the burn patient. *Crit Care Clin* 11:735, 1995.

Dylewski DF, Froman DM: Vitamin C supplementation in the patient with burns and renal failure. *J Burn Care Rehabil* 13:378, 1992.

Ehrlichman RJ, Seckel BR, et al: Common complinations of wound healing: Prevention and management. *Surg Clin North Am* 71:1323, 1991.

Johnson LJ: Nutrition and wound healing. *Semin Perioper Nurs* 2:238, 1993.

Konstantinides NN, Lehmann S: The impact of nutrition on wound healing. *Crit Care Nurse* 13:25, 1993.

Levenson SM, Demetriou AA: Metabolic Factors, în Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ (eds): *Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects*. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 248-273.

Mazzotta MY: Nutrition and wound healing. *J Am Podiatr Med Assoc* 84:456, 1994.

Osak MP: Nutrition and wound healing. *Plast Surg Nurs* 13:29, 1993.

Peterkofsky B: Ascorbate requirment for hydroxylation and secretion of procollagen: Relationship to inhibition of collagen synthesis in scurvy. *Am J Clin Nutr* 54(6 Suppl):1135S, 1991.

Petry JJ: Surgically significant nutritional supplements. *Plast Reconstr Surg* 97:233, 1996.

Prasad AS: Zinc: An overview. *Nutrition* 11(1 Suppl):93, 1995.

Trujillo EB: Effects of nutritional status on wound healing. *J Vasc Nurs* 11:12, 1993.

Wallace E: Feeding the wound: Nutrition and wound care. *Br J Nurs* 3:662, 1994.

Winkler MF, Mandrym MK: Nutrition and wound healing. *Supp Line* 1-4, 1992.

Zaloga GP, Bortenschlager L, et al: Immediate postoperative enteral feeding decreases weight loss and improves wound healing after abdominal surgery in rats. *Crit Care Med* 20:115, 1992.

Boala Crohn

Graham MF: Collagen production by the intestinal smooth muscle cell in response to inflammation: Wound healing in the gut, în Snape WJ, Collins SM (eds): *Effects of Immune Cells and Inflammation on Smooth Muscle and Enteric Nerves*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1991, pp 119-126.

Graham MF: Stricture formation: Pathophysiologic and therapeutic concepts, în MacDermott R, et al (eds): *Inflammatory Bowel Disease*. New York, Elsevier, 1991.

Graham MF: Pathogenesis of stricture formation in Crohn's disease: An update. *Inflammatory Bowel Disease* 1:220, 1995.

Graham MF: Stricture formation, în Targan S, Shanahan F (eds): *Inflammatory Bowel Disease: From Bench to Bedside*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1993.

Graham MF, Blomquist P, et al: The alimentary canal, în Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ (sub redacția): *Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects*. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 433-449.

Vindecarea osului și a cartilajului

Amedee J, Bareille R, et al: Osteogenin (bone morphogenic protein 3) inhibits proliferation and stimulates differentiation of osteoprogenitors in human bone marrow. *Differentiation* 58:157, 1994.

Amler MH: Age factor in human alveolar bone repair. *J Oral Implantol* 19:138, 1993.

Constantino PD, Friedman CD, et al: Irradiated bone and its management. *Otolaryngol Clin North Am* 28:1021, 1995.

Cunningham NS, Paralkar V, et al: Osteogenin and recombinant bone mophogenetic protein 2B are chemotactic for human monocytes and stimulate transforming growth factor beta 1 mRNA expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:11740, 1992.

Einhorn TA: Enhancement of fracture-healing. *J Bone Joint Surg Am* 77:940, 1995.

Habal MB: Bone repair by regeneration. *Clin Plast Surg* 23:93, 1996.

Harrison ET Jr, Luyten FP, et al: Transforming growth factor-beta: Its effect on phenotype reexpression by dedifferentiated chondrocytes in the presence and absence of osteogenin. *In Vitro Cell Dev Biol* 28A:445, 1992.

Hollinger J: Factors for osseous repair and delivery: Part II. *J Craniofac Surg* 4:135, 1993.

Liu SH, Yang RS, et al: Collagen in tendon, ligament, and bone healing: A current review. *Clin Orthop* (318):265, 1995.

Luyten FP, Cunningham NS, et al: Advances in osteogenin and related bone morphogenetic proteins in bone induction and repair. *Acta Orthop Belg* 58(suppl 1):263, 1992.

Luyten FP, Yu YM, et al: Natural bovine osteogenin and recombinant human bone morphogenetic protein-2B are equipotent in the maintenance of proteoglycans in bovine articular cartilage explant cultures. *J Biol Chem* 267:3691, 1992.

Marden LJ, Quigley NC, et al: Temporal changes during bone regeneration in the calvarium induced by osteogenin. *Calcif Tissue Int* 53:262, 1993.

Reddi AH, Cunningham NS: Initiation and promotion of bone differentiation by bone morphogenetic proteins. *J Bone Miner Res* 8(suppl 2):S499, 1993.

Riley EH, Lane JM: Bone morphogenetic protein-2: Biology and applications. *Clin Orthop* 324:39, 1996.

Ripamonti U, Ma S, et al: Initiation of bone regeneration in adult baboons by osteogenin, a bone morphogenetic protein. *Matrix* 12:369, 1992.

Ripamonti U, Ma SS, et al: Osteogenin, a bone morphogenetic protein, adsorbed on porous hydroxyapatite substrata, induces rapid bone differentiation in calvarial defects of adult primates. *Plast Reconstr Surg* 90:382, 1992.

Ripamonti U, Ma SS, et al: Induction of bone in composites of osteogenin and porous hydroxyapatite in baboons. *Plast Reconstr Surg* 89:731, 1992.

Ripamonti U, Reddi AH: Growth and morphogenetic factors in bone induction: Role of osteogenin and related bone morphogenetic proteins in craniofacial and periodontal bone repair. *Crit Rev Oral Biol Med* 3:1, 1992.

Rodan GA: Osteopontin overview. *Ann NY Acad Sci* 760:1, 1995.

Sasaki T, Watanabe C: Stimulation of osteoinduction in bone wound healing by high-molecular hyaluronic acid. *Bone* 16:9, 1995.

Sochen JE: Orthopedic wounds. *Am J Surg* 167(1A):52S, 1994.

Stevenson S, Cunningham N, et al: The effect of osteogenin (a bone morphogenetic protein) on the formation of bone in orthotopic segmental defects in rats. *J Bone Joint Surg Am* 76:1676, 1994.

Szachowicz EH: Facial bone wound healing: An overview. *Otolaryngol Clin North Am* 28:865, 1995.

Toriumi DM, Robertson K: Bone inductive biomaterials in facial plastic and reconstructive surgery. *Facial Plast Surg* 9:29, 1993.

Wang JS: Basic fibroblast growth factor for stimulation of bone formation in osteoinductive or conductive implants. *Acta Orthop Scand Suppl* 269:1, 1996.

Cicatricile hipertrofice și cheloide

Alaish SM, Yager DR, et al: Hyaluronic acid metabolism in keloid fibroblasts. *J Pediatr Surg* 30:949, 1995.

Berman B, Bieley HC: Adjunct therapies to surgical management of keloids. *Dermatol Surg* 22:126, 1996.

Bertheim U, Hellstrom S: The distribution of hyaluronan in human skin and mature, hypertrophic, and keloid scars. *Br J Plast Surg* 47:483, 1994.

Bettinger DA, Yager DR, et al: The effect of TGF-β on keloid fibroblast proliferation and collagen synthesis. *Plast Reconstr Surg* 98:827, 1996.

Dockery GL: Hypertrophic and keloid scars. *J Am Podiatr Med Assoc* 85:57, 1995.

Ehrlich HP, Kelley SF: Hypertrophic scar: An interruption in the remodeling of repair: A laser Doppler blood flow study. *Plast Reconstr Surg* 90:993, 1992.

Friedman DW, Boyd CD, et al: Regulation of collagen gene expression in keloids and hypertrophic scars. *J Surg Res* 55:214, 1993.

Fulton JE Jr: Silicone gel sheeting for the prevention and management of evolving hypertrophic and keloid scars. *Dermatol Surg* 21:947, 1995.

Igarashi A, Nashiro K, et al: Connective tissue growth factor gene expression in tissue sections from localized scleroderma, keloid, and other fibrotic skin disorders. *J Invest Dermatol* 106:729, 1996.

Katz BE: Silicone gel sheeting in scar therapy. *Cutis* 56:65, 1995.

Klumpar DI, Murray JC, et al: Keloids treated with excision followed by radiation therapy. *J Am Acad Dermatol* 31(2 Pt 1):225, 1994.

Kovacs EJ, Dipietro LA: Fibrogenic cytokines and connective tissue production. *FASEB J* 8:854, 1994.

Munro KJ: Treatment of hypertrophic and keloid scars. *J Wound Care* 4:243, 1995.

Murray JC: Keloids and hypertrophic scars. *Clin Dermatol* 12:27, 1994.

Murray JC: Scars and keloids. *Dermatol Clin* 11:697, 1993.

Murray JC, Pinnell SR: Keloids and excessive dermal scarring, în Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ (eds): *Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects*. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 500-509.

Nemeth AJ: Keloids and hypertrophic scars. *J Dermatol Surg Oncol* 19:738, 1993.

Sherris DA, Larrabee WF Jr, et al: Management os scar contractures, hypertrophic scars, and keloids. *Otolaryngol Clin North Am* 28:1057, 1995.

Thomas DW, Hopkinson I, et al: The pathogenesis of hypertrophic/keloid scarring. *Int J Oral Maxillofac Surg* 23:232, 1994.

Ward RS: Pressure therapy for the control of hypertrophic scar formation after burn injury: A history and review. *J Burn Care Rehabil* 12:257, 1991.

Plăgile cronice

Billett HH, Patel Y, et al: Venous insufficiency is not the cause of leg ulcers in sickle cell disease. *Am J Hematol* 37:133, 1991.

Bishop JB, Phillips LG, et al: A prospective randomized evaluator-blinded trial of two potential wound healing agents for the treatment of venous stasis ulcers. *J Vasc Surg* 16:251, 1992.

Bullen EC, Longaker MT, et al: Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 is decreased and activated gelatinases are increased in chronic wounds. *J Invest Dermatol* 104:236, 1995.

Chen ZL, Bates RL, et al: Human recombinant transforming growth factor-b1 modulation of biochemical and cellular events in healing of ulcer wounds. *J Invest Dermatol* 98:428, 1992.

Disa JJ, Carlton JM, et al: Efficacy of operative cure in pressure sore patients. *Plast Reconstr Surg* 89:272, 1992.

Falanga V, Eaglstein WH, et al: Topical use of human recombinant epidermal growth factor (h-EGF) in venous ulcers. *Dermatol Surg Oncol* 18:604, 1992.

Falanga V, Kirsner R, et al: Pericapillary fibrin cuffs in venous ulceration: Persistence with treatment and during ulcre healing. *Dermatol Surg Oncol* 18:409, 1992.

Falanga V, Eaglstein WH: The „trap" hypothesis of venous ulceration. *Lancet* 341:1006, 1993.

Ganio C, Tenewitz FE, et al: The treatment of chronic nonhealing wounds using autologous platelet-derived growth factors. *J Foot and Ankle Surg* 32:263, 1993.

Grinnell F, Zhu M: Fibronectin degradation in chronic wounds depends on the relative levels of elastase, a_1-proteinase inhibitor, and a_2-macroglobulin. *J Invest Dermatol* 106:335, 1996.

Herrick SE, Sloan P, et al: Sequential changes in histologic pattern and extracellular matrix deposition during the healing of chronic venous ulcers. *Am J Pathol* 141:1085, 1992.

Hull DP, Cooper DM, et al: Serum albumin is a poor prognostic factor for pressure ulcer healing in controlled clinical trials. *Wounds* 6:174, 1994.

Kindwall EP, Gottlieb LJ, et al: Hyperbaric oxygen therapy in plastic surgery: A review article. *Plast Reconstr Surg* 88:898, 1991.

Lawrence WT: Clinical management of nonhealing wounds, în Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ (eds): *Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects*. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 541-561.

Mustoe TA, Cutler NR, et al: A phase II study to evaluate recombinant platelet-derived growth factor-BB in the treatment of stage 3 and 4 pressure ulcers. *Arch Surg* 129:213, 1994.

Pierce GF, Tarpley JE, et al: Detection of platelet-derived growth factor (PDGF)-AA in actively healing human wounds treated with recombinant PDGF-BB and absence of PDGF in chronic nonhealing wounds. *J Clin Invest* 96:1336, 1995.

Rao CN, Ladin DA, et al: a_1-antitrypsin is degraded and nonfunctional in chronic wounds but intact and functional in acute wounds: The inhibitor protects fibronectin from degradation by chronic wound fluid enzymes. *J Invest Dermatol* 105:572, 1995.

Robson MC, Phillips LG, et al: The safety and effect of topically applied recombinant basic fibroblast growth factor on the healing of chronic pressure sores. *Ann Surg* 216:401, 1992.

Robson MC, Phillips LG, et al: Platelet-derived growth factor BB for the treatment of chronic pressure ulcers. *Lancet* 339:23, 1992.

Rogers AA, Burnett S, et al: Involvement of proteolytic enzymes—plasminogen activators and matrix metalloproteinases—in the pathophysiology of pressure ulcers. *Wound Repair and Regener* 3:273, 1995.

Saarialho-Kere UK, Pentland AP, et al: Distinct populations of basal keratinocytes ecpress stromelysin-1 and stromelysin-2 in chronic wounds. *J Clin Invest* 94:79, 1994.

Schmid P, Cox D, et al: TGF-βs and TGF-β type II receptor in human epidermis: Differential expression in acute and chronic skin wounds. *J Pathol* 171:191, 1993.

Steed DL, Malone JM, et al: Randomized prospective double-blind trial in healing chronic diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 15:1598, 1992.

US Department of Health and Human Services: *Pressure Ulcers in Adults: Prediction and Prevention.* AHCPR Publication No. 92-0047, Rockville, MD, 1992.

Vaalamo M, Weckroth M, et al: Patterns of matrix metalloproteinase and TIMP-1 expression in chronic and normally healing human cutaneous wounds. *Br J Dermatol* 135:52, 1996.

Weckroth M, Vaheri A, et al: Matrix metalloproteinases, gelatinase, and collagenase, in chronic leg ulcers. *J Invest Dermatol* 106:1119, 1996.

Whiston RJ, Hallett MB, et al: Inappropiate neutrophil activation in venous disease. *Br J Surg* 81:695, 1994.

Wysocki AB, Staiano-Coico L, et al: Wound fluid from chronic leg ulcers contains elevated levels of metalloproteinases MMP-2 and MMP-9. *J Invest Dermatol* 101:64, 1993.

Yager DR, Zhang L-Y, et al: Wound fluids from human pressure ulcers contain elevated matrix metalloproteinase level and activity compared to surgical wound fluids. *J Invest Dermatol* 107:743, 1996.

Yager DR, Chen SM, et al: The ability of chronic wound fluids to degrade peptide growth factors is associated with increased levels of elastase activity and diminished levels of proteinase inhibitors. *Wound Repair and Regener*, 1997 (in press).

Pansarea plăgilor

Barr JE: Multicenter evaluation of a new wound dressing. *Ostomy Wound Management* 39:60, 1993.

Barr JE, Day AL, et al: Assessing clinical efficacy of a hydrocolloid/alginate dressing on full-thickness pressure ulcers. *Ostomy Wound Management* 41:28, 1995.

Brown CD, Zitelli JA: Choice of wound dressing and ointments. *Otolaryngol Clin North Am* 28:1081, 1995.

Chakravarthy D, Rodway N, et al: Evaluation of three new hydrocolloid dressings: Retention of dressing integrity and biodegradability of absorbent components attenuate inflammation. *J Biomed Mater Res* 28:1165, 1994.

Choate CS: Wound dressing: A comparison of classes and their principles of use. *J Am Podiatr Med Assoc* 84:463, 1994.

Field FK, Kerstein MD: Overview of wound healing in a moist environment. *Am J Surg* 167(1A):2S, 1994.

Hansbrough W: Nursing care of donor site wounds. *J Burn Care Rehabil* 16(3 Pt 1):337, 1995.

Kannon GA, Garrett AB: Moist wound healing with occlusive dressings: A clinical review. *Dermatol Surg* 21:583, 1995.

Michie DD, Hugil JV: Influence of occlusive and impregnated gauze dressings on incisional healing: A prospective, randomized, controlled study. *Ann Plast Surg* 32:57, 1994.

Mulder GD: Cost-effective managed care: Gel versus wet-to-dry for debridement. *Ostomy Wound Manage* 41:68, 1995.

Piacquadio D, Nelson DB: Alginates: A „new" dressing alternative. *J Dermatol Surg Oncol* 18:992, 1992.

Reiter D: Methods and materials for wound management. *Otolaryngol Head Neck Surg* 110:550, 1994.

Ryan TJ: Wound dressing. *Dermatol Clin* 11:207, 1993.

Sheridan RL, Behringer GE, et al: Effective postoperative protection for grafted posterior surfaces: The quilted dressing. *J Burn Care Rehabil* 16:607, 1995.

Szycher M, Lee SJ: Modern wound dressing: A systematic approach to wound healing. *J Biomater Appl* 7:142, 1992.

Vogt PM, Andree C, et al: Dry, moist, and wet skin wound repair. *Ann Plast Surg* 34:493, 1995.

Wikblad K, Anderson B: A comparison of three wound dressings in patients undergoing heart surgery. *Nurs Res* 44:312, 1995.

Wiseman DM, Pharm MR, et al: Wound dressings: Design and use, în Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ (eds): *Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects*. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 562-580.

Închiderea mecanică a plăgilor

Bezwada RS, Jamiolkowski DD, et al: Monocryl suture, a new ultrapliable absorbable monofilament suture. *Biomaterials* 16:1141, 1995.

Clayer M, Southwood RT: Comparative study of skin closure in hip surgery. *Aust N Z J Surg* 61:363, 1991.

Edlich RF, Rodeheaver GT, et al: Surgical devices in wound healing management, în Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ (eds): *Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects*. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 581-600.

Edwards DJ, Elson RA: Skin closure using nylon and polydioxanone: A comparison of results. *J R Coll Surg Edinb* 40:342, 1995.

Ger R, Evans JT, et al: A clinical trial of wound closure by constant tension approximation. Am J Surg 171:331, 1996.

Gusman D: Wound closure and special suture techniques. *J Am Podiatr Med Assoc* 85:2, 1995.

Key SJ, Thomas DW, et al: The management of soft tissue facial wounds. *Br J Oral Maxillofac Surg* 33:76, 1995.

Krasner D: Minimizing factors that impair wound healing: A nursing approach. *Ostomy Wound Manage* 41:22, 1995.

Liew SM, Haw CS: The use of taped skin closure in orthopaedic wounds. *Aust N Z J Surg* 63:131, 1993.

Niggebrugge AHP, Hansen BE, et al: Mechanical factors influencing the incidence of burst abdomen. *Eur J Surg* 161:665, 1995.

Noordzij JP, Foresman PA, et al: Tissue adhesive wound repair revisited. *J Emerg Med* 12:645, 1994.

Noyez L, Verkroost MW, et al: Sternal closure: Comparison of two techniques. *Cardiovasc Surg* 1:643, 1993.

Orlinsky M, Goldberg RM, et al: Cost analysis of stapling versus suturing for skin closure. *J Emerg Med* 13:77, 1995.

Pham S, Rodeheaver GT, et al: Ease of continuous dermal suture removal. *J Emerg Med* 8:539, 1990.

Pickett BP, Burgess LP, et al: Wound healing: Tensile strength vs. healing time for wounds closed under tension. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 122:565, 1996.

Ratner D, Nelson BR, et al: Basic suture materials and suturing techniques. *Semin Dermatol* 13:20, 1994.

Reiter D: Methods and materials for wound closure. *Otolaryngol Clin North Am* 28:1069, 1995.

Reiter D: Methods and materials for wound management. *Otolaryngol Head Neck Surg*110:550, 1994.

Smit IB, Witte E, et al: Tissue reaction to suture materials revisited: Is there argument to change our views? *Eur Surg Res* 23: 347, 1991.

Trimbos JB, van Rooij J: Amount of suture material needed for continuous or interrupted wound closure: An experimental study. *Eur J Surg* 159: 141, 1993.

Uff CR, Scott AD, et al: Influence of soluble factors on in vitro macrophage function. *Biomaterials* 16:355, 1995.

Waldron DR: Skin and fascia staple closure. *Vet Clin North Am Small Anim Prac* 24:413, 1994.

Zimmer CA, Thacker JG, et al: Influence of knot configuration and tying technique on the mechanical performance of sutures. *J Emerg Med* 9:107, 1991.

Vindecarea plăgilor la făt

Bleacher JC, Adolph VR, et al: Fetal tissue repair and wound healing. *Dermatol Clin* 11:677, 1993.

Dostal GH, Gamelli RL: Fetal wound healing. *Surg Gynecol Obstet* 176:299, 1993.

Krummel TM, Ehrlich HP, et al: In vitro and in vivo analysis of the inability of fetal rabbit wounds to contract. *Wound Repair and Regener* 1:1993.

Longaker MT, Adzick NS: The biology of fetal wound healing: A review. *Plast Reconstr Surg* 87:788, 1991.

Longaker MT, Chiu ES, et al: Studies in fetal wound healing. V: Prolonged presence of hyaluronic acid characterizes fetal wound fluid. *Ann Surg* 213:292, 1991.

Longlaker MT, Golbus MS, et al: Maternal outcome after open fetal surgery: A review of the first 17 human cases. *JAMA* 265:737, 1991.

Lorenz HP, Adzick NS: Scarless skin wound repair in the fetus. *West J Med* 159:350, 1993.

Mast BA, Diegelmann RF, et al: Scarless wound healing in the mammalian fetus. *Surg Gynecol Obstet* 174:441, 1992.

Mast BA, Haynes JH, et al: In vivo degradation of fetal wound hyaluronic acid results in increased fibroplasia, collagen deposition, and neovascularization. *Plast Reconstr Surg* 89(3):503, 1992.

Mast BA, Nelson JM, et al: Tissue repair in the mammalian fetus, în Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ (eds): *Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects.* Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 326-343.

Olutoye OO, Alaish SM, et al: Aggregatory characteristics and expression of the collagen receptor in fetal porcine plateles. *J Pediatr Surg* 30:1649, 1995.

Olutoye OO, Cohen IK: Fetal wound healing: An overview. *Wound Rep Reg* 4:66, 1996.

Olutoye OO, Yager DR, et al: Lower cytokine release by fetal porcine plateles: A possible explanation for reduced inflammation after fetal wounding. *J Pediatr Surg* 31:91, 1996.

Piscatelli SJ, Michaels MB, et al: Fetal fibroblast contraction of collagen matrices in vitro: The effects of epidermal growth factor and transforming growth factor-beta. *Ann Plast Surg* 33:38, 1994.

CAPITOLUL 9

Oncologie

John M. Daly, Monica Bertagnolli, Jerome J. DeCosse şi Donald L. Morton

Introducere
Epidemiologie
Biologia transformării maligne
Carcinogeneza
Fenotipul cancerului
Carcinogeni
Imunodeficiența și cancerul
Modificări genetice
Modificări funcționale în carcinogeneză
Relații între tumori și țesuturile normale ale organismului
Mecanisme autocrine
Traducerea semnalului intracelular
Tratamentul chirurgical al tumorilor primare
Intervenții chirurgicale pentru cancer
Organe specifice
Radioterapia
Tratamentul metastazelor la distanță
Chirurgia
Radioterapia
Chimioterapia
Terapia biologică
Tratamentul metastazelor la distanță în locuri specifice
Tratamentul psihologic și reabilitarea
Chirurgia în viitor
Descoperirea precoce

INTRODUCERE

Aproximativ 90% din pacienții cu cancer sunt supuși unei terapii chirurgicale în vederea diagnosticului, tratamentului primar sau al complicațiilor. Pentru aproape 75% din pacienți rezecția este tratamentul curativ inițial, deoarece se presupune că boala canceroasă este localizată pentru un interval de timp, permițând vindecarea după rezecția chirurgicală adecvată. Această prezumție este susținută de statisticile supraviețuirii pe termen lung pentru pacienții cu cancer tratați chirurgical. Lipsa unei îmbunătățiri a ratei de supraviețuire prin operații de mai mare amploare sau radicale sugerează că ar trebui implementate și alte forme de tratament pentru a maximaliza ratele de vindecare. Includerea radioterapiei, a chimioterapiei sau a ambelor, poate îmbunătăți rata de supraviețuire globală, permițând rezecții mai puțin extinse și îmbunătățind aspectul estetic și funcția.

Chirurgul este responsabil pentru diagnosticul inițial și conduita multor tipuri de cancer. Cunoașterea stadiului tumoral și a istoriei naturale a bolii neoplazice este esențială pentru o abordare multimodală a tratamentului pacientului, în colaborare cu medicul oncolog și radioterapeutul. Principiile călăuzitoare pentru chirurg trebuie să fie determinarea corectă a diagnosticului și a stadiului, împreună cu rezecția chirurgicală adecvată a bolii localizate (Tabelul 9-1) și ameliorarea simptomelor atunci când este posibil.

Tabelul 9-1
Principii chirurgicale în oncologie

1. Diagnostic → Clinic, → Laborator, → Patologic → Stadializare completă
2. Terapie primară – rezecție *în bloc* a tumorii cu margini adecvate de țesut normal ± ganglioni regionali
3. Terapie adjuvantă – radioterapie, chimioterapie și imunoterapie
4. Terapia complicațiilor datorate tratamentului bolii (de ex. enterita radică)

Dacă boala canceroasă a depășit stadiul localizat, scopul va fi de a controla simptomele pacientului și de a menține activitatea maximă cât mai mult posibil. Succesul terapiei paliative este exprimat prin calitatea vieții. Cel mai frecvent criteriu de incurabilitate este metastazarea la distanță. Totuși, pacienții cu metastaze pulmonare solitare pot fi vindecați prin rezecție, iar cei cu metastaze multiple de coriocarcinom prin chimioterapie. Extensia locală poate fi, de asemenea, un criteriu de incurabilitate. Dacă investigațiile suplimentare nu au reușit să demonstreze metastaze sau extensia locală incurabilă, tratamentul pacientului trebuie să fie unul curativ.

Tratamentul pacientului cu cancer reprezintă un efort multidisciplinar care necesită colaborarea între chirurgii oncologi, radiologii oncologi, oncologii clinicieni, chirurgii plasticieni și alți specialiști oncologi. Există probe care sugerează că asocierea chirurgiei, radioterapiei, chimioterapiei, hormonoterapiei și imunoterapiei crește semnificativ rata de

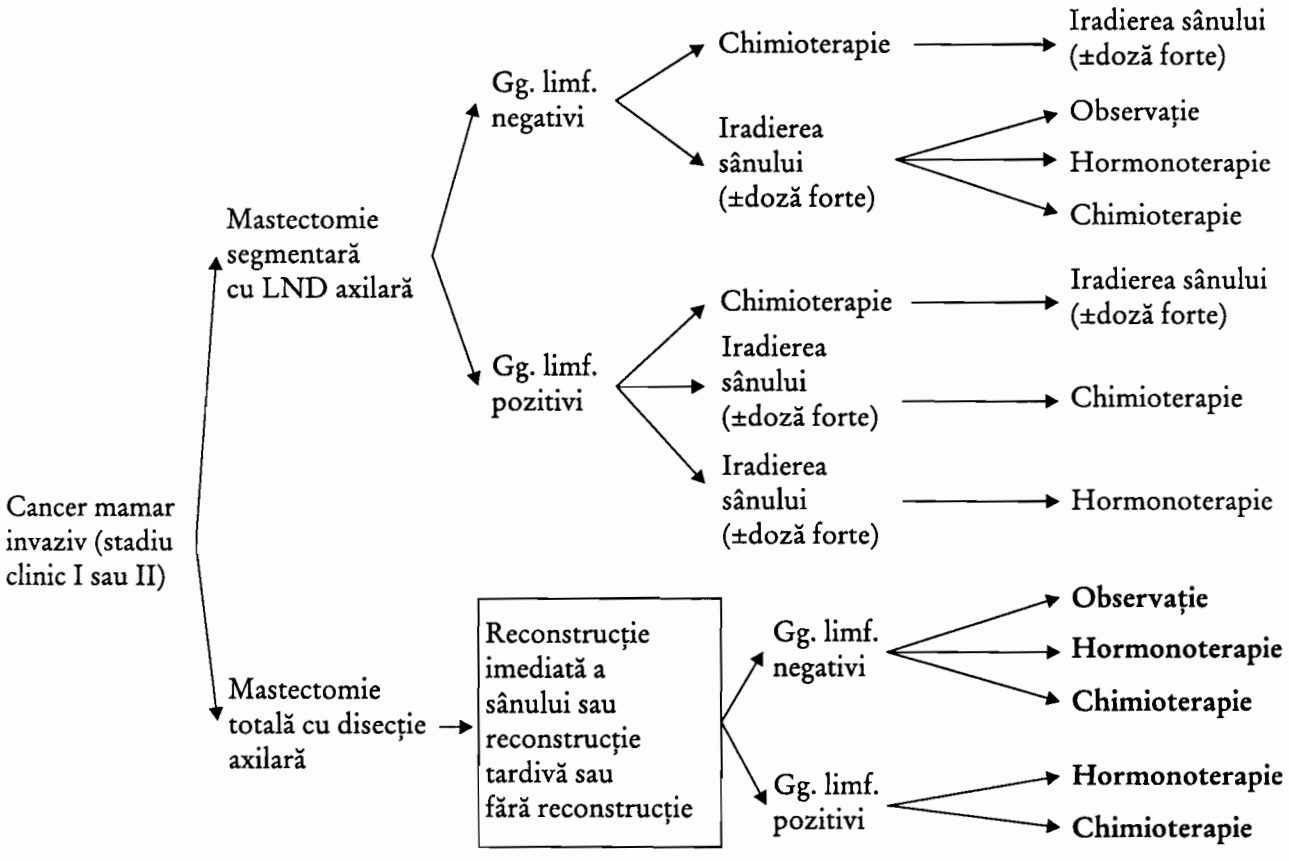


Fig. 9-1. Un algoritm pentru tratamentul stadiilor precoce de cancer mamar. Alternative pentru tratamentul locoregional sunt chirurgia conservatoare a sânului plus radioterapia, sau mastectomia radicală modificată cu opțiunea de chirurgie reconstructivă a sânului. Postoperator pacienta poate necesita chimioterapie adjuvantă sau hormonoterapie.

vindecare, depășind-o pe cea obținută cu o singură modalitate terapeutică. De exemplu, pentru majoritatea pacientelor cu cancer de sân și colon terapia multimodală este standard (Fig. 9-1). Chirurgul fiind coordonatorul principal al tratamentului cancerului, trebuie să cunoască pe deplin indicațiile, riscurile și beneficiile chirurgiei, chimioterapiei adjuvante, hormonoterapiei, radioterapiei și importanța chirurgiei reconstructive.

Asocierea optimă și secvența de tratament este determinată de necesitățile fizice, emoționale, psihologice și de reabilitare ale pacientului. Trebuie avute în vedere starea generală a pacientului și prezența unor boli coexistente. Intervenția chirurgicală trebuie contraindicată la un pacient care a suferit recent un infarct miocardic. Un pacient cu un diabet preexistent va fi mai susceptibil la efectele toxice ale hormonoterapiei cu corticosteroizi. O boală renală poate crește toxicitatea unor agenți chimioterapeutici cum este metotrexatul. Orice semn de infecție sau sângerare poate necesita tratament energic înainte de a iniția terapia definitivă. Trebuie luat în considerare profilul psihologic al pacientului, suportul familial, al prietenilor și profesional. Unui pacient care este incapabil să accepte realitatea administrării unui tratament, trebuie să i se ofere o cale alternativă, dacă este posibil. Aceasta reprezintă o adevărată particularitate a procedurilor chirurgicale care modifică semnificativ aspectul sau implică schimbări în funcția organului, ca de exemplu colostoma ce necesită îngrijirea zilnică a pacientului. Formele experimentale de terapie, cum este administrarea intraarterială de medicamente, trebuie, de asemenea, evitate la astfel de pacienți; un pacient care este silit să tolereze inconvenienta unui cateter intraarterial, îl poate scoate fără acord medical.

Determinarea unui plan terapeutic necesită integrarea informațiilor din patru arii: (1) istoria naturală a bolii prin tipul histologic, (2) stadiul clinic, (3) scopurile tratamentelor specifice și (4) indicațiile și riscurile pentru fiecare tratament (sau combinație de tratamente) bazate pe rezultatele trialurilor experimentale și clinice.

EPIDEMIOLOGIE

Cancerul depășește bolile de inimă, fiind cea mai frecventă cauză de moarte în Statele Unite, numărând 24% din decesele înregistrate anual (aproximativ 520 000 de persoane). Primele cinci cauze de moarte prin cancer la bărbați în Statele Unite sunt: plămân – 32%; prostată – 14%; colon și rect – 9%; leucemie și limfoame – 9%; pancreas – 5% (Fig. 9-2). Printre femei, cauzele principale de moarte prin cancer sunt: plămân – 25%; sân – 17%; colon și rect – 10%; leucemie și limfoame – 8%; ovar – 6% (Fig. 9-3). Cancerul de prostată este cel mai frecvent cancer care periclitează viața la bărbați, iar la femei cancerul de sân. Impactul cancerului nu este mai puțin important la nivel global; cancerul hepatocelular reprezintă cauza a aproximativ un milion de decese pe an.

Deși neoplazia este o boală a genomului cu multe căi moleculare comune, cancerul uman poate fi imaginat ca reprezentând mai mult de 100 de entități distincte, fiecare definită prin celula sau țesutul de origine și forma microscopică. Pentru unele, evenimentul inductiv inițial este

moștenit, dar, după cum a demonstrat Knudson, părerea generală este că pentru promoția carcinogenezei umane este necesar mai mult decât un eveniment genetic sau epigenetic. Fiecare localizare are o interfață organism-tumoră și o fază de creștere subclinică, ce poate fi măsurată în decade înainte de a deveni evidentă clinic. La început, aproape toate localizările obișnuite ale cancerului care amenință viața au un precursor benign definit (Tabelul 9-2) care contribuie la epidemiologia tumorilor amenințătoare de viață și care poate fi reversibil.

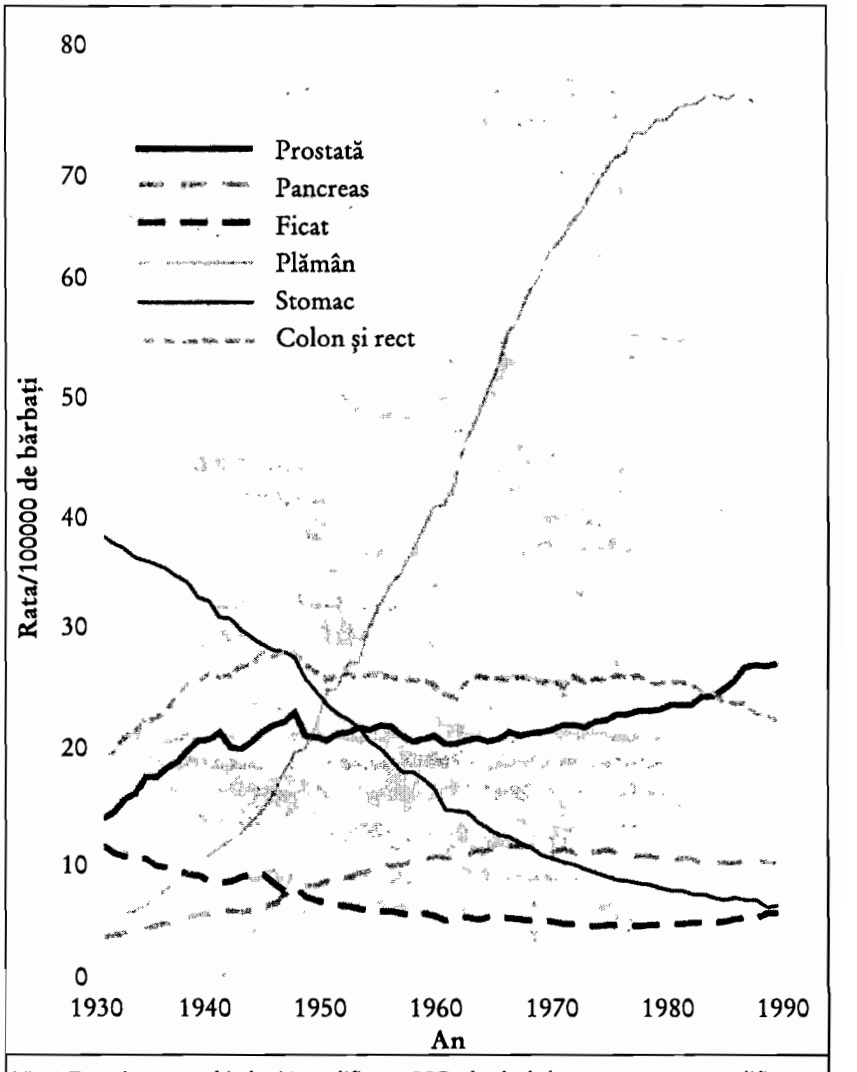


Fig. 9-2. Ratele mortalității prin cancer în funcție de vârstă și localizare la bărbați, Statele Unite, 1930-1992.

Notă: Datorită unor schimbări în codificarea ICD, datele de la numărător s-au modificat de-a lungul timpului. Ratele pentru cancerul hepatic, pulmonar, de colon și rect sunt afectate de aceste modificări ale codificării. Datele de la numitor pentru anii 1930-1959 și 1991-1993 se bazează pe estimările populaționale dintre recensăminte, în timp ce datele pentru anii 1968-1989 se bazează pe recalcularea postrecensământ a estimărilor. Ratele estimate pentru 1968-1989 sunt probabil cele mai corecte.
*Ratele per 100 000 de persoane, în funcție de vârstă, pentru populația standard a S.U.A., din 1970.
Sursa datelor: Vital Statistics of the United States, 1996.

Politica screening-ului pentru prevenirea și detectarea precoce a cancerului reiese din cunoașterea istoriei naturale a cancerului cu localizare specifică. Eficiența politicii de screening este demonstrată prin reducerea ratei de mortalitate. Acest scop a fost realizat prin examenul citologic Papanicolau pentru cancerul de col uterin, mamografie pentru cancerul de sân și prin testul de sângerare ocultă în scaun și sigmoidoscopia pentru cancerul colorectal.

Într-o mare măsură cunoștințele noastre actuale despre etiologia și controlul cancerului au reieșit din epidemiologie. Studiile ecologice observaționale, corelațiile internaționale dintre populații și emigranți și cercetările pe eșantioane medii reprezentative pentru întreaga populație, întărite prin studii caz-control și de cohortă, au stat la baza concluziilor privind etiologia. Cu toate acestea, deși toate cauzele cunoscute au justificare, riscul unei persoane de a face cancer depinde în mare măsură de întâmplare.

Determinanții primari ai riscului sunt ratele de incidență și mortalitate, prima fiind definită prin numărul de noi îmbolnăviri sau cazuri care apar într-o populație de indivizi cu risc într-un interval de timp specific. Aceste rate trebuie distinse de prevalență (numărul de persoane afectate într-o populație). Ratele pot fi neprelucrate, pe categorii specifice (vârstă, sex sau rasă) sau ajustate (luând în considerare mortalitatea prin alte cauze). De aici reiese valoarea înregistrării populației globale și a celei cu risc crescut,

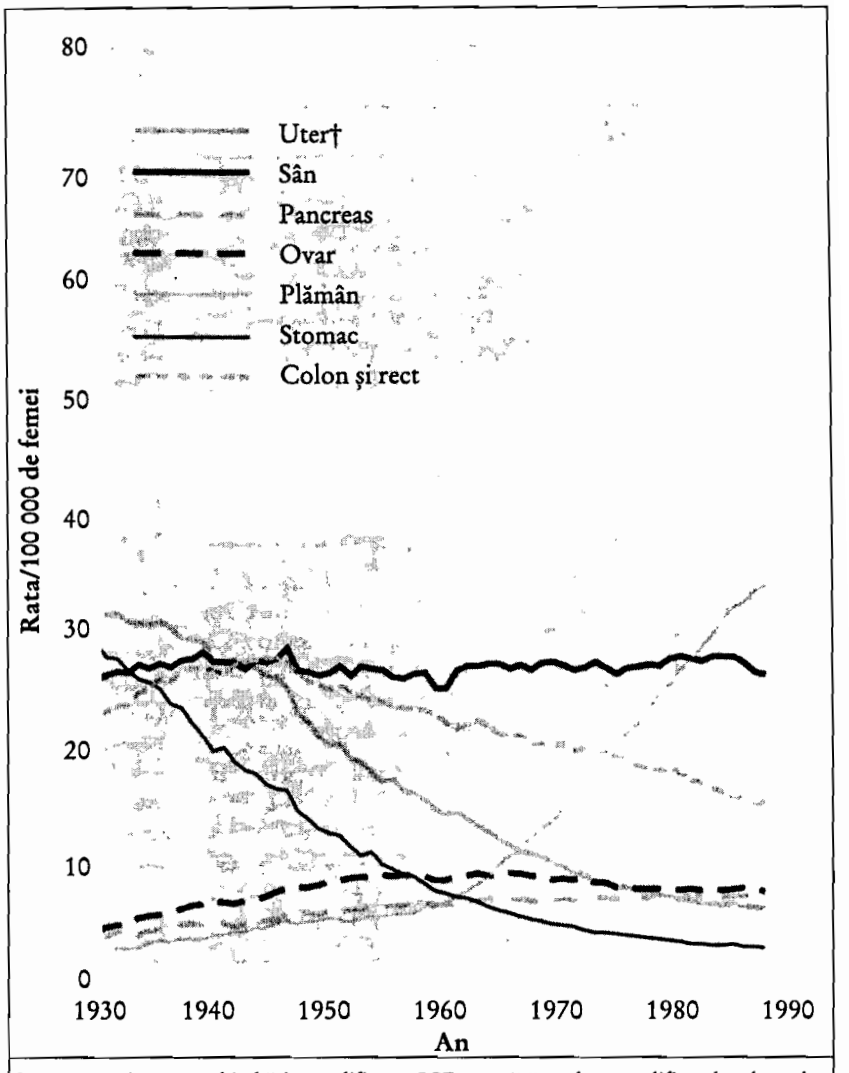


Fig. 9-3. Ratele mortalității prin cancer în funcție de vârstă și localizare la femei, Statele Unite, 1930-1992.

Notă: Datorită unor schimbări în codificarea ICD, numărătorul s-a modificat de-a lungul timpului. Ratele pentru cancerul uterin, ovarian, pulmonar, de colon și rect sunt afectate de aceste modificări ale codificării. Datele de la numitor pentru anii 1930-1959 și 1991-1993 se bazează pe estimările populaționale dintre recensăminte, în timp ce datele pentru anii 1968-1989 se bazează pe recalcularea postrecensământ a estimărilor. Ratele estimate pentru 1968-1989 sunt probabil cele mai corecte.

*Ratele per 100 000 de persoane, în funcție de vârstă, pentru populația standard a S.U.A., din 1970.

†Ratele mortalității prin cancer uterin sunt combinate pentru col și corp.

Sursa datelor: Vital Statistics of the United States, 1996.

persoanele cu risc putând fi recrutate pentru studiu și tratament.

Modificările pe termen lung ale incidenței și mortalității cancerului în Statele Unite (vezi Fig. 9-2 și 9-3) nu au o explicație satisfăcătoare, dar o populație în vârstă și unele intervenții sunt explicații parțiale. În Statele Unite, de-a lungul ultimei jumătăți de secol s-a înregistrat o scădere notabilă a incidenței și mortalității cancerului gastric, probabil ca rezultat al măsurilor de sănătate publică și, posibil, datorită congelării produselor, fără o cunoaștere sau vreo intervenție specifică. Timp de multe decade incidența cancerului de sân a crescut, în timp ce mortalitatea a rămas stabilă, însă în prezent există un declin al mortalității ca rezultat al aplicării pe scară largă a mamografiei și detecției cancerului mamar într-un stadiu precoce, curabil. În ultimii ani rata de mortalitate a cancerului pulmonar s-a stabilizat la bărbați, un efect atribuit reducerii fumatului.

Din studiile globale ale lui Doll și Peto, au reieșit mari diferențe în rata de incidență a cancerului cu o anumită localizare (Tabelul 9-3). Cancerul de stomac rămâne principala cauză de deces în Asia și Europa de Est. Atunci când un japonez născut în Japonia, unde cancerul gastric este frecvent și cancerul colorectal neobișnuit, emigrează în Hawaii, după o generație frecvența acestor cancere se va inversa, schimbare atribuită adoptării dietei vestice. Pornind de la premisa că dieta și nutriția sunt considerate factori de mediu, aceste diferențe incriminează în etiologia carcinogenezei umane modificări moleculare induse de mediul înconjurător. Frecvența mai mare de apariție a cancerului la persoanele în vârstă reflectă acumularea efectelor genetice produse de factorii de mediu, precum și modificările moleculare asociate cu senescența. Fenomenele dobândite genetic sau epigenetic de etiologie fizică, chimică sau virală sunt descrise în detaliu mai jos; conceptele inițiale au derivat din studii observaționale.

Incidența crescută a cancerului colorectal în Statele Unite poate fi atribuită conținutului mare de grăsimi și carne din dieta

Tabelul 9-2

Precursorii benigni pentru localizările obișnuite ale cancerelor

Localizarea cancerului	*Precursor*
Cavitatea orală	Leucoplazie
Esofag	Metaplazie scuamoasă
Stomac	Gastrită atrofică
Intestin gros	Adenom
Plămân	Metaplazie scuamoasă
Sân	Hiperplazie epitelială
Col uterin	Displazie cervicală
Endometru	Hiperplazie endometrială
Vezică urinară	Papiloame
Melanoame	Nevi joncționali
Leucemie	Mielodisplazie

vestică. Epidemiologia metabolică include și alte efecte ale mediului intern asupra carcinogenezei. De exemplu, cancerul de sân la femei poate fi legat de durata de expunere neprotejată la estrogeni biologic activi. Menarha precoce, menopauza tardivă și nuliparitatea sau nașterea târzie cresc riscul, în timp ce ovarectomia și antagoniștii estrogenici scad riscul.

Recunoașterea interacțiunilor factorilor de mediu intern și extern în carcinogeneza umană oferă mijloacele pentru reducerea riscului și dezvoltarea strategiilor de prevenire. Eliminarea expunerii la azbest sau la radiații, evitarea carcinogenilor profesionali și reducerea fumatului îndepărtează anumiți carcinogeni din mediu și scad riscul. Cremele protectoare blochează efectul carcinogenetic al razelor ultraviolete. Vaccinarea contra hepatitei B reduce riscul cancerului hepatocelular.

Alte măsuri de control al carcinogenilor din mediu pot fi direcționate către factorii interni prin modificarea alimentației și chemoprevenție. O dietă săracă în grăsimi și bogată în fibre reduce riscul cancerului colorectal și, posibil, al cancerului de sân și prostată. Analogii orali de vitamină A reduc leucoplazia și metastazarea la nivelul epiteliului orofaringian. Antiinflamatoarele nesteroidiene orale reduc frecvența adenoamelor rectale la pacienții cu polipoză adenomatoasă familială. Antiestrogenii scad riscul metastazelor mamare.

BIOLOGIA TRANSFORMĂRII MALIGNE

Istoric. Cancerul a fost recunoscut ca boală de mii de ani. Prima mențiune cunoscută a fost în Papirusul Ebers, un tratat medical scris în Egipt în jurul anilor 1600 î.Hr. Manuscrisul recomanda excizia chirurgicală sau cauterizarea tumorilor. Progresele științifice ale grecilor și romanilor au condus la concluzia că boala canceroasă rezultă din procese fiziologice. Galen (aprox. 129-199 d.Hr.) definea cancerul ca „tumori împotriva naturii" și atribuia cauza cancerului unor dezordini „umorale". Paracelsus (1493-1551 d.Hr.) dovedea că boala canceroasă este cauzată de agenți externi,

Tabelul 9-3

Ordinea ratelor de incidență pentru cancerele frecvente ale bărbaților (și pentru anumite cancere ale femeilor)

Locul de origine a cancerului	*Zona de incidență crescută*	*Sex*	*Incidența cumulativă,*[a] *% în zona de incidență crescută*	*Raportul cea mai mare rată/cea mai mică rată*[b]	*Zona de incidență scăzută*
Piele (în special nonmelanoame)	Australia, Queensland	M	> 20	> 200	India, Bombay
Esofag	Iran, nord-est	M	20	300	Nigeria
Plămân și bronhii	Anglia	M	11	35	Nigeria
Stomac	Japonia	M	11	25	Uganda
Col uterin	Columbia	F	10	15	Israel: evrei
Prostată	Statele Unite: negri	M	9	40	Japonia
Ficat	Mozambic	M	8	100	Anglia
Sân	Canada, Columbia engleză	F	7	7	Israel: non-evrei
Colon	Statele Unite, Connecticut	M	3	10	Nigeria
Corp uterin	Statele Unite, California	F	3	30	Japonia
Cavitate bucală	India, Bombay	M	2	25	Danemarca
Rect	Danemarca	M	2	20	Nigeria
Vezică urinară	Statele Unite, Connecticut	M	2	6	Japonia
Ovar	Danemarca	F	2	6	Japonia
Nazofaringe	Singapore: chinezi	M	2	40	Anglia
Pancreas	Noua Zeelandă: Maori	M	2	8	India, Bombay
Laringe	Brazilia, Sao Paulo	M	2	10	Japonia
Faringe	India, Bombay	M	2	20	Danemarca
Penis	Zone din Uganda	M	1	300	Israel: evrei

[a] La vârsta de 75 de ani, în absența altor cauze de deces.

[b] Între 35-64 de ani, standardizat pentru vârstă ca și în IARC (1976). La aceste vârste, chiar datele din registrele de cancer din țările slab dezvoltate sunt, probabil, de încredere (deși la vârste înaintate, serioase subraportări pot afecta datele).

SURSA: reprodus cu permisiunea Oxford University Press.

teorie ce este susținută de literatura curentă care leagă dezvoltarea cancerului de carcinogeni din mediul înconjurător. Așa au stat lucrurile până în anii 1850 când Rudolf Virchow, părintele patologiei celulare, recunoștea cancerul ca o modificare a țesutului nativ. În anii 1870 Iulius Cohnheim dovedea că boala canceroasă reprezintă o insuficiență a celulelor embrionare prezente în toate țesuturile, de a se matura adecvat, aceasta fiind prima menționare a carcinogenezei ca „dediferențiere". Theodor Boveri, un profesor de zoologie de la Universitatea Würzburg din Germania, raporta în 1902 că studiile lui despre mitoză la aricii de mare l-au făcut să creadă că boala canceroasă se datora cromozomilor anormali. Teoria lui Boveri concura cu teoria infecțioasă a carcinogenezei, dar identificarea virusului leucemiei puilor de găină de către Ellerman și Bang în 1908 și identificarea de către Rous a virusului sarcomului puilor de găină în 1911 a determinat revenirea la teoria infecțioasă. Knudsen arăta în 1971, în descrierea retinoblastomului familial, că o asociere a factorilor moșteniți și dobândiți guvernează dezvoltarea cancerului. Mai recent, Vogelstein și de la Chapelle, pe baza identificării unei asociații între cancer și defectele moștenite în repararea ADN, postulau că neoplazia epitelială rezultă din eșecul celulelor de a menține fidelitatea ADN în timpul replicării.

Numitorul comun al tuturor teoriilor carcinogenezei este alterarea genomului celular, fie direct prin modificări produse de radiații, produse chimice sau prin integrarea de secvențe ale genomului viral, fie prin defecte moștenite ale capacității de reparare a ADN. Studiul etiologiei cancerului este focalizat pe modificările moleculare necesare transformării maligne, în particular pe interacțiunea dintre influențele genetice și de mediu în carcinogeneză.

Homeostazia celulară. Este necesar să studiem procesele reglatorii normale pentru a înțelege dereglările ce apar în carcinogeneză. Pentru a realiza homeostazia tisulară, populațiile celulare care se reînnoiesc trebuie să îndeplinească patru funcții înrudite; ele trebuie să (1) prolifereze cu o sincronizare și fidelitate adecvate conținutului ADN, (2) să se diferențieze într-un mod compatibil cu funcția normală a țesutului, (3) să evolueze într-o manieră în care ratele de proliferare și involuție să fie echilibrate și (4) să repare orice modificări în ADN-ul lor, rezultate din expunerea la mutageni cum ar fi radiațiile, toxinele și virusurile (Fig. 9-4). Un defect în oricare dintre aceste funcții poate conduce la formarea tumorii.

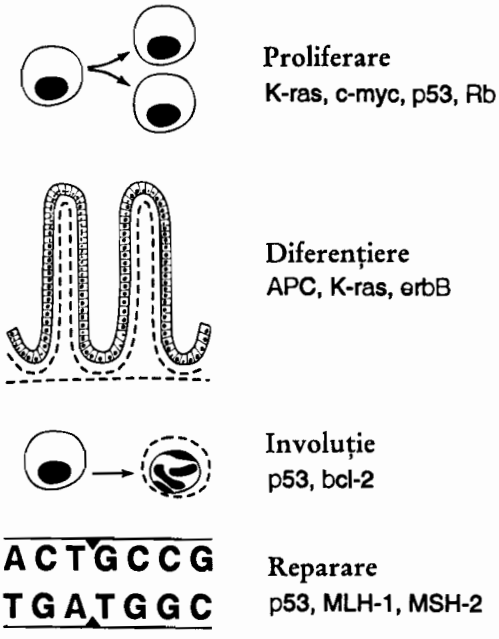


Fig. 9-4. Homeostazia celulară. Populațiile tisulare care se reînnoiesc trebuie să coordoneze câteva procese de echilibrare pentru a menține normală arhitectura și funcția. Unele dintre aceste procese pot fi asociate cu modificări genetice observate în timpul carcinogenezei.

Carcinogeneza

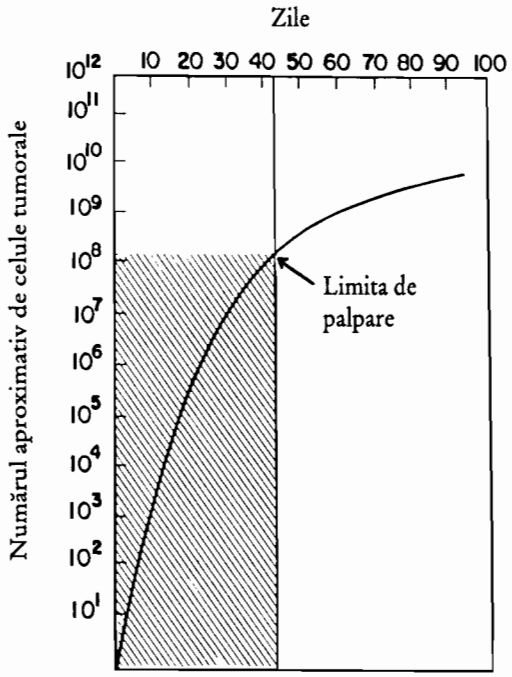
Termenul de cancer se referă la un grup de boli caracterizat prin creșterea autonomă a unor celule anormale, „neoplazice". Cancerul rezultă din dereglarea unor caracteristici vitale ale funcției celulare, cum ar fi proliferarea, diferențierea și apoptoza. Fără controlul adecvat al acestor procese, celulele neoplazice se reproduc în număr mare, invadând structurile adiacente și dezvoltând colonii metastatice. Istoria naturală a majorității cancerelor arată că dezvoltarea acestor caracteristici anormale apare într-un mod progresiv. În descrierea acestui proces, *inițierea* tumorii este definită ca expunerea celulelor la agenți care induc o modificare genetică transmisibilă ereditar, adică agenți care sunt genotoxici sau induc mutații vitale prin legarea metaboliților carcinogenici electrofilici la ADN. *Promovarea* tumorii reprezintă expunerea celulelor inițiate la agenți care induc proliferarea lor. Această proliferare poate permite apariția altor mutații spontane care culminează cu exprimarea fenotipului malign (transformarea malignă). *Progresia* tumorii descrie dezvoltarea succesivă prin accelerarea creșterii locale, invazie și metastazare a celulelor transformate.

Fenotipul cancerului

Progresia unui țesut spre malignizare dereglează mecanismele homeostatice ale organismului caracterizate prin (1) neresponsivitate la reglatorii creșterii normale, (2) fenotip invaziv și (3) evitarea distrucției tumorale mediată imunologic. Se presupune că tumorile au origine clonală (toate celulele dintr-o tumoră iau naștere dintr-o singură celulă progenitoare a cărei reglare a creșterii s-a modificat). Suportul pentru această teorie clonală provine din observația că tumorile apărute la femei care sunt heterozigote pentru o genă care codifică glucozo-6-fosfat dehidrogenaza (G6PD) exprimă doar una dintre cele două izoenzime. În plus, toate celulele neplazice la pacienții cu leucemie mielocitară cronică ale căror tumori poartă cromozomul Philadelphia (Ph1) conțin Ph1. Unele date obținute pe modele animale, cum ar fi fibrosarcomul șoarecilor indus chimic, arată că tumorile solide pot avea origine multicelulară. Totuși, predominarea clonală a fost demonstrată atât pentru tumorile umane cât și pentru cele ale șoarecilor. În ciuda posibilității originii clonale, cancerele, în particular tumorile solide, au caracter heterogen. O formațiune canceroasă include celulele tumorale, vasele sangvine adiacente și stroma. În interiorul tumorii, reglarea anormală a funcției celulare conduce la polimorfism nuclear și celular, la pierderea polarității celulare și la variația în conținutul ADN de la celulă la celulă (aneuploidie). Aceste procese sunt accelerate când celulele pierd controlul asupra reparării ADN. Deoarece în unele regiuni din tumoră aportul sangvin devine deficitar, ariile de inflamație și necroză contribuie în plus la heterogenitatea tumorală. Ca rezultat al pierderii fidelității replicării ADN,

modificările în populația celulelor maligne se produc oricând în cursul progresiei tumorii. Acest fapt este cel mai bine demonstrat printr-o schimbare a statusului de diferențiere sau a exprimării antigenului tumoral în tumorile primare față de focarele lor metastatice.

Pe un model idealizat, creșterea tumorii se face exponențial în faza precoce când țesuturile susținătoare și vascularizația sunt optime, cu o scurtare a timpului de dublare pe măsură ce tumora se mărește. Această relație între timp și mărimea tumorii este cunoscută drept *creșterea Gompertziană*, denumită astfel după matematicianul secolului al VIII-lea Benjamin Gompertz, care a conceput modelul ce descrie această creștere. Istoria naturală a multor tumori umane este descrisă prin acest model (Fig. 9-5 și 9-6).



Rata de creștere relativă	Rapidă	Lentă
Mărimea tumorii	Microscopică	Macroscopică
Detectabil clinic	Nu	Da
Medicamente și radioterapie	Mai sensibil	Mai puțin sensibil
Tratament chirurgical	Nu	Da

Fig. 9-5. Propagarea tumorală pe baza curbei de creștere în cazul unei tumori indusă chimic la șoricei. Relația matematică Gompertziană ilustrează că celulele tumorale cresc exponențial la o rată care în același timp scade exponențial cu timpul. Limita palpării este de 1mm diametru sau 10^8 celule. Această limită poate fi mai mare pentru cancerul mamar uman. *(Adaptat după Skipper, 1971.)*

Progresia unui țesut spre malignizare implică mai multe stadii. Cel mai precoce semn vizibil de transfomare neoplazică este displazia, o stare în care țesutul epitelial își modifică mărimea, forma și organizarea. Displazia este reacția obișnuită a țesutului la inflamația cronică sau la expunerea la toxinele sau iritanții din mediul înconjurător. Gradul de deviație de la arhitectura normală celulară și tisulară definește displazia ca ușoară, moderată sau severă. În tumorile epiteliale, celulele displazice sunt limitate la regiunea de deasupra membranei bazale. Deoarece celulele displazice mențin un anumit control asupra proliferării celulare, displazia este în general reversibilă o dată ce factorul incitant este înlăturat. Totuși, în majoritatea țesuturilor, dacă nu se intervine, displazia severă este asociată cu progresia spre carcinom.

Marca unei tumori solide carcinogene este capacitatea de a invada membrana bazală și de a se răspândi fără a ține seama de limitele țesutului normal. Boala *locală* este termenul utilizat pentru o tumoră invazivă care este limitată la țesutul de origine. O dată ce membrana bazală a fost depășită, următoarea barieră contra diseminării tumorale este rețeaua de drenaj a ganglionilor limfatici. Răspândirea tumorii la ganglionii limfatici care drenează țesutul de origine este denumită boală *regională*. Stadiul final al progresiei tumorale este metastazarea, în care colonii independente ale tumorii se stabilesc în locuri la distanță, favorabile creșterii tumorale. Acest tip de tumoră este în mod obișnuit denumită boală la *distanță*.

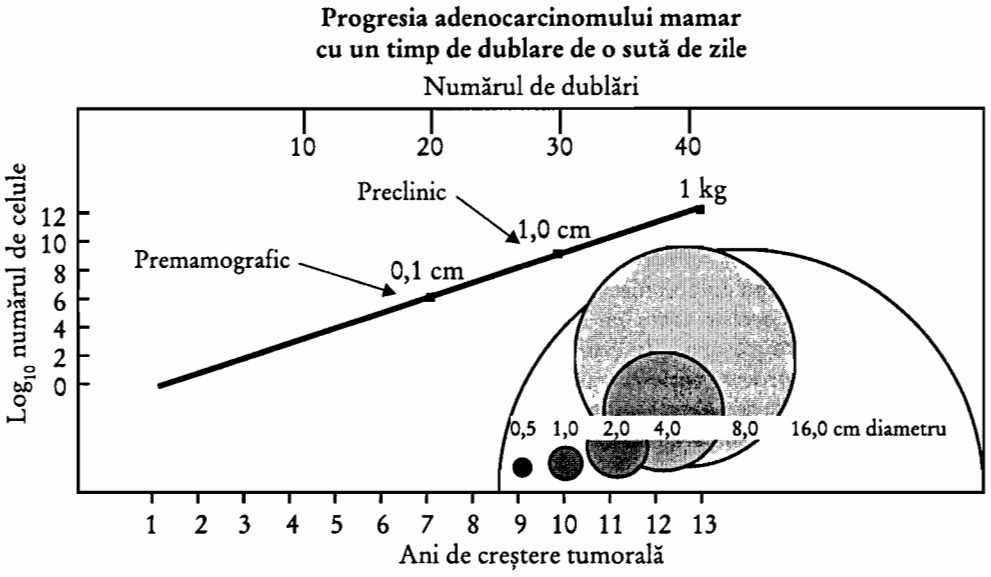


Fig. 9-6. Progresia propusă a cancerului mamar la oameni, utilizând unele aspecte ale relației Gompertziene.

Carcinogeni

În 1775, Sir Percival Potts, chirurg la Spitalul Sf. Bartholomew din Londra, descria „negul funinginos", un carcinom cu celule scuamoase al scrotului la coşari. Aceasta era prima menţiune cum că boala canceroasă este legată de expunerea pe termen lung la factori de mediu asociaţi. Studiile moleculare leagă unii carcinogeni cunoscuţi de mutaţii specifice asociate cancerului; de exemplu, benzo[a]pyrene, o componentă din fumul de ţigară este un mutagen potent ce induce preferenţial modificări ale genei supresoare tumorale p53 din nucleotidele care sunt locuri de mutaţie frecvente în cancerul pulmonar uman. Factorii de mediu implicaţi în carcinogeneză includ radiaţiile, agenţii chimici şi virusurile. Aceşti factori au drept numitor comun capacitatea de a induce modificări transmisibile ale ADN-ului celular.

Carcinogeni fizici. Inducţia tumorală prin agenţi fizici apare prin două mecanisme esenţiale: (1) inducţia proliferării celulare de-a lungul unei perioade mari de timp, ceea ce măreşte oportunitatea pentru fenomene care conduc la transformare; şi (2) expunerea la agenţi fizici care induc alterări sau modificări ale ADN-ului celular. Corpii străini, în principal iritanţi, pot induce tumori pe modele animale; totuşi, este dificil ca la oameni să se atribuie inducţia tumorii doar prezenţei unui corp străin. Corpii străini pot acţiona precum cocarcinogeni sau promotori, sau pot produce o iritaţie cronică ce expune ţesuturile la carcinogeneză prin alţi agenţi din mediu. Riscul crescut de cancer al pielii la pacienţii cu arsuri sau cancer esofagian după iritaţiile induse chimic, cum ar fi după ingestia de leşie, oferă un exemplu de legătură strânsă între tumorogeneză şi inducerea proliferării celulare. Proliferarea celulară asociată condiţiilor inflamatorii cronice poate contribui la carcinogenicitatea altor agenţi sau poate creşte probabilitatea modificărilor genetice care conduc la transformarea neoplazică. Un exemplu este creşterea riscului de cancer colorectal în boala inflamatorie cronică a intestinului.

Cel mai bine cunoscut agent al carcinogenezei este iradierea. Există două tipuri de radiaţii: ionizante şi neionizante. Radiaţiile ionizante includ razele „X" şi gamma şi particulele α şi β, în timp ce majoritatea formelor de radiaţii neionizante este constituită de radiaţiile ultraviolete (UV). Ambele tipuri de radiaţii sunt asociate cu cancere umane, dar cele două grupuri induc tipuri diferite de tumori.

Radiaţiile ionizante. Când sunt administrate în doze mari, toate formele de radiaţii ionizante induc tumori. Potenţialul carcinogenic al razelor „X" a fost raportat de Frieben în 1902, curând după ce au fost descoperite, când mulţi radiologi au dezvoltat cancer al pielii. Din 1913 până în 1924 s-a utilizat o vopsea bazată pe radium pentru a ilumina cadranele ceasurilor şi mai mult de o mie de muncitori din uzinele din New Jersey au fost expuşi la acest emiţător de particule α. În 1931 a fost înregistrată printre muncitorii cu radium o rată neobişnuit de mare a anemiei aplastice şi a osteosarcomului, alertând cercetătorii în legătură cu potenţialul carcinogenic al expunerii la particule α. Supravieţuitorii bombei nucleare lansate în Japonia în 1945 au o incidenţă crescută a leucemiei mieloide cronice şi a carcinoamelor de plămân, tiroidă şi sân, cu o latenţă de 10-20 de ani înainte de dezvoltarea bolii.

Consecinţele expunerii la radiaţii sunt legate de doză şi de timp. Efectul carcinogenic al radiaţiei ionizante are loc prin inducerea rupturilor în lanţurile ADN. Celulele cele mai susceptibile la acest accident sunt cele cu o activitate mitotică înaltă, cum sunt ţesuturile hematopoietice şi epiteliale. Printre indivizii heterozigoţi pentru o genă mutantă responsabilă de boala recesivă ataxia telangiectazică (AT), a fost identificată o populaţie cu o sensibilitate crescută la radiaţiile ionizante şi la alţi agenţi care modifică ADN-ul. Aproximativ 2% din populaţie este purtătoare heterozigotă a genei alele defective AT şi demonstrează o creştere de patru ori a incidenţei cancerului, incluzând tumori ale stomacului, sânului, pielii, ovarului, creierului şi celulelor hematopoietice. Este postulat că acestor indivizi le lipseşte capacitatea de reparare a ADN, deşi nu se cunosc defecte specifice asociate cu mutaţia genei AT.

O cunoaştere a modificărilor cauzate prin radiaţiile ionizante, penetrarea ţesuturilor de către diferiţi agenţi şi apariţia dozimetriei moderne au redus riscul de cancer asociat cu iradierea terapeutică. Radioterapia aplicată în boli cum ar fi limfomul Hodgkin şi cancerul de sân poartă încă un risc legat de tratament, riscul dezvoltării unor cancere secundare cum sunt leucemia sau sarcomul de ţesuturi moi.

Radiaţiile neionizante. Asocierea dintre cancerul pielii şi lumina ultravioletă a fost prima dată observată în experimentele pe şoareci ale lui Hyde în 1906. Lumina UV poate fi responsabilă de inducerea sau promovarea unui număr de tumori ale pielii omului, incluzând carcinomul bazocelular, scuamos şi melanomul malign. Radiaţia UV este absorbită de ADN şi induce modificări ale ADN-ului, în particular formarea dimerilor timidină. Enzimele care repară ADN-ul şi care funcţionează normal sunt capabile să repare aceste defecte. Indivizii cu xeroderma pigmentosa au o endonuclează defectivă şi sunt incapabili de a repara lanţurile modificate prin expunerea la UV. Deoarece la aceşti indivizi erorile induse prin UV nu se pot repara, ei dezvoltă multiple cancere tegumentare. Melanina are un efect protector absorbând razele UV, şi astfel indivizii blonzi au cel mai mare risc de cancer.

Cancerul asociat modificării ADN poate, de asemenea, rezulta din factori fizici cum sunt reacţiile de corp străin induse de azbest sau prin eliberarea oxigenului reactiv la locul inflamaţiei cronice. Expunerea la radiaţii poate induce imunosupresia, contribuind la carcinogeneză prin lipsa apărării imune. Modelele clinice şi experimentale arată că iritanţii fizici cum este azbestul pot acţiona precum cocarcinogeni; astfel, de exemplu, o asociere a expunerii la azbest şi utilizarea ţigaretelor poate fi sinergică în producerea mezotelioamelor, cancerului pulmonar şi a tumorilor epiteliale asociate. Astfel de observaţii arată că în procesul multistadial al carcinogenezei, agenţii fizici pot realiza unul sau mai mulţi paşi importanţi necesari pentru a induce o tumoră.

Carcinogeni chimici. Primul raport despre agenţii chimici care induc cancer a fost descrierea lui Hill din 1761 a carcinomului nazal asociat cu utilizarea tutunului de prizat. Corelaţia dintre fumatul de ţigarete şi cancerul pulmonar a fost demonstrată de Doll şi Hill în 1950, iar produsele din tutur rămân sursa majorităţii cancerelor umane induse chimic. Studii epidemiologice relevă că un număr substanţial de componente este asociat cu carcinogeneza chimică. Ca şi fumul de tutun, majoritatea substanţelor presupuse a fi carcinogene reprezintă mai degrabă un complex de chimicale, decât un singur agent, pur. În plus, un număr de carcinogeni chimici cunoscuţi necesită metabolizare de la procarcinogeni

într-un intermediar electrofilic reactiv carcinogenic care modifică ADN-ul celular. Modificarea ADN indusă de metabolitul carcinogenului depinde de balanța dintre rata de oxidare la intermediarii carcinogenici și rata de detoxifiere a acestor produși oxidativi prin conjugare cu glutation și acid glucuronic.

Există câteva clase principale de carcinogeni chimici care cuprind substanțe organice și anorganice. Hidrocarburile policiclice sunt carcinogeni organici care se metabolizează în organism la o formă activă. Cea mai studiată hidrocarbură policiclică este benzo[a]pyrene, o componentă a fumului de țigară, a alimentelor afumate și a produșilor de combustie ai petrolului, cărbunilor sau gazelor naturale. Produșii de metabolism ai benzo[a]pyrene și compușii analogi sunt epoxizi electrofilici care se leagă de proteine intracelulare, cum este ADN-ul. Benzo[a]pyrene este transformată în metaboliții ei toxici prin acțiunea enzimelor hepatice ciclooxigenaza și citocromul P-450 (Fig. 9-7). Aminele aromatice, cum sunt β-naftilamina, benzidina, aminofluorenele și dimetilaminobenzenul (DAB) sunt, de asemenea, supuse conversiei metabolice la forme active și sunt asociate cu tumori ale tractului urinar și hepatice. Carcinogenii anorganici includ metale grele produse de combustia substanțelor organice ca petrolul, cărbunii sau gazele naturale, cum sunt nichelul, cadmiul, cromul, arsenicul și plumbul. Carcinogenii metalici sunt mutageni, inducând formarea de complexe cu ADN și cross-linkarea ADN. Expunerea profesională cronică la acești carcinogeni este asociată cu un număr de tumori, de exemplu carcinoamele nasofaringeale secundare expunerii cronice la produse odorizante care conțin nichel.

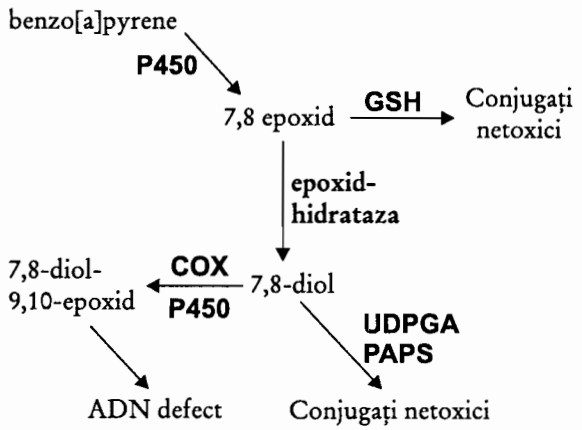
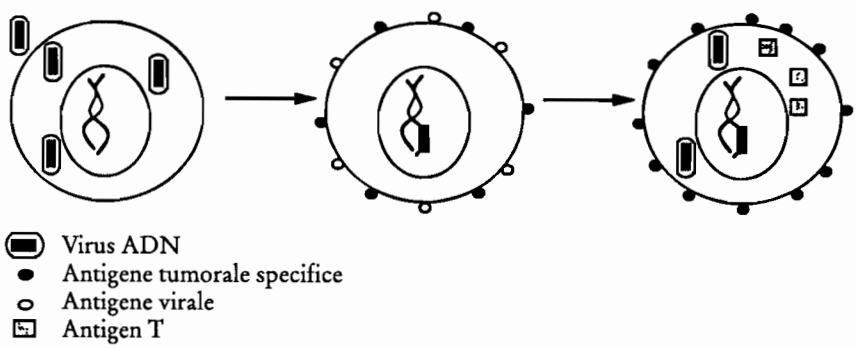


Fig. 9-7. Metabolismul carcinogen. Activitatea citocromului P-450 și ciclooxigenazei transformă 7,8-diol benzo[a]pyrene în carcinogenul apropiat 7,8-diol-9,10-epoxid. Detoxifierea apare prin activarea glutationului (GSH) și a acidului glucuronic (UDPGA).

Transformarea indusă de virus ADN



Transformarea indusă de virus ARN

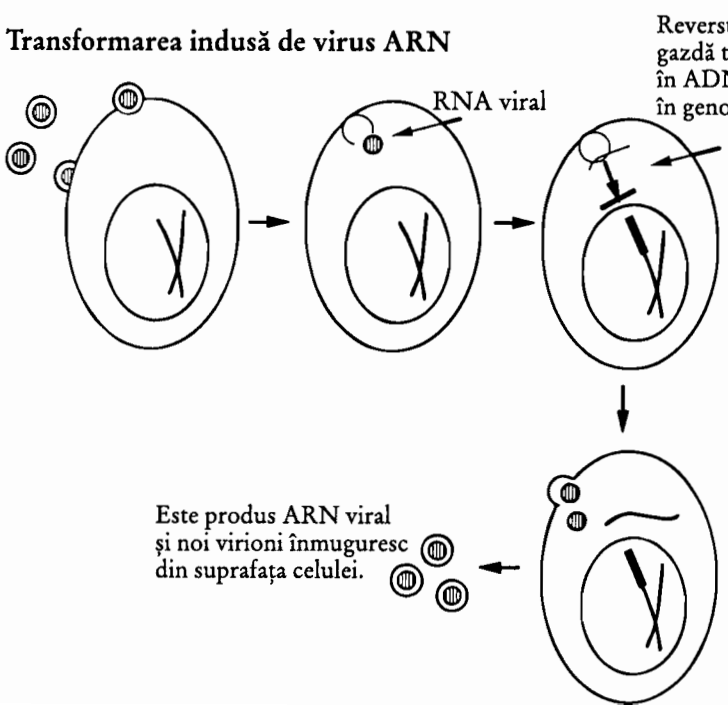


Fig. 9-8. Transformarea celulelor indusă de virusuri oncogenice ADN și retrovirusuri ARN.

Carcinogeni virali. Virusurile sunt pachete de informație genetică formate fie din ADN, fie din ARN, protejate de o proteină structurală de înveliș. Virusurile își pot insera materialul lor genetic în celulele organismului și induc modificări morfologice concordante cu transformarea neoplazică (Fig. 9-8). Multe din cunoștințele noastre actuale despre carcinogeneză sunt derivate din studiul modificărilor funcției celulare induse de virusuri. Retrovirusurile ARN izolate din sarcomul puilor de găină demonstrează că sarcoamele pot fi transmise între pui printr-un infiltrat celular independent. Se știe acum că atât virusurile ARN, cât și cele ADN sunt capabile să inducă tumori la oameni, deși doar o mică parte din indivizii infectați cu un virus asociat unui cancer dezvoltă tumori. Cancerele asociate virusurilor se manifestă după o perioadă de incubație de ani sau zeci de ani, sugerând contribuția altor factori genetici sau de mediu la inducerea carcinogenezei virale.

Observațiile asupra efectului virusurilor oncogene pe homeostazia celulară arată că virusuri oncogene diferite utilizează strategii similare pentru a deregla creșterea celulară. Multe dintre virusurile oncogene codifică proteine care interacționează cu aceleași ținte intracelulare, în special proteinele Rb și p53. Contribuția virusurilor oncogene la carcinogeneză poate consta în inactivarea acestor proteine care sunt esențiale pentru reglarea ciclului celular. Cele mai întâlnite virusuri tumorale sunt listate în tabelul 9-4.

Virusuri tumorale ADN. Majoritatea tumorilor asociate virusurilor umane sunt rezultatul infecției cu virusuri tumorale ADN. Din cauza prevalenței crescute a carcinomului hepatocelular asociat hepatitei B, virusurile tumorale ADN sunt considerate cel mai frecvent factor inițiator al malignității.

Virusul Epstein-Barr (EBV). Prevalența infecției cu EBV în întreaga lume este extrem de mare, cu seropozitivitate pentru anticorpi EBV de aproximativ 90%. EBV infectează celulele epiteliale și unele celule B și produce un spectru de boli de la forme active, înalt simptomatice cum este mononucleoza infecțioasă, până la manifestări cronice, indolente. Cancerele se dezvoltă la un mic număr de pacienți infectați cu EBV, iar epidemiologia acestora sugerează că în inducerea carcinogenezei de către EBV au importanță și cofactori din mediul înconjurător sau bagajul genetic al indivizilor afectați. De exemplu, limfomul Burkitt este întâlnit numai în Africa ecuatorială, unde malaria poate fi un cofactor. În Statele Unite, limfoamele cu celule B asociate EBV extraganglionar apar în circumstanțele imunosupresiei după transplant sau la indivizii cu sindrom de imunodeficiență dobândită (SIDA).

Virusul hepatitei B (HBV). Infecția cu virusul hepatitei B este întâlnită în întreaga lume. Una dintre multele manifestări ale hepatitei B este o infecție hepatică cronică care variază în funcție de severitate de la o formă ușoară, asimptomatică la una severă, cronică, activă care conduce la ciroză. Studii de cohortă și caz-control în Asia de Sud-Est și Africa arată că infecția cu HBV este asociată cu dezvoltarea carcinomului hepatocelular. Agentul transformant HBV poate fi gena HBV X, un segment din genomul HBV care este constant întâlnit în cancerele hepatocelulare asociate HBV.

Papilomavirusul uman (HPV). Indiciul asocierii carcinomului scuamos al colului uterin cu un agent infecțios a venit pentru prima dată din datele epidemiologice care arătau o creștere a incidenței acestui cancer la femeile cu parteneri sexuali multipli. Peste 90% din carcinoamele cervicale conțin HPV ADN, predominant subtipurile 16 și 18, care este integrat în ADN-ul celular. HPV infectează celulele epiteliale și induce proliferarea lor. În cazul epidermodisplaziei veruciforme, o afecțiune autosomal recesivă asociată cu imunitate celulară scăzută, infecția cu HPV conduce la apariția carcinomului cu celule scuamoase. Incidența semnificativă a carcinomului scuamos al anusului observat la bărbații homosexuali este de asemenea atribuită asocierii imunosupresiei indusă HIV și infecției HPV.

Virusuri tumorale ARN. În 1936 Bittner raporta că un agent transmisibil prin lapte era responsabil pentru creșterea incidenței cancerului de sân la șoareci, ceea ce a condus la identificarea virusului tumoral mamar al șoarecilor. De atunci, multe alte virusuri ARN au fost asociate cu tumori la animale. Virusurile tumorale ARN sunt retrovirusuri, o clasă de virusuri definită prin prezența unei enzime denumită revers-transcriptaza. Folosind revers-transcriptaza, retrovirusul produce o copie ADN a genomului viral ARN care poate fi integrată în ADN-ul celulei gazde, conducând la transformare. La oameni, virusurile leucemiei cu celule T, HTLV-I și HTLV-II sunt virusuri ARN asociate cancerului. Ca și HIV, aceste virusuri țintesc specific limfocitele T CD4+, contribuie la imunosupresie și induc tumori de origine hematogenă.

Imunodeficiența și cancerul

Teoria controlului imunologic împotriva cancerului constă în faptul că celulele imune efectoare elimină celulele

Tabelul 9-4
Tumori asociate cu virusuri

Virus	*Cancerul asociat*
Virusul Epstein-Barr (EBV)	Limfomul cu celule B, limfomul Burkitt, carcinomul nazofaringeal, boala Hodgkin
Virusul hepatitei B (HBV)	Carcinomul hepatocelular
Papilomavirusul uman (HPV) subtipurile 16 și 18	Cancerul cervical, carcinomul cu celule scuamoase
Papilomavirusul uman (HPV) subtipurile 5 și 8	Carcinomul cu celule scuamoase în asociație cu epidermodisplazia veruciformă
Virusul leucemiei umane cu celule T tip 1 (HTLV-I)	Leucemia/limfomul cu celule T ale adultului (ATLL)
Virusul leucemiei umane cu celule T tip 2 (HTLV-II)	Dereglări limfoproliferative cronice cu celule T
Virusul asemănător herpesului asociat sarcomului Kaposi (KSHV)	Sarcom Kaposi
Virusul imunodeficienței umane tip I (HIV-I)	Sarcom Kaposi, limfom non-Hodgkin, limfom Hodgkin, carcinomul anal cu celule scuamoase

transformate malign. Conform acestei teorii, dezvoltarea unei tumori reprezintă o insuficiență a supravegherii imune în menținerea homeostaziei tisulare. În ciuda progreselor în cunoașterea carcinogenezei, natura controlului imunologic și rolul răspunsului imunitar celular în progresia cancerului sunt neclare.

Stările de imunosupresie sunt asociate cu o creștere a riscului de cancer. Pacienții care primesc tratament imunosupresiv timp îndelungat pentru prevenirea rejecției alografei au o incidență crescută a cancerului de piele și a limfoamelor maligne. Efectul carcinogenic al radiațiilor ionizante și neionizante poate fi datorat în parte imunosupresiei legată de iradiere. Razele gamma și X afectează direct și indirect viabilitatea și funcția limfocitelor. Lumina UV induce imunosupresie indirect, posibil prin eliberarea de substanțe active biologic din celulele tegumentului. Concomitența tumoră indusă viral-status de imunosupresie oferă o dovadă puternică în favoarea faptului că o funcționare normală a sistemului imunitar inhibă carcinogeneza. De exemplu, SIDA este asociată cu sarcomul Kaposi, limfoame non-Hodgkiniene și cu carcinoame cu celule scuamoase. Sarcomul Kaposi și limfoamele non-Hodgkiniene asociate SIDA conțin frecvent fragmente de genom viral herpes-like asociat sarcomului Kaposi (KSHV), în timp ce cancerele cu celule scuamoase asociate SIDA sunt induse HPV.

În experimentele pe șoareci cu tumori induse de carcinogeni, pierderea limfocitelor T nu afectează semnificativ carcinogeneza, dar diminuează răspunsul organismului la tumorile transplantabile. Analizarea celulelor imunitare participante la controlul progresiei neoplazice relevă faptul că, în organismul normal, anumite compartimente celulare limfocitare, incluzând limfocitele T, B și NK, precum și macrofagele, participă la oprirea și distrugerea celulelor aberante.

Modificările genetice

Ipoteza pașilor multipli. Cancerul reprezintă o modificare fundamentală în genele care controlează funcția celulară. Se știe că dezvoltarea unui fenotip malign este multifactorială. Unele gene anormale (denumite gene susceptibile pentru cancer) pot fi moștenite în momentul concepției ca defecte ale liniei germinative. Genele cu susceptibilitate cunoscută pentru cancer afectează capacitatea celulei de a detecta și repara modificările genetice, alterează controlul imunologic al tumorilor, modifică metabolismul celular al carcinogenilor sau reglează creșterea tipurilor celulare specifice. Alte modificări genetice, cunoscute ca mutații somatice sunt dobândite prin interacțiunea cu agenți care alterează genomul celular, cum ar fi radiațiile, mutagenii chimici sau virusurile. Deși asocierea exactă a modificărilor genetice necesare carcinogenezei nu este pe deplin cunoscută, există dovezi care arată că procesul carcinogenetic necesită acumularea succesivă a defectelor genetice, care conduc la alterarea creșterii și diferențierii celulare caracteristice unui fenotip malign. Modificările genetice implicate în această „ipoteză a pașilor multipli" a dezvoltării cancerului sunt cel mai bine cunoscute pentru cancerul colorectal (Fig. 9-9). În 1988, Vogelstein și colaboratorii publicau un raport în care descriau mutațiile specifice din cancerul colorectal și care definea relația lor cu succesiunea adenom-carcinom. Acest raport a condus la acceptarea generală a ipotezei pașilor multipli ca bază pentru transformarea malignă și a oferit o perspectivă genetică a proceselor de inițiere, promovare și progresie a tumorii. Există date care arată că nu doar mutațiile specifice sunt esențiale pentru carcinogeneză, ci și faptul că ordinea în care aceste defecte sunt dobândite este importantă. Deși succesiunea evenimentelor nu este deplin cunoscută, ipoteza pașilor multipli ne oferă un cadru util pentru definirea naturii genetice a carcinogenezei.

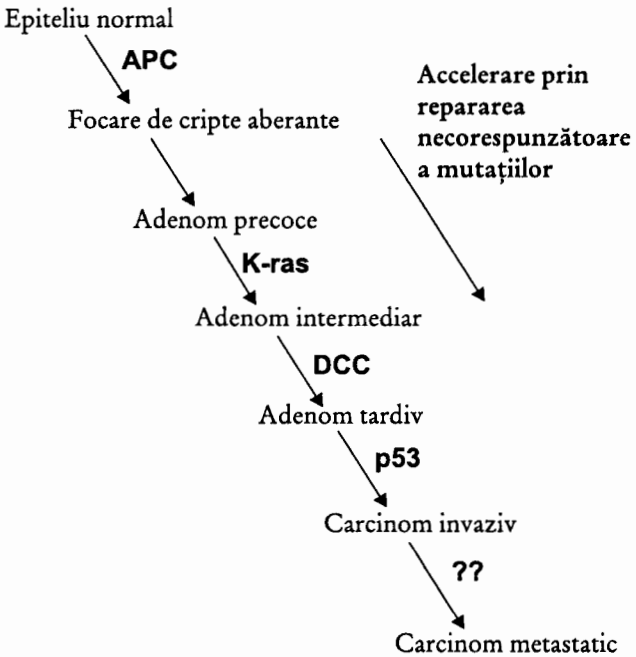


Fig. 9-9. Ipoteza pașilor multipli în dezvoltarea cancerului colorectal (Modificat după: *Kinzler KW, Vogelstein B: Lessons from hereditary colorectal cancer. Cell 87: 159-170, 1996.)*

Oncogene. Oncogenele sunt gene care promovează transformarea celulelor normale în celule tumorale, în general prin activarea accentuată a căilor de semnalizare intracelulară a creșterii. Oncogenele pot fi găsite în ADN-ul celular al mamiferelor (oncogene celulare) și în virusuri (oncogene virale). Oncogenele sunt denumite prin nume formate din trei litere, care sunt uzual derivate din tumorile sau linia celulară în care au fost pentru prima dată identificate. De exemplu, primul virus ARN identificat, virusul sarcomului Rous, conține oncogena *src*. Oncogenele derivate din genomul viral sunt etichetate cu prefixul „v" (de ex. v-*src*); oncogenele celulare sunt etichetate cu „c" (de ex. c-*src*). Protooncogenele sunt componente normale ale genomului care funcționează ca oncogene atunci când procese cum ar fi rearanjarea cromozomială sau transformarea virală fac ca exprimarea lor să fie modificată sau inadecvată. Oncogenele codifică proteine, uneori denumite oncoproteine, care modifică reglarea ciclului celular, și conduc la formarea tumorii.

Descoperirea retrovirusurilor ARN la începutul secolului al XX-lea a oferit baza pentru cunoașterea oncogenelor și a precursorilor lor, protooncogenele. După infecție, ARN-ul retroviral este transcris în ADN dublu-spiralat prin enzima virală revers-transcriptaza. ADN-ul retroviral este apoi integrat în ADN-ul cromozomial al gazdei, formând un provirus ADN. ADN-ul viral este transcris și tradus prin mecanismele celulei gazdă în ARN viral și proteine virale, care sunt asamblate în interiorul celulei gazdă. Noile particule virale sunt eliberate din celula gazdă prin înmugurire din membrana plasmatică. Virusurile oncogenice conțin segmente genetice care, prin integrarea în genomul celulei gazdă, conduc la transformarea neoplazică a acesteia. Retrovi-

rusurile pot, de asemenea, să inducă tumori prin activarea protooncogenelor celulare ale gazdei. De exemplu, gena *src* codifică o enzimă membranară responsabilă de fosforilarea proteinelor celulare, iar transformarea virală prin modificarea acestei gene conduce la semnalizarea intracelulară anormală care contribuie la dezvoltarea tumorii.

Studii genetice recente arată că tumorile conțin multe anomalii cromozomiale, cuprinzând câștigarea sau pierderea de cromozomi (aneuploidie) sau alterări în cromozomii individuali, cum ar fi translocări sau amplificări. Rolul cromozomului Philadelphia în leucemia mielocitară cronică umană este un exemplu de activare oncogenică prin rearanjare cromozomială. În cromozomul Philadelphia, un segment al cromozomului 9, purtător al oncogenei celulare c-*abl* este atașat la cromozomul 22 în interiorul unei gene cunoscută ca *bcr*. Exprimarea proteinei rezultată din fuziunea *bcr-abl* este importantă în dezvoltarea leucemiei, o observație confirmată pe studiile animale care arată că introducerea de secvențe *bcr-abl* cauzează leucemia (Fig. 9-10).

Oncogenele sunt împărțite în categorii depinzând de rolul jucat de proteinele lor în funcția celulară. Acestea includ factori de creștere, receptori pentru factori de creștere, protein-kinaze citoplasmatice, proteine ce se leagă de guanozin-trifosfat (GTP), factori de transcripție nucleară și reglatori ai ciclului celular (Tabelul 9-5).

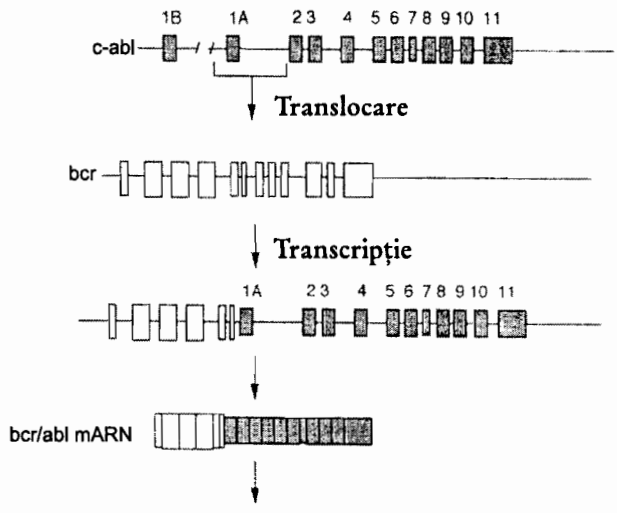


Fig. 9-10. Cromozomul Philadelphia. Activarea c-*abl* prin translocarea în mijlocul promotorului *bcr*. După translocare, transcripția continuă prin *abl*, conducând la un mesaj fuzionat conținând toți exonii fără 1A. Mesajul este apoi tradus într-o proteină de fuziune *bcr/abl*. *(Adaptat după Cooper, 1990.)*

Tabelul 9-5

Oncogene

Oncogene	*Cancer asociat*	*Proteina funcțională*
Factori de creștere		
int-2	Carcinom mamar	Factorul de creștere fibroblastic
sis		Factorul de creștere derivat din plachete
Receptori pentru factori de creștere		
*erb*B	Carcinom mamar	Receptor pentru factorul de creștere epidermal
fms		Receptor pentru factorul stimulator al coloniilor de monocite
ret	Sindrom MEN-II	Receptor pentru factorul de creștere al nervilor
trk		Receptor pentru factorul de creștere al nervilor
Protein kinaze citoplasmice		
src		Protein-tirozin-kinază
abl	CML, ALL, AML	Protein-tirozin-kinază
raf		Serin-treonin kinază
Proteină legată de Gtp		
gsp		Subunitatea α a proteinei G
ras	Cancer colorectal, pulmonar, pancreatic și de prostată (tumori epiteliale)	Proteina legată de GTP/GDP
Factori de transcripție nucleară		
jun		Factor de transcripție AP-1
fos		Factor de transcripție AP-1
myc	Limfom Burkitt, neuroblastom, cancer pulmonar cu celule mici, cancer colorectal	Proteină legată de ADN
*erb*A		Receptorul hormonului tiroidian
Reglatorii ciclului celular		
bcl-2	Limfom non-Hodgkin	Supresor al apoptozei
ciclin D1	Adenom paratiroidian (PRAD1), cancer mamar, esofagian, limfoame (*bcl*-1)	Ciclin

Gene supresoare tumorale și sindromul de predispoziție moștenită pentru cancer. Acțiunea normală a genelor supresoare tumorale este de a controla creșterea celulară. Pierderea funcționării acestor gene conduce la formarea tumorilor (Tabelul 9-6). Exemplul clasic de genă supresoare tumorală este gena retinoblastomului (RB1). Fiecare celulă normală are două copii ale genei RB1, iar pierderea funcției genei RB1 necesită mutația ambelor copii. În retinoblastomul familial, indivizii afectați moștenesc o mutație a RB1 care inhibă funcția liniei germinative (Fig. 9-11). Exprimarea fenotipului mutației RB1 necesită pierderea celei de-a doua alele prin mutație somatică, un concept cunoscut ca ipoteza „dubla-lovitură" a lui Knudson, după descrierea de către acesta a retinoblastomului familial în 1971. Majoritatea sindroamelor de predispoziție moștenită pentru cancer descrise până în prezent implică moștenirea unei alele mutante și a uneia normale a unei gene supresoare tumorale. Analizarea apariției tumorii la indivizii cu mutații în genele supresoare tumorale ale liniei germinative arată că pentru exprimarea fenotipului de cancer sunt necesare mutații adiționale în oncogenele *ras*, *c-myc*, etc., o observație în conformitate cu ipoteza pașilor multipli a carcinogenezei. Această teorie este susținută și de variabilitatea în exprimarea fenotipică și în timpul dezvoltării cancerului printre membrii acestor familii. Este probabil ca gene modificate sau influențele mediului să contribuie la această variabilitate.

Retinoblastomul ereditar și gena RB1. Retinoblastomul, o tumoră retiniană pediatrică, apare atât în forme sporadice cât și familiale. Retinoblastoamele sporadice se dezvoltă în primii șapte ani de viață și sunt în general unilaterale. Din contră, retinoblastoamele familiale apar de obicei în primul an de viață și sunt caracterizate prin tumori multiple implicând ambii ochi. Penetranța mutației RB1 în aceste familii este de peste 90%. Produsul genei retinoblastomului este o proteină nucleară importantă pentru reglarea ciclului celular. Produsul genei RB1 (proteina Rb) se leagă la și sechestrează ciclina D ca și E2F, un factor de transcripție care conduce la tranziția ciclului celular G_1-S. Rb inhibă capacitatea E2F de legare la ADN și inițiază transcripția genelor pentru sintezele ADN, cum ar fi c-*myb* și c-*myc*. O mutație în RB1 promovează creșterea necontrolată a celulelor prin creșterea activității E2F.

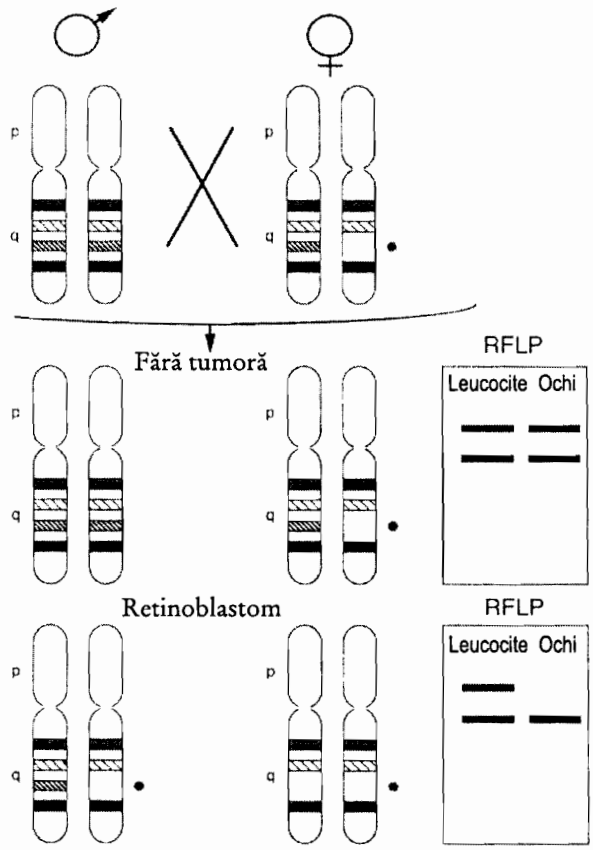


Fig. 9-11. Retinoblastomul este asociat cu o deleție în banda 14 de pe brațul lung al cromozomului 13. Când sunt heterozigoți pentru deleție, se poate să nu existe tumoră. Totuși, dacă pierderea apare în alt cromozom din celulele ochiului, se va dezvolta retinoblastomul. Analizarea ADN din celulele sangvine și din celulele ochiului descendenților (utilizând polimorfismul restricție-fragment-lungime, RFLP) arată deleția în celulele din ochii homozigoților, în timp ce leucocitele periferice ale heterozigoților au un fenotip normal.

Tabelul 9-6

Genele supresoare tumorale asociate cu cancerul uman

Genă	*Sindrom*	*Localizare*	*Funcție*
APC	Polipoza adenomatoasă familială	5q21	? Alterarea adeziunii celulare; ? proliferare celulară modificată sau apoptoză
p53	Li-Fraumeni	17p13	Proliferare celulară alterată, defect de verificare a ciclului celular, reparare ADN
NF1	Neurofibromatoza tip I	17q11	? Semnal de transducție mediată prin microtubuli
NF2	Neurofibromatoza tip II	22q12	? Funcția citoscheletului
?	MEN tip I	11q13	Necunoscută
p16	Melanom malign ereditar	9p21	Inhibitor kinazic ciclin-dependent
RB1	Retinoblastom ereditar	13q14	Defect de verificare a ciclului celular;? reglarea sintezei ADN
BRCA-1	Cancer mamar și ovarian ereditar	BRCA-1-17q21	Necunoscută
BRCA-2		BRCA-2-13q12	
hMSH-2	Cancer colorectal nonpolipozic ereditar	hMLH-1-3p21	Defecte de reparare
hMLH-1		hMSH-2-2p21-22	
hPMS-1		hPMS-1-2q31-33	
hPMS-2		hPMS-2-7p22	

Sindromul Li-Fraumeni și p53. În 1979, p53 a fost prima proteină nucleară celulară identificată ca fiind asociată cu virusul tumoral SV40. Aceasta până în 1989 când p53 a fost recunoscută ca o genă supresoare tumorală și identificată ca o mutație a liniei germinative asociată cu sindromul Li-Fraumeni, o agregare familială a cancerului de sân, sarcoamelor de țesuturi moi, tumorilor cerebrale, osteosarcomului, leucemiei și carcinomului adrenocortical. Indivizii afectați dezvoltă cancer spre vârsta de 70 de ani prin pierderea somatică a tipului sălbatic de alelă p53.

Inactivarea genei p53 constituie unul din majoritatea defectelor genetice detectabile în tumori. Proteina p53 joacă un rol crucial în păstrarea integrității genomului celular prin oprirea temporară a ciclului celular ca răspuns la un defect, permițând un timp adecvat pentru repararea ADN înaintea replicării. În circumstanțele unui defect sever, proteina p53 este capabilă să declanșeze moartea celulară programată, eliminând astfel celulele defecte înainte ca replicarea să aibă loc. Prin stimularea sintezei proteinelor nucleare, cum este Gadd45, p53 poate să faciliteze indirect repararea ADN (Fig. 9-12). Dată fiind importanța ei în prevenirea replicării genomului defect, p53 a fost botezată „gardianul genomului"; funcția unei p53 intacte este crucială pentru prevenirea tumorii.

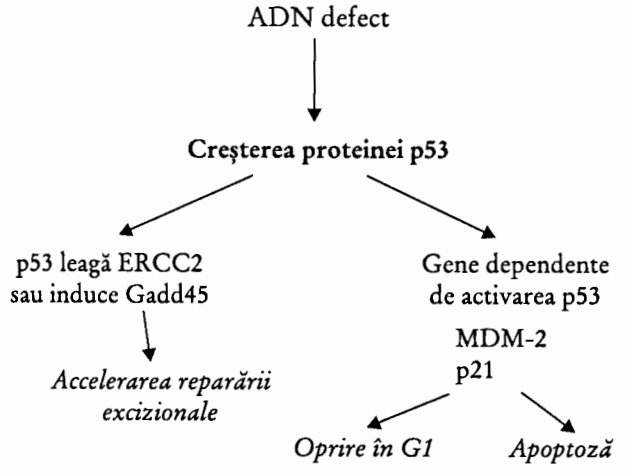


Fig. 9-12. Funcția p53. Inducerea sintezei p53 prin ADN defect conduce la un număr de efecte, cuprinzând oprirea progresiei ciclului celular pentru a permite timpul necesar reparării ADN sau inducerea apoptozei celulare în circumstanțele în care celula a suferit un defect mai sever. p53 stimulează direct și indirect mecanismul de reparare al ADN prin legarea la ERCC3, o moleculă de reparare prin excizie și prin inducerea genei care codifică Gadd45 (care oprește creșterea și produce modificări), o proteină ce accelerează repararea ADN.

Polipoza adenomatoasă familială și gena APC. Mutația genei polipozei adenomatoase colonice (APC) a fost prima dată localizată în 1991 la un pacient cu o formă rară, autosomal dominantă, de cancer colorectal moștenit, cunoscut ca polipoza adenomatoasă familială (FAP). FAP este caracterizată prin dezvoltarea de multiple adenoame intestinale și de progresia aproape 100% spre carcinom colorectal în timpul vieții la indivizii netratați. FAP este o boală sistemică cu un fenotip ce poate include adenoame sau carcinoame duodenale, tumori desmoide, osteoame mandibulare, hipertrofia congenitală a epiteliului retinian pigmentat și tumori cutanate epidermoide. FAP rezultă dintr-o mutație în gena APC a liniei germinative, localizată pe cromozomul 5q21, care conduce la producția unei proteine APC fragmentate. Deși funcția exactă a proteinei APC nu se cunoaște, această moleculă intracelulară se leagă la și induce degradarea β-cateninei, o glicoproteină asociată atât cu adeziunea celulară, cât și cu semnalizarea intracelulară. Mutațiile în gena APC au fost găsite la peste 80% din cancerele colorectale sporadice, sugerând că această mutație, ca și cea a p53, este importantă în patogeneza tumorilor sporadice.

Melanomul malign ereditar. Studierea familiilor predispuse la melanom (melanom malign familial) a condus la localizarea genei responsabile. Această genă, identificată pe 9p21, codifică o proteină cunoscută ca p16, aparținând unei familii de proteine care inhibă activitatea kinazelor cyclin-dependente (CDKs). Inhibitorii kinazelor cyclin-dependente, cum este p16, modulează mecanismele care orientează celulele spre mitoză și replicarea ADN. Genele inhibitorii CDK acționează ca supresoare tumorale, iar mutațiile în genele inhibitoare CDK sunt asociate cu dezvoltarea tumorală.

Analiza genetică a familiilor de olandezi predispuși la melanom a relevat mariajul între două familii cu mutații p16 ale liniei germinative. Aceasta a furnizat oportunitatea unică de a studia doi indivizi homozigoți pentru mutațiile p16 la naștere. Unul dintre acești indivizi a supraviețuit până la vârsta de 55 de ani fără semne de melanom și se pare că a murit printr-un adenocarcinom intraabdominal. Celălalt individ a dezvoltat trei melanoame maligne până la vârsta de 15 ani. Acest neobișnuit experiment uman demonstrează că penetranța și expresivitatea mutației p16 este foarte variabilă. Contribuția globală a mutației p16 la incidența melanomului este scăzută; studiile melanoamelor familiale și sporadice demonstrează o rată foarte scăzută a mutației p16.

Neoplazia endocrină multiplă. Sindroamele de neoplazie endocrină multiplă (MEN) sunt caracterizate prin moștenirea autosomal dominantă a proliferării alterate în glandele endocrine specifice. Există trei sindroame MEN distincte: (1) MEN I, caracterizat prin tumori endocrine hipofizare, paratiroidiene și pancreatice; (2) MEN IIA, caracterizat prin feocromocitom, cancer tiroidian medular și tumori paratiroidiene; și (3) MEN IIB caracterizat prin feocromocitom, cancer tiroidian medular, neuroame oculare și orale, ganglioneuromatoză gastrointestinală și aspect marfanoid al corpului. Gena pentru MEN I a fost găsită pe cromozomul 11q13, deși localizarea sa specifică nu a fost identificată. Originea și studiile tisulare tumorale ale MEN I sugerează că această genă aparține familiei genelor supresoare tumorale. MEN IIA și IIB constituie sindroame separate genetic care sunt guvernate de o oncogenă, și nu de o genă supresoare tumorală. Familiile MEN II au mutații dominante ale liniei germinative în proto-oncogena *ret*, care codifică un receptor pentru factorul de creștere.

Cancerul familial mamar și ovarian. Genele cu susceptibilitate pentru cancerul mamar și ovarian includ BRCA-1 și BRCA-2, gene presupuse a fi supresoare tumorale situate pe cromozomii 17q21 și respectiv 13q12. În familiile cu o rată mare a cancerului de sân, adică cel puțin patru cazuri pe familie, aproximativ 50% din indivizii afectați au mutații în BRCA-1 și 30% în BRCA-2. În familiile cu rată crescută atât a cancerului mamar cât și ovarian, 75% sunt atribuite BRCA-1 și 23% BRCA-2. BRCA-2 este mai adesea asociată cancerului mamar la bărbați, iar mutațiile moștenite în BRCA-2 pot fi implicate în 15% din toate cancerele mamare la bărbați. Familiile cu mutații ale liniei germinative în

BRCA-2 au de asemenea un risc crescut pentru cancerele prostatice.

În familiile cu risc crescut cuprinse în studiile BRCA-1, moștenirea unei mutații a BRCA-1 a fost asociată cu un risc mai mare de 80% de cancer de sân la femeile din aceste familii. Studierea familiilor de evrei Ashkenazi purtând o mutație particulară a BRCA-1, 185delAG, demonstrează o penetranță totală a acestei mutații de 38% până la vârsta de 40 de ani, 69% până la 50 de ani și 85% până la 65 de ani. Funcțiile proteinelor genelor BRCA-1 și BRCA-2 sunt necunoscute.

Studii epidemiologice arată că mutațiile în gena asociată cu ataxia telangiectazică (AT) sunt de asemenea asociate cu un risc crescut pentru cancerul mamar. Aproximativ 2% din populație este purtătoare heterozigotă a alelei genice defective AT, iar proporția cancerului de sân atribuită purtătorilor genei AT este de aproximativ 4%.

Cancerul colorectal nonpolipozic ereditar. Cancerul colorectal nonpolipozic ereditar (HNPCC) a fost pentru prima dată descris de Aldred Warthin, patolog la Universitatea din Michigan, în 1895. Croitoreasa lui a murit la o vârstă tânără de cancer al „organelor feminine" și a fost membră a unei familii cu o incidență crescută a cancerului de colon, endometrial și gastric. În 1966, Henry Lynch descria ceea ce el numea sindromul de cancer familial, într-un studiu asupra a două mari familii din Midwestern cu o incidență crescută a cancerului de colon. În 1995, Grupul de Colaborare Internațională pentru HNPCC (International Collaborative Group on HNPCC) propunea criteriile Amsterdam ca o definiție pentru HNPCC (Tabelul 9-7).

Tabelul 9-7

Criteriile Amsterdam pentru cancerul colorectal nonpolipozic ereditar

1. Trei sau mai multe rude cu cancer colorectal verificat histologic, din care una este rudă de gradul întâi a celorlalte două.
2. Cancer colorectal implicând cel puțin două generații.
3. Unul sau mai multe cancere colorectale diagnosticate înainte de 50 de ani.

Toate trei condițiile trebuie să fie îndeplinite pentru diagnosticul HNPCC.

SURSA: Vasen HFA, Mecklin J-P, Meerakhan P, Lynch HT: The International Collaborative Group on HNPCC. *Lancet* 345:1183-1184, 1995.

Bazele moleculare pentru HNPCC au fost caracterizate prin studii asociative ale genelor cunoscute având susceptibilitate pentru cancerul de colon, cum sunt p53 și APC, în familiile ce îndeplinesc criteriile Amsterdam. Deși nu s-a găsit legătura cu aceste gene, cercetătorii au descoperit o rată înaltă a mutației în microsateliții ADN care sunt secvențe repetitive scurte ale mono-, di- sau tri-nucleotidelor dispersate prin tot genomul normal. Ei postulau că mutațiile asociate HNPCC producând această „instabilitate microsatelită" codifică factorii necesari pentru replicarea și repararea ADN. Un studiu din 1993 utiliza markeri microsateliți pentru a reprezenta HNPCC pe 2p15-16, iar un studiu ulterior asocia HNPCC la mutațile pe 3p. Se pare că peste 70% din cazurile de HNPCC implică mutații într-una din cele patru gene identificate ca reparate necorespunzător. Aceste gene codifică proteine care recunosc, elimină și repară nucleotide necorespunzătoare, păstrând integritatea genomului. Un defect în repararea necorespunzătoare fixează teoretic nivelul de acumulare de multiple mutații necorectate necesare pentru dezvoltarea cancerului.

Tendința moștenită de a dezvolta cancer este presupusă a fi asociată cu 1 până la 5 % din toate cancerele colorectale, cu 5 până la 10% din cancerele mamare și 5 până la 10% din cancerele ovariene. Multe din sindroamele de predispoziție moștenită pentru cancer implică mutații ale liniei germinative în genele care contribuie și ele la dezvoltarea cancerelor sporadice, cum sunt p53, APC și MLH-1. Familiile cu sindroame de predispoziție moștenită pentru cancer constituie cel mai puternic exemplu de gene supresoare tumorale în acțiune, dar majoritatea tumorilor asociate cu disfuncția genei supresoare tumorale sunt sporadice. Aceste sindroame, totuși, oferă oportunitatea de a studia carcinogeneza pe modele care sunt relevante pentru cancerele mai frecvente, nonfamiliale.

Modificări funcţionale în carcinogeneză

Progresia tumorală implică achiziția de către coloniile maligne a câtorva abilități. Aceste celule trebuie să fie capabile (1) să invadeze membrana bazală și țesuturile înconjurătoare prin producerea de proteaze, (2) să recruteze vase sangvine pentru suportul creșterii masei tumorale, (3) să evite distrugerea de către celulele efectoare ale apărării imunitare, cum sunt celulele NK, (4) să migreze prin țesuturi, proces care necesită producerea și recrutarea de molecule de adeziune celulară și citokine chemotactice, și (5) să ajungă în locuri situate la distanță, să adere și să stabilească noi colonii tumorale. Există multe paralele între dezvoltarea fetală și transformarea malignă. În timpul dezvoltării, comportamentul celulelor individuale este determinat de programele de dezvoltare reglată care conduc la formarea de colonii celulare unitare. Procesele de tumorogeneză implică disfuncția acestor programe de dezvoltare normală. Acest principiu este clar ilustrat în dezvoltarea unui teratom, unde tumora rezultată tinde să reproducă un organism intact.

Dezvoltarea embrionară normală și homeostazia tisulară depind de comunicarea intracelulară planificată specific. Multe din aceste comunicări rezultă din producerea și eliberarea de factori de creștere, cum este factorul de creștere epidermal, precum și din semnalele eliberate de moleculele de adeziune în urma contactului celulelor. Tumorogeneza este caracterizată prin întreruperea acestor mecanisme de reglare a creșterii, un proces care implică atât activarea și exprimarea protooncogenelor, cât și inactivarea genelor supresoare. Deși tumorile au fost mult timp considerate țesuturi autonome, este clar că o tumoră nu poate exista fără stroma ei înconjurătoare. Anumite tumori necesită medii particulare de creștere, după cum arată localizările metastatice caracteristice multor tumori tisulare solide. Un exemplu evident al dependenței tumoră-organism este angiogeneza, însă există multe alte posibilități pentru reglarea creșterii tumorale prin micromediul înconjurător al unei tumori. Rezultatul carcinogenezei este distrugerea relației homeostatice normale dintre celulele transformate și țesuturile înconjurătoare normale.

Relaţiile între tumori şi ţesuturile normale ale organismului

Invazia locală. În timpul tranziției de la carcinomul in situ la cel invaziv, celulele tumorale trebuie să traverseze membrana bazală și să intre în stroma tisulară înconjurătoare.

Membrana bazală intactă, o matrice densă de colagen, glicoproteinele și proteoglicanii nu conține pori destul de largi pentru penetrarea de către celulele intacte, și deci invazia tumorală trebuie să implice distrucția parțială a acestei bariere. De cealaltă parte a membranei bazale se află stroma tisulară, o colecție de fibroblaști, miofibroblaști și alte celule stromale. Aceste celule participă activ la invazia tumorală. Procesul invaziei tumorale locale poate fi împărțit în trei pași: adeziunea celulară tumorală, disoluția matricei și migrarea.

Adeziunea celulară tumorală. Creșterea țesuturilor normale este caracterizată prin adeziunea celulelor, un proces asociat cu proliferarea și diferențierea celulară, astfel că o celulă care pierde acest contact este supusă involuției. În timpul carcinogenezei, condiția pentru adeziunea celulară este pierdută, iar o singură celulă infiltrează țesuturile locale într-o manieră relativ independentă. Adeziunea celulară și reglarea creșterii obținute prin acest contact sunt mediate de molecule de adeziune celulară (CAM), care sunt complexe de glicoproteine transmembranare prezente pe suprafața celulelor epiteliale și stromale. Aceste molecule de adeziune interacționează și cu suprafața membranei bazale, care conține receptori glicoproteici, ca de exemplu laminina, colagen tip IV și fibronectină.

CAM sunt împărțite în patru clase principale în funcție de structura lor și funcția generală. Acestea includ caderinele, integrinele, selectinele și receptorii superfamiliei imunoglobulinelor. În plus, alte molecule celulare de suprafață, ca de exemplu moleculele complexului major de histocompatibilitate (MHC) și CD44, contribuie la adeziunea celulară tumorală (Fig. 9-13).

Caderinele. Caderinele sunt glicoproteine transmembranare care mediază adeziunea celulară calciu-dependentă homofilică. Există trei clase majore de caderine: caderine E, modulând adeziunea între celulele epiteliale, caderine N, controlând adeziunea în țesutul nervos, cardiac și pulmonar, și caderine P, furnizând adeziunea în țesuturile intestinal, cardiac și pulmonar. Porțiunea intracelulară a caderinei este asociată cu citoscheletul de actină precum și cu moleculele implicate în transmiterea semnalelor reglatoare ale creșterii către nuclei. Analizarea tumorilor epiteliale umane arată o pierdere considerabilă a exprimării caderinei E, iar studiile liniei celulare arată că reintroducerea caderinei E într-o celulă tumorală inhibă capacitatea ei invazivă.

Integrinele. Integrinele sunt glicoproteine heterodimerice transmembranare care mediază adeziunea între celulele epiteliale și proteinele matricei extracelulare. Au fost identificate mai mult de 20 de tipuri diferite de integrine, multe dintre ele cu specificitate tisulară. Integrinele recunosc în mod caracteristic proteinele matricei extracelulare printr-o secvență tripeptidică a Arg-Gly-Asp prezentă în fibronectină, vibronectină și într-o varietate de alte proteine de adeziune. Exprimarea la suprafață a integrinelor și interacțiunea lor cu proteinele extracelulare pot fi modulate prin factori citokinici cum sunt factorul de necroză tumorală (TNF), gamma interferon (γ-IFN) sau factorul de transformare a creșterii β1 (TGF-β1). Cuplarea integrinelor la liganzii lor conduce la transmiterea semnalelor pentru proliferarea și diferențierea celulară. Procesul de invazie tumorală sau metastazare poate implica pierderea unei adeziuni și semnalizări integrin-modulate corespunzătoare, conducând la activarea celulară, și stabilirea de colonii metastatice tisulare specifice.

Selectinele. Selectinele sunt molecule de adeziune prezente pe celulele endoteliale și hematopoietice. Aceste molecule celulare de suprafață guvernează procesele adeziunii și revenirii leucocitare. Au fost descrise trei tipuri de selectine: (1) selectina E sau molecula 1 de adeziune endotelială-leucocitară, (2) selectina P sau proteina granulară membranară 140 și (3) selectina L sau selectina leucocitară specifică. Selectinele E și P sunt exprimate pe celulele endoteliale activate și mediază legarea leucocitelor la celulele endoteliale. Selectina L, găsită pe suprafața leucocitelor, controlează revenirea leucocitelor la organele limfoide. S-a demonstrat că selectina E are capacitatea de a recunoaște antigenul Le^x (SLX), un complex carbohidrat care este exprimat la niveluri înalte în cancerul colorectal metastatic. Exprimarea alterată a carbohidraților celulari de suprafață poate fi unul din mecanismele de progresie tumorală.

Superfamilia imunoglobulinelor. Superfamilia Ig este caracterizată printr-un domeniu extracelular imunoglobulin-like și repetări ale fibronectinei tip III. Aceste molecule mediază interacțiunile celulare homo- și heterotipice. Molecula de adeziune celulară neurală (N-CAM) este un exemplu al superfamiliei Ig. Proteina produsă de gena DCC, localizată pe cromozomul 18q, arată o asemănare semnificativă cu N-CAM. Această genă este mutantă în cancerul metastatic colorectal, arătând că funcționarea normală a proteinei DCC este importantă pentru prevenirea invaziei celulare și/sau a metastazării.

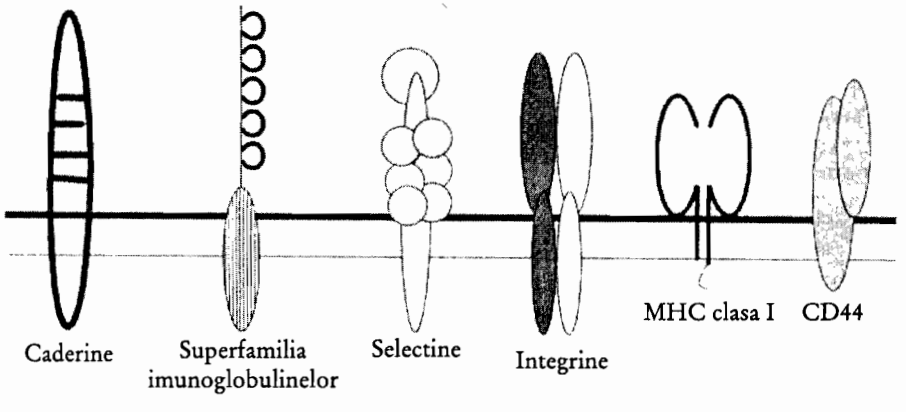


Fig. 9-13. Molecule de adeziune. Există patru tipuri majore de receptori transmembranari clasificați ca molecule de adeziune: (1) caderine, care în general mediază adeziunea celulară calciu-dependentă homotipică; (2) superfamilia imunoglobulinelor, mijlocind interacțiunile calciu-independente heterotipice și homotipice; (3) selectinele, care sunt molecule calciu-dependente similare proteinelor legate de complement, prezente pe celulele hematopoietice sau endoteliale; și (4) integrinele, care sunt receptori heterodimerici pentru proteinele matricei extracelulare. În plus, alte proteine asociate membranei, cum sunt moleculele MHC și CD44 sunt importante în semnalizarea contactului celular.

Câteva alte molecule celulare de suprafață contribuie la interacțiunile celulare guvernând comportamentul tisular normal. Acestea includ moleculele complexului major de histocompatibilitate (MHC), în special MHC clasa I. Moleculele MHC clasa I formează complexe cu peptide procesate endogen, cum sunt proteinele virale, și țintesc celulele infectate sau anormale pentru distrugerea de către celulele efectoare imune. Una din căile prin care celulele anormale se ascund de controlul imunitar este prin modificarea exprimării moleculelor MHC. Altă moleculă celulară de suprafață cu un rol special în tumorogeneză este CD44, o proteină prezentă în izoforme variate create prin îmbinări alternative ARNm. Se presupune că variantele complexelor CD44 facilitează recircularea limfocitelor și întoarcerea la țesuturile limfatice. În plus, CD44 este prezentă pe suprafața celulelor epiteliale, iar izoforme particulare sunt supraexprimate atât pe tumorile primare cât și pe metastaze.

Disoluția matricei. Pe modelele experimentale de infiltrare tumorală, după adeziunea celulelor tumorale se produce o zonă localizată de liză în membrana bazală, lângă punctul de contact cu celula tumorală. Această lezare a matricei apare la 2-8 ore după atașarea celulei tumorale ca rezultat al enzimelor secretate direct de celula tumorală și de fibroblaștii stromali. Aceste enzime aparțin unei familii cunoscute ca metaloproteinaze (MMP). Exemple de aceste enzime sunt colagenazele interstițiale, colagenazele tip IV și stromelizinele. Inhibitorii naturali ai proteazelor cunoscuți ca inhibitorii tisulari ai metaloproteinazelor (TIMPs), produși fie de către organism, fie de către tumora însăși, pot contracara acest proces. O dată ce bariera constituită de membrana bazală este depășită, celulele tumorale sunt libere să migreze în stroma tisulară înconjurătoare (Fig. 9-14).

Migrarea. Pe lângă adeziune și proteoliză, este necesară motilitatea tumorală activă pentru invazia și metastazarea tumorală. Într-un impresionant studiu in vivo al lui Wood în 1958, a fost utilizată microcinematografia pentru a observa direct migrarea celulelor carcinomatoase la iepure, din vasele urechii acestuia. Ca majoritatea funcțiilor celulare, motilitatea celulară tumorală implică interacțiunile cu suprafața celulară fixă și factori solubili. Studii morfologice arată că, precum leucocitele, mișcarea tumorală este caracterizată prin extensia de pseudopode ameoba-like. Această mișcare necesită coordonarea unor multipli pași, incluzând protruzia celulară și formarea unei noi adeziuni la polul de contact premergător cu eliberarea vechilor interacțiuni adezive de la polul de contact anterioar. O varietate de citokine stimulează motilitatea celulelor tumorale. Acestea cuprind citokine derivate din celulele tumorale, cum sunt factorul de motilitate autocrin, autotaxin și factorul de dispersare (Tabelul 9-8). Multe molecule de adeziune, în principal cele aflate în matricea extracelulară, ca de exemplu laminina, colagenul, fibronectina și trombospondina, servesc ca factori de atracție ai celulelor tumorale.

Angiogeneza. Angiogeneza sau formarea de noi vase sangvine este importantă pentru toate fazele progresiei tumorale (Fig. 9-15). Fără formarea de noi vase, tumorile vor depăși rapid suportul nutrițional local și vor fi incapabile să formeze noi colonii după metastazarea la distanță. Ca toate aspectele creșterii tumorale, procesul de angiogeneză implică semnale complexe eliberate între celula tumorală și organismul înconjurător. La inițierea angiogenezei, celulele endoteliale din vasele de lângă tumoră sunt stimulate pentru a degrada

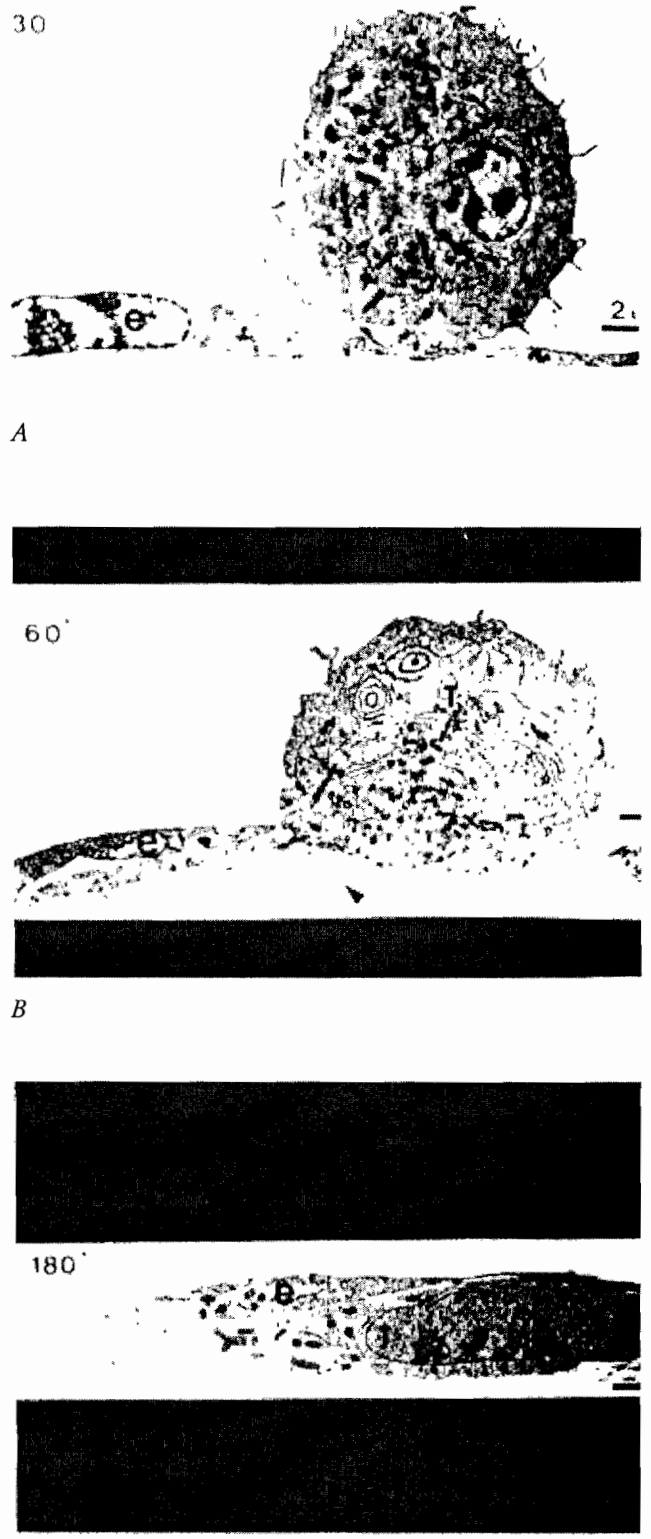


Fig. 9-14. Transmisia micro-electronică a invaziei membranei bazale in vitro de către o masă tumorală celulară. După o incubație de 30 de minute (A) există o atașare clară la stratul endotelial. La 60 min (B) și 180 min (C) există o invazie evidentă a endoteliului și stabilire a celulelor neoplazice în modelul endotelial.

matricea extracelulară. Aceasta este urmată de migrarea celulelor endoteliale în stroma perivasculară, în direcția

stimulului angiogenic, inițiind un mugur capilar care eventual formează un vas tubular. Creșterea unei colonii tumorale peste 1cm^3 necesită vascularizația tumorii prin angiogeneză. Angiogeneza este parțial mediată de factori solubili secretați local. Acești factori includ: factorul de creștere fibroblastic bazic (bFGF), FGF acid (aFGF), factorul de creștere vascular endotelial (VEGF), factorul de creștere al celulelor endoteliale derivat din plachete (PD-ECGF), factorii de transformare a creșterii α și β (TGF-α și -β), angiogenina, TNF-α și interleukina -8 (IL-8) (Tabelul 9-9).

Tabelul 9-8

Mediatorii motilității celulare tumorale

Factorul autocrin de motilitate
Autotaxin
Factorul de dispersare
Moleculele matricei extracelulare:
Laminin
Colagen
Fibronectină
Trombospondină

Tabelul 9-9

Factori de angiogeneză

Factorul de creștere fibroblastic acid
Factorul de creștere fibroblastic bazic
Factorul de creștere celular vascular endotelial
Factorul de creștere al celulelor endoteliale derivat din plachete
Factorul de trasformare a creșterii-α
Factorul de trasformare a creșterii-β
Factorul de necroză tumorală-α
Angiogenina
Interleukina-8

Angiogeneza tumorală este un proces complex, explicat doar parțial prin prezența factorilor angiogenici secretați de celulele tumorale. Celulele tumorale însele eliberează factori angiogenici ca de exemplu VEGF și FGF, precum și câțiva care nu au fost încă pe deplin purificați sau caracterizați. Angiogeneza tumorală poate apărea prin supresarea substanțelor inhibitoare ale angiogenezei secretate normal, cum este trombospondina. Tumorile pot fi capabile să recruteze macrofage și apoi să le activeze pentru a secreta factori angiogenici cum sunt TNF și IL8.

Dezvoltarea potențialului angiogenic într-o tumoră constituie un indicator important al comportamentului său biologic. De exemplu, prezența unei vascularizații crescute într-un stadiu precoce (I sau II) de cancer mamar indică o probabilitate semnificativ crescută de recurență tumorală. Angiogeneza într-un stadiu precoce al cancerului de sân este de asemenea corelată cu prezența metastazelor limfoganglionare în timpul stadializării chirurgicale inițiale, arătând că angiogeneza este strâns legată de potențialul metastatic. S-a arătat, de asemenea, că dezvoltarea potențialului metastatic este dobândit la o densitate critică a vaselor sangvine într-o leziune canceroasă mamară primară. Aceste observații ridică posibilitatea ca agenții angiogenici, cum sunt analogii fumagilinici inhibitori ai angiogenezei derivați din fungi, să poată furniza beneficii în tratamentul cancerului.

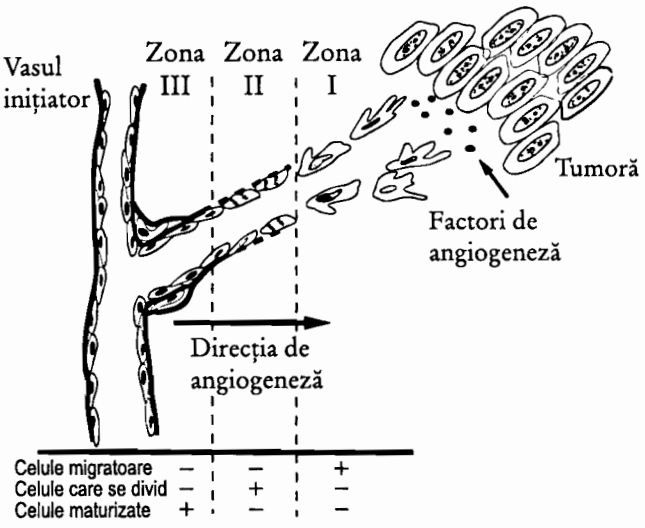


Fig. 9-15. Modelul neovascularizației așa cum apare în vecinătatea unui neoplasm în creștere. Celulele endoteliale răspund la factori angiogenici, unii dintre ei putându-și avea originea în tumoră, prin formarea de noi vase din vasele „mame" alăturate. Marginea principală a zonei I are un număr de celule endoteliale migratoare, în timp ce nivelul următor este compus din celule proliferatoare. În zona III celulele de lângă vasele inițiatoare sunt maturizate și seamănă morfologic cu endoteliul vascular. *(Adaptat după Folkman, 1984.)*

Metastazarea. Tumorile metastatice se dezvoltă sub formă de clone care iau naștere din tumora primară heterogenă. Se presupune că atunci când o celulă tumorală capătă o virulență particulară, ea dobândește capacitatea de a metastaza. Date recente arată că metastazarea celulară tumorală necesită multiple interacțiuni organism-tumoră, iar procesul de metastazare începe probabil devreme în cursul creșterii tumorii primare. Celula metastatică trebuie să fie capabilă de mai mult decât a crește și a se divide într-un nou loc; ea trebuie, de asemenea, să ajungă la distanță de populația tumorală originală, să treacă prin membrana bazală în vasele sangvine, să ajungă și să adere la distanță și să inducă angiogeneza. Aceste activități necesită coordonarea proceselor de proteoliză, motilitate, adeziune, reacția factorilor de creștere și activitatea angiogenică. Deoarece toate aceste procese sunt funcții naturale ale creșterii și dezvoltării, defectul de bază al metastazării constă în reglarea aberantă a acestor procese.

Adeziunea este o componentă evidentă a comportamentului metastatic, atât în pierderea inițială a atașamentului la masa tumorală celulară primară, cât și în preferința anumitor tumori pentru locuri de metastazare. În ciuda progreselor în cunoașterea mecanismelor adeziunii celulare, este încă dificil să definim condițiile adeziunii pentru metastazare. Multe dintre fenomenele de adeziune descrise anterior sunt implicate în dezvoltarea leziunilor metastatice. Un astfel de exemplu este interacțiunea fibronectinei, colagenului și lamininei din matricea extracelulară cu receptorii celulari tumorali pentru integrine sau nonintegrine. Au fost identificate unele fenomene de adeziune specifică de organ, sprijinind ipoteza că adeziunea specifică reprezintă motivul pentru localizările metastatice preferențiale ale anumitor tumori. Studiile in vivo și in vitro arată că interferarea cu moleculele de adeziune poate inhiba metastazarea.

Dezvoltarea potențialului metastatic într-o clonă celulară tumorală este corelată cu prezența proteolizei un proces deja descris pentru rolul său în invazia și migrarea celulelor tumorale prin țesuturi. Blocarea anumitor proteaze, ca de exemplu activatorul plasminogenului de tip urokinazic, previne instalarea metastazelor. Comparate cu celulele nemetastazante, celulele metastatice ale melanomului uman exprimă niveluri înalte de factor tisular, inițiatorul celular major al cascadei coagulării. Factorul tisular poate promova metastazarea deoarece permite creșterea adeziunii tumoră-celulă endotelială și facilitează transmigrarea celulelor tumorale prin endoteliu.

Tumorile metastazante au predilecție pentru anumite organe (Tabelul 9-10). La oameni, tumorile de colon metastazează frecvent în ficat, carcinomul cu celule renale în plămân, melanomul în plămân și creier, cancerul de prostată în os, cancerul de sân în plămân, ficat, creier și os, iar melanomul ocular în ficat. Selectarea unui loc de metastazare pentru o tumoră particulară este probabil guvernată de adeziunea și factorul de creștere caracteristic locului de metastazare și de necesitățile tumorii metastatice. De exemplu, celulele metastatice ale melanomului exprimă mai multă integrină VLA-4 decât celulele nemetastatice, arătând că această moleculă de adeziune și ligandul ei, V-CAM, au un anumit rol în determinarea endoteliului specific pentru localizarea depozitului metastatic (Fig. 9-16).

Rolul limfaticelor regionale în neoplazie în general și în metastazare în particular este pe cât de controversat, pe atât de important. Teoriile recente ale progresiei cancerului postulează că ganglionii limfatici regionali constituie un filtru care este o barieră eficientă, dar temporară în calea răspândirii celulelor tumorale. În prezent se consideră că proprietățile celulelor tumorale, și nu capacitatea de filtrare a ganglionilor limfatici, determină reținerea celulelor neoplazice în ganglioni sau diseminarea lor. Ganglionii limfatici regionali pot, de asemenea, să fie implicați în inițierea imunității sistemice contra tumorilor. De exemplu, s-a arătat că transferul adoptiv de populații celulare limfoide derivate din ganglionii limfatici regionali induce imunitate tumorală alogrefă la animalele normale. Există, totuși, printre multele modele tumorale metastatice, diferențe substanțiale în calitatea și cantitatea răspunsului imun la tumori, iar contribuția funcțională a ganglionilor limfatici la imunitatea sistemică tumorală este neclară.

Tabelul 9-10
Localizarea de predilecție a metastazelor hematogene

Tumora primară	Localizarea cea mai frecventă a metastazelor la distanță
Carcinom vezical	Plămân, os
Carcinom mamar	Os, ficat, plămân
Carcinom colorectal	Ficat, suprafața peritoneală, ovar
Carcinom cu celule renale	Plămân, ficat, os
Adenocarcinom pulmonar	Ficat, os, creier
Melanom (cutanat)	Tegument/țesut subcutanat, plămân, ficat
Melanom (ocular)	Ficat
Carcinom de prostată	Os
Sarcoame (os, țesut moale)	Plămân
Carcinom testicular	Plămân
Adenocarcinom tiroidian	Os, plămân
Uter	Peritoneu, epiploon, ficat

Captarea celulelor tumorale în patul capilar al organelor la distanță reprezintă o condiție care trebuie să preceadă creșterea tumorală secundară. Deși aspectele morfologice ale captării celulelor tumorale sunt larg studiate, se cunoaște puțin în legătură cu dinamica procesului. Expunerea membranei bazale capilare reprezintă rezultatul procesului fiziologic normal și continuu al exfolierii celulei endoteliale și permite adeziunea embolilor tumorali. Aderența plachetelor la regiunile lezate ale membranei bazale, urmată de degranulare, cauzează în plus retracția celulelor endoteliale și favorizează atașarea embolilor tumorali sau a embolilor plachete-celule tumorale. Se observă frecvent depozite de fibrină ce înconjoară un embolus tumoral, însă rolul fibrinei în captarea celulelor tumorale și metastazare este incert. Teoretic, învelișul

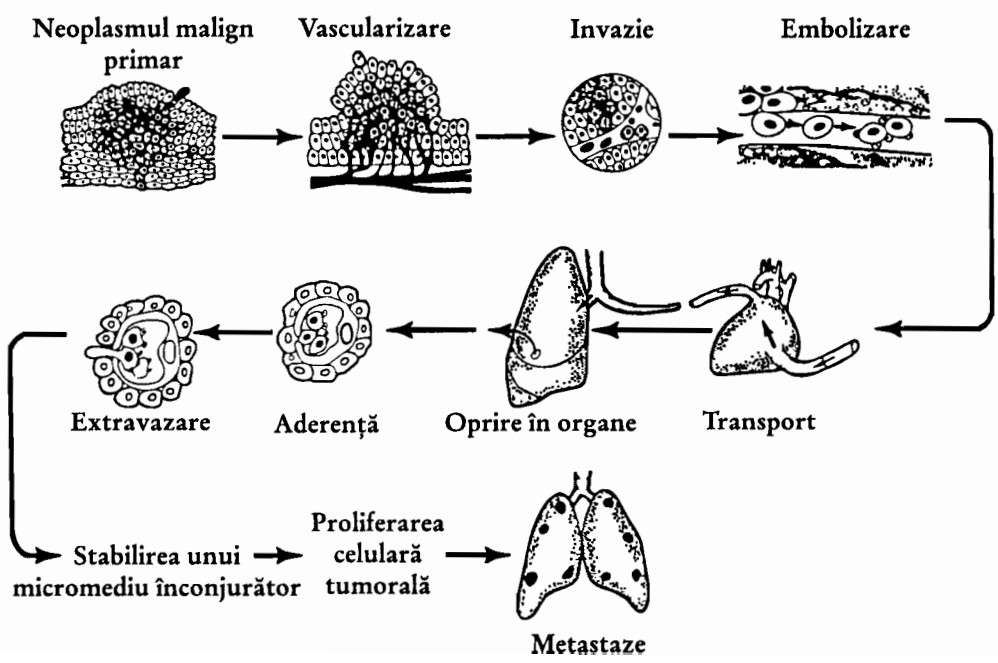


Fig. 9-16. Stadiile principale în biologia metastazării. La fiecare stadiu există fenomene biochimice care implică structuri specifice ale suprafeței celulare și fenomene intra- și extracelulare.

protector de fibrină care înconjoară embolusul tumoral apără celulele neoplazice de răspunsul imun al organismului și de turbulența sângelui. Coagularea crescută este frecvent observată la pacienții cu cancer și poate fi datorată creșterii tromboplastinei în tumori. Unele neoplasme produc mari cantități de procoagulant-A, care activează direct factorul X al cascadei coagulării. O reducere a ratei fluxului sanguin în vecinătatea tumorii conduce la creșterea captării celulelor tumorale circulante și contribuie la supraviețuirea celor deja captate. Pe aceste observații se bazează utilizarea anticoagulantelor în controlul metastazelor.

Studiile utilizând transfecția de oncogene furnizează un model pentru activarea răspunsurilor celulare care sunt necesare pentru metastazarea tumorii. Multe oncogene, când sunt transfectate în celulele gazde corespunzătoare, cum sunt fibroblaștii și celulele epiteliale, sunt capabile să inducă proprietatea de a metastaza. Unele dintre aceste oncogene „metastatice" includ mutația *ras, v-src, v-fes, v-fms* și p53. Lipsa exprimării genei „supresoare a metastazării", *nm23*, poate și ea să fie responsabilă pentru dezvoltarea bolii metastatice. Această genă a fost prima identificată prin exprimarea ei redusă în liniile tumorale ale melanomului la șoareci. Exprimarea redusă a *nm23* este de asemenea asociată cu metastazele în cancerele de sân, colon, renal, hepatocelular, plămân și carcinomul cu celule scuamoase. Deși nu există o dovadă precisă că lipsa exprimării *nm23* conduce la metastazare, această concluzie este susținută de cercetările care arată că transfecția *nm23* într-o linie celulară de melanom conduce la scăderea incidenței tumorale, a potențialului metastatic și a răspunsului citokinelor. Mecanismul exact al stopării metastazării prin *nm23* nu se cunoaște, însă există semne care sugerează că această genă este importantă pentru traducerea semnalului în timpul dezvoltării.

Metastazarea reprezintă un proces multistadial în care celulele tumorale achiziționează din ce în ce mai multă autonomie privind factorii de creștere și necesitățile pentru adeziune. Un proces complex cu un mecanism neaplicabil universal, metastazarea este dependentă de caracteristicile tumorii („sămânța") și ale micromediului de la locul de implantare („solul").

Mecanisme autocrine

Producerea factorilor de creștere tumorală. Modelul autocrin al tumorogenezei consideră că formarea tumorii, ca și procesul embriogenezei, apare printr-o serie de semnale celulare coordonate, reglate de factori de creștere. Transformarea celulelor normale în celule maligne poate rezulta fie din creșterea producției de factori stimulatori ai creșterii, fie din scăderea producției de factori inhibitori ai creșterii. În 1896, Sir George Beatson din Glasgow demonstra că ovarectomia poate produce regresia tumorală la pacientele cu carcinom mamar, sugerând că secreția hormonilor steroizi susține creșterea tumorii. Caracterizarea moleculară a factorilor de creștere tumorali a început cu observația că polipeptidele secretate de o varietate de linii celulare transformate prin retrovirusuri, chimic sau oncogenic pot induce creșterea tumorii sau transformarea celulară. Prima corelație între o oncogenă și o proteină celulară normală s-a demonstrat când secvența aminoacidică a produsului oncogenei *sis* a afișat o omologie semnificativă cu lanțul b al factorului de creștere derivat din plachete (PDGF).

Un exemplu al interacțiunii dintre factorii stimulatori și inhibitori ai creșterii este cel al factorilor de transformare a creșterii TGF-α și TGF-β. TGF-α și TGF-β au fost denumiți inițial pentru capacitatea lor de a induce reversibil creșterea fibroblaștilor independent de ancorare. TGF-α aparține unei familii de citokine stimulatoare ale creșterii, toate împărțind un receptor comun cu factorul epidermal de creștere (EGF). Cum este de așteptat, aceste citokine au activități similare, care includ reglarea creșterii și diferențierii celulelor normale și neoplazice epiteliale. Pe de altă parte, TGF-β este un inhibitor al celulelor care răspund la factorii de creștere ai familiei TGF-α. Această proteină inhibă creșterea autocrină a celulelor epiteliale, precum și creșterea in vitro a unor linii celulare tumorale. Date recente arată că dezvoltarea cancerului poate fi corelată cu mărirea stimularii creșterii autocrine prin TGF-α sau cu reducerea inhibiției creșterii autocrine prin TGF-β.

Alți factori de creștere raportați a fi implicați în tumorogeneză includ factorul de creștere asemănător insulinei 1 (IGF-1), factorul de creștere derivat din plachete (PDGF), factorul de creștere fibroblastic (FGF), factorul de creștere hepatocitar (HGF), fibronectina, transferina, amfiregulina (un membru al familiei EGF) și interleukina 6 (IL-6) (Tabelul 9-11). IL-6 poate fi un inhibitor al creșterii tumorale în stadiile precoce tumorale, transformându-se într-un factor stimulator pentru leziunile metastatice. Într-un studiu, celulelor melanomice obținute din tumori primare li se inhibă creșterea pe culturi in vitro cu IL-6. Creșterea celulelor melanomice metastatice, totuși, a fost stimulată semnificativ prin cultură în IL-6. Achiziționarea capacității de a prolifera ca răspuns la citokine precum IL-6 poate fi unul din fenomenele celulare care conduc la boala metastatică.

Tabelul 9-11
Factorii de creștere tumorală

Factorul de transformare a creșterii α
Factorul de creștere epidermal
Factorul de creștere asemănător insulinei 1
Factorul de creștere derivat din plachete
Factorul de creștere fibroblastic
Factorul de creștere hepatocitar
Interleukina-6
Fibronectina
Transferina
Amfiregulina

Activarea intrinsecă a receptorilor factorilor de creștere. În unele tumori, pierderea reglării creșterii normale apare ca rezultat al modificării exprimării receptorilor factorilor de creștere (Fig. 9-17). Atât activarea intrinsecă a unui receptor pentru factorul de creștere, cât și sporirea numărului de receptori ai factorilor de creștere vor avea același efect: o ascensiune a nivelurilor factorilor de creștere corespunzători; de exemplu, o expansiune a receptorilor pentru factorul epidermal de creștere (EGFR) poate contribui la creșterea tumorală la nivelul tegumentului, colonului și a cancerului mamar. Produsul oncogenei *erb*B este un receptor transmembranar similar receptorului EGF, cu excepția faptului că el este activat constitutiv, adică este capabil să genereze un semnal mitogenic în absența legării EGF (Fig. 9-18). Exprimarea acestei oncogene este asociată cu un prognostic prost în cancerul mamar. Câțiva alți receptori codificați de oncogene, cum sunt *kit, ros, met, ret* și *trk*, prezintă deleția

domeniilor de cuplare cu ligandul. Sindroamele MEN IIA și IIB sunt asociate cu mutații dominante activatoare ale liniei germinative a diferitelor regiuni ale protooncogenei *ret*. Studiile embrionilor de șoareci demonstrează că această genă codifică un receptor pentru factorul de creștere aflat pe subgrupurile celulelor din sistemul nervos central și periferic. În plus, *ret* este exprimată constant în neuroblastoamele familiale și nonfamiliale, în feocromocitoame și carcinoame tiroidiene medulare precum și în tiroida normală și glandele suprarenale.

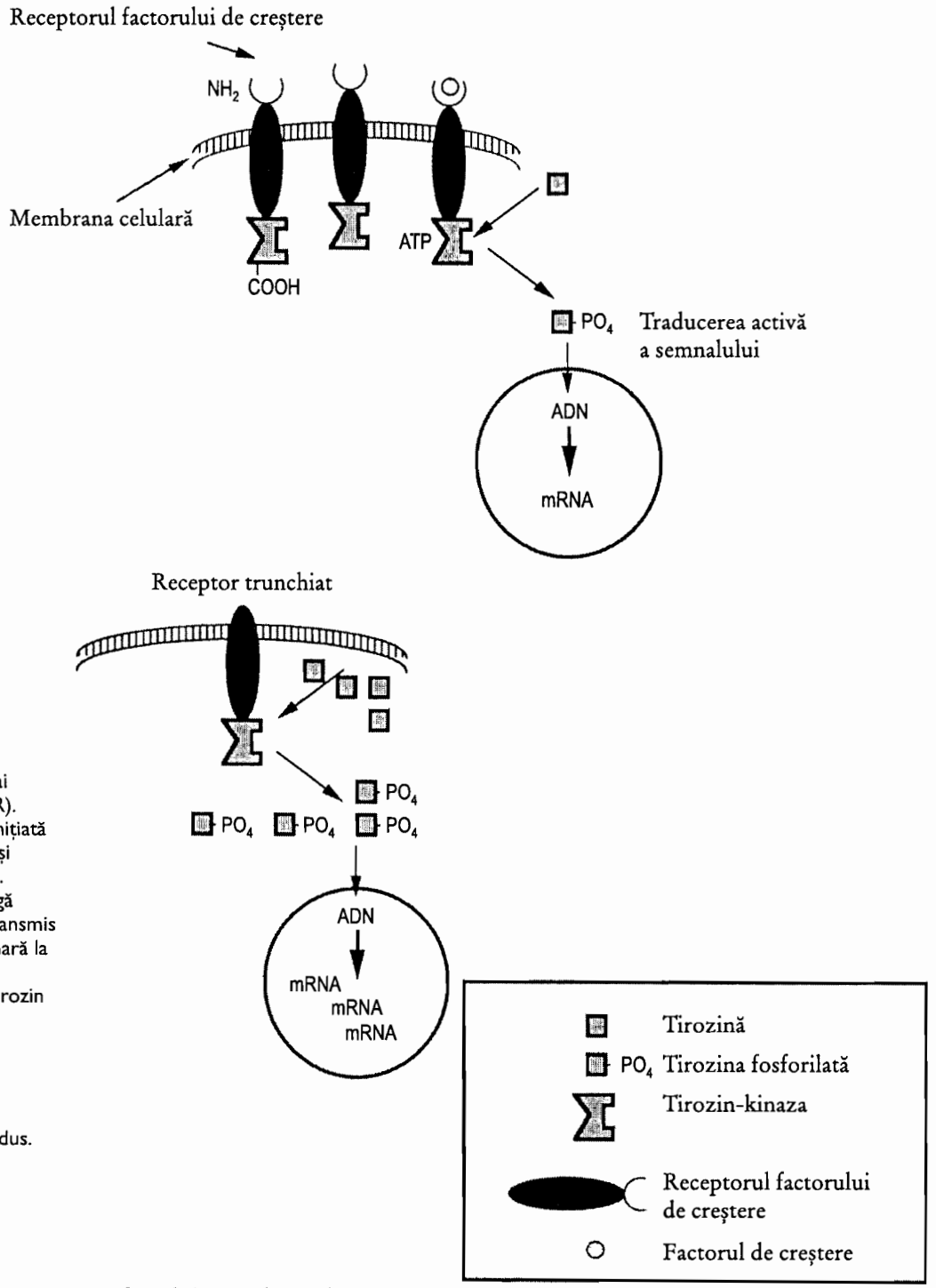


Fig. 9-17. Traducerea semnalului prin receptori ai factorilor de creștere (GFR). *A.* Traducerea semnalului inițiată prin legarea GFR la ligand și mutația consecutivă a GFR. Domeniul extracelular leagă ligandul și semnalul este transmis prin ancora transmembranară la domeniul citoplasmatic conținând tirozin kinaza. Tirozin kinaza activată fosforilează reziduurile tirozinice ale proteinelor care reglează exprimarea genei. *B.* În versiunea modificată, semnalul este constant tradus.

O demonstrație interesantă a efectului cumulativ al mutațiilor în tumorogeneză este oferită de relația dintre defectele de reparare necorespunzătoare și activitatea TGF-β. Așa cum s-a descris anterior, o caracteristică a deficienței de reparare este modificarea ADN microsatelit. Gena care codifică receptorul celular epitelial pentru TGF-β, receptorul TGF-β tip 2 (TGF-β RII), conține un situs microsatelit ce constă într-un lanț de zece repetări ale adenozinei. La indivizii cu HNPCC și defecte de reparare această genă este frecvent mutantă, iar TGF-β RII rezultat este disfuncțional. Aceasta conduce la pierderea supresiei TGF-β asupra creșterii celulei epiteliale și contribuie la formarea tumorii.

Traducerea semnalului intracelular

Cuplarea unui ligand la receptorul celular de suprafață conduce la o cascadă complexă de reacții intracelulare, în final inducând transcripția genelor celulare corespunzătoare.

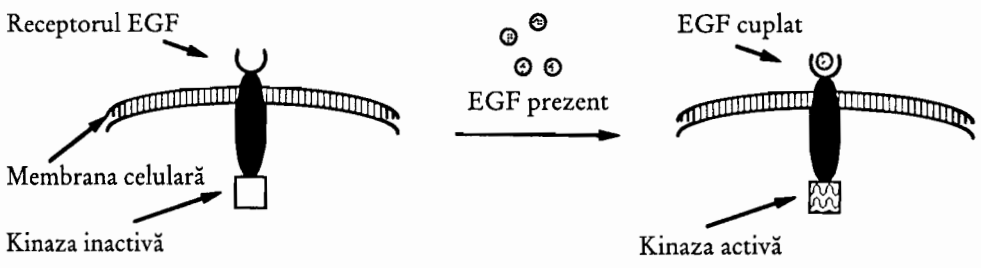


Fig. 9-18. Proto-oncogena *erb* B și oncogena *erb* B. Proto-oncogena *erb* B este complexul receptor EGF cu domeniul tirozin kinazic intracelular. Legarea EGF la domeniul extracelular activează kinaza. Produsul oncogenei *erb* B este lipsit de domeniul extracelular.

Acest proces complex este cunoscut ca traducerea semnalului intracelular. Orice schimbare în rețeaua de semnale responsabile de creșterea celulară ordonată poate contribui la carcinogeneză și multe oncogene sau gene supresoare tumorale codifică proteine esențiale pentru traducerea semnalului intracelular. Oncogenele sunt împărțite, în general, în grupe care depind de funcția lor celulară. Un mic grup de oncogene cuprinzând factori de creștere sau receptori pentru factori de creștere a fost deja discutat. Alte categorii de oncogene includ traductori de semnale cum sunt protein-kinazele citoplasmatice și proteinele ce leagă GTP, reglatori transcripționali și reglatori ai morții celulare programate (apoptoză).

Semnalizarea prin receptori ai factorilor de creștere. Cuplarea unui receptor la ligandul corespunzător induce asamblarea primelor proteine mesageri secunzi la suprafața internă a membranei plasmatice, lângă molecule ca *ras* care sunt implicate în căile ulterioare de traducere a semnalului (Fig 9-19). Receptorii factorilor de creștere, cunoscuți și ca receptori tirozin-kinazici sunt compuși din trei domenii: (1) un domeniu mare extracelular amino-terminal care se cuplează cu ligandul; (2) un helix transmembranar scurt; și (3) un carboxil terminal intracitoplasmatic care reprezintă tirozin-kinaza activată de ligand. Cuplarea unui factor de creștere ligand la domeniul extracelular conduce la dimerizarea receptorului și fosforilarea porțiunii intracelulare a acestuia. Aceasta inițiază atragerea unor substraturi intracelulare reprezentate de domenii omologe *src 2* (SH2) către receptorii fosfotirozinici reziduali. Un exemplu de astfel de substrat este proteina Grb2, care, când se asociază cu fosfotirozina corespunzătoare receptorului activat al factorului de creștere, atrage proteina Sos, un factor de schimb nucleotidic. Sos angrenează apoi proteina *ras* și contribuie la activarea ei prin transformarea guanozin difosfatului (GDP) în GTP. La această activare mai participă un factor, o proteină care activează GTP-aza (GAP).

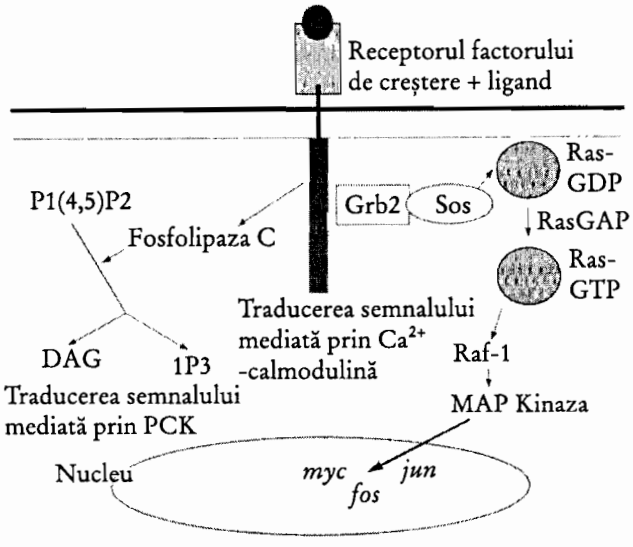


Fig. 9-19. Traducerea semnalului prin receptori ai factorilor de creștere. Calea de la suprafața celulară la nucleu este parțial schematizată în această reprezentare a semnalizării receptorului factorului de creștere. Pe scurt, după cuplarea receptorului la ligandul său, tirozin-kinaza porțiunii intracelulare a receptorului leagă Grb2. Grb2 se atașează apoi la Sos, un factor de schimb nucleotidic, iar complexul Grb2-Sos activează Ras cu ajutorul RasGAP (proteina activând Ras GTP-aza). Ras activează kinaza Raf-1, care acționează în schimb restul cascadei kinazei MAP, conducând în final la fosforilarea factorilor de transcripție și a altor proteine celulare care produc răspunsul mitogenic celular. Imediat ce receptorul transmembranar este activat prin cuplarea cu ligandul, în calea de traducere a semnalului se angrenează mai mult de un element subsecvent. Această caracteristică, cunoscută drept diviziune a semnalului, este parțial ilustrată în diagramă prin activarea fosfolipazei C. DAG = diacilglicerol; $PI(4,5)P_2$ = fosfatidilinozitol difosfat; IP_3 = fosfatidilinozitol trifosfat; PCK = protein kinaza C.

O dată ce *ras* a fost activată, ea declanșează o cascadă de serin-treonin kinaze, cum sunt membrii familiei genei *raf* și un grup de enzime citoplasmatice cunoscute sub numele de kinaze activate mitogen (MAP kinaze). Aceste kinaze me-

diază reacțiile ce au loc în spațiile dintre membrana celulară și nucleu. Activarea MAP kinazelor conduce la fosforilarea factorilor de transcripție nucleari, de tipul produselor c-*fos* și c-*jun*, care sunt componentele unui activator transcripțional numit AP-1. c-*fos* și c-*jun* induc transcripția proto-oncogenei c-*myc*, un reglator direct al ciclului celular, și stimulează celula pentru a progresa de la faza G_1 la faza S, determinând o noua replicare a ADN.

Modalitatea de semnalizare prin receptori ai factorilor de creștere constituie unul din multele mecanisme diferite care conduc la activarea celulară. Receptorii lipsiți de activitate kinazică intrinsecă își transmit semnalul prin asocierea cu protein-kinaze intracelulare, cum ar fi produsul unei gene denumite *lck.ras* aparține unei familii de proteine cunoscute ca proteine G ce transmit semnale de la liganzii celulari de suprafață la efectori cum sunt adenilat ciclaza sau fosfolipaza A2, prin conversia GTP în GDP. Reglarea statusului de activare a *ras* și a proteinelor înrudite reprezintă un punct crucial în traducerea semnalului. Pentru a participa la semnalizare, proteina *ras* trebuie să se atașeze la suprafața internă a membranei plasmatice prin legarea la un grup isoprenil, proces cunoscut ca farnesilare. Strategii de inhibare a reacției de farnesilare *ras*, ca de exemplu inhibarea enzimei farnesil protein transferază (FPT-ază), se află în curs de cercetare cu noi agenți chimioterapici.

A fost propusă o cale de semnalizare *ras*-independentă în care receptorul angajat activează o fosfolipază care hidrolizează inozitol fosfolipidele din membrana plasmatică și activează doi mesageri secunzi adiționali: (1) inozitol trifosfatul care declanșează o cascadă de semnale prin fluxul de calciu intracelular, și (2) diacilglicerolul, un lipid asociat membranei care activează altă protein kinază denumită protein kinaza C (PKC). PKC activată este capabilă apoi să activeze *raf*, producând activarea MAP kinazei și conducând la transcripția c-*fos* și c-*jun*.

Un subiect repetat în studiile de traducere a semnalului este implicarea protein kinazelor. Proteinele mesager secunde intracelulare trebuie să fie fosforilate de o tirozin kinază pentru a amplifica și distribui semnalele pentru creșterea și diferențierea celulară. Deși rolurile acestor kinaze în traducerea semnalului nu sunt bine cunoscute, studiile activării celulare asociază atât activitatea receptoare cât și nonreceptoare kinazică la multiple procese celulare, reprezentate de proliferare, metabolism și funcția citoscheletală. Mai sunt necesare multe piese ale puzzle-ului pentru a înțelege pe deplin mecanismele complexe reglatorii care guvernează traducerea semnalului.

Controlul ciclului celular. Celulele sunt stimulate pentru a prolifera și a se diferenția nu doar prin surse externe cum sunt receptorii factorilor de creștere, ci și conform unui program intern. Ciclul celular constă în progresia de la faza G_1 la mitoză și este coordonat de proteine nucleare denumite cicline. Trecerea unei celule prin ciclul celular este strâns reglată de o rețea de verificări care acționează pe transcripția genelor ciclinei, degradarea proteinelor cicline și modificarea kinazelor ciclin-dependente prin fosforilare. Se știe acum că ciclul celular este un proces dinamic care include perioade de oprire a proliferării celulare când apar modificări ale ADN, probabil pentru a permite timpul necesar reparării ADN. În cadrul programului ciclului celular apoptoza se produce, în circumstanțele în care genomul celular a suferit schimbări ireparabile.

Coordonarea ciclului celular este realizată printr-o rețea de kinaze ciclin-dependente (CDK), care suferă modificări programate în starea de activare (Fig. 9-20). Când se află în stare activată, fiecare CDK reprezintă o combinare a unei cicline cu o kinază sau cu o varietate de alte proteine asociate. După activarea celulelor mamiferelor, o succesiune de kinaze, cunoscute ca CDK4, CDK2 și CDC2 sunt exprimate în legatură cu o serie de cicline (ciclinele D, E, A și B) pentru ca celula să progreseze de la G_1 la mitoză. Fiecare dintre genele ciclinelor este rapid transcrisă în timpul unei faze particulare a ciclului celular, se face translația ARNm, iar apoi proteina este rapid degradată, astfel încât timpul ei de rezidență în ciclul celular este scurt. Elementele de control asupra ciclului celular cuprind mai multe sisteme pentru reglarea fiecărui pas din acest proces. În plus față de mecanismele ce permit trecerea celulelor prin ciclul celular ca răspuns la stimuli mitogenici, pentru diferențierea și senescența celulară sunt importante momentele de verificare a progresiunii ciclului celular, cunoscute ca puncte de verificare a acestuia (Fig. 9-21). Defectele întâlnite în aceste puncte de verificare sunt asociate cu carcinogeneza. Cel puțin două puncte de verificare detectează modificările ADN: unul la tranziția G_1-S și altul la tranziția G_2-M (Tabelul 9-12).

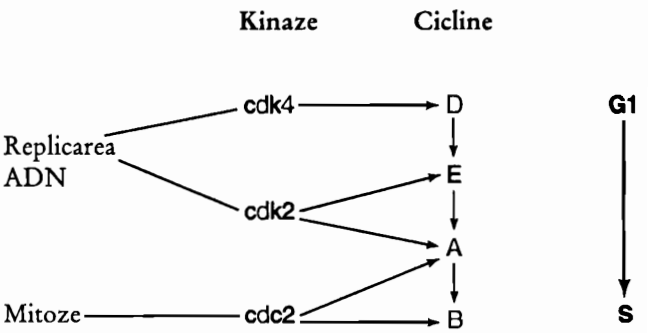


Fig. 9-20. Ciclul celular este reglat prin producerea coordonată, activarea și degradarea protein ciclinelor și kinazelor ciclin-dependente.

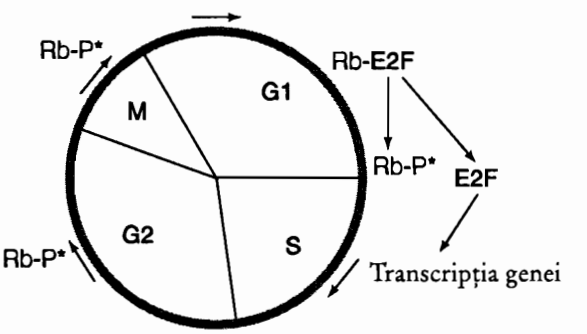


Fig. 9-21. Ciclul celular este divizat în patru faze: (1) G_1 (gap 1), care este faza în care majoritatea celulelor sunt mature, diferențiate și nu se mai divid; (2) S (sinteza), în timpul căreia ADN-ul celular se replică; (3) G_2 (gap2), o pauză între sinteza ADN și mitoză, și (4) M (mitoza), în timpul căreia celulele se divid, producând două celule fiice în faza G_1. Ciclul celular este reglat prin fosforilarea proteinei Rb (retinoblastom), care este guvernată de activitatea complexelor ciclin-CDK.

Modificările întâlnite în punctele de verificare ale ciclului celular. La tranziția de la faza G_1 la S, principala țintă a kinazelor activate este proteina Rb (Fig. 9-22). În timpul fazei G_1, proteina Rb este legată de un factor de transcripție E2F.

După fosforilare, Rb eliberează E2F care activează transcripția genelor necesare pentru faza S. Pierderea funcției proteinei Rb determină intrarea dezordonată a celulelor în faza S.

Tabelul 9-12
Punctele de verificare a ciclului celular

	Genele asociate modificate
Tranziția G_1-S	p53, Rb, p16
Tranziția G_2-M	AT
Secvențe telomerice	??

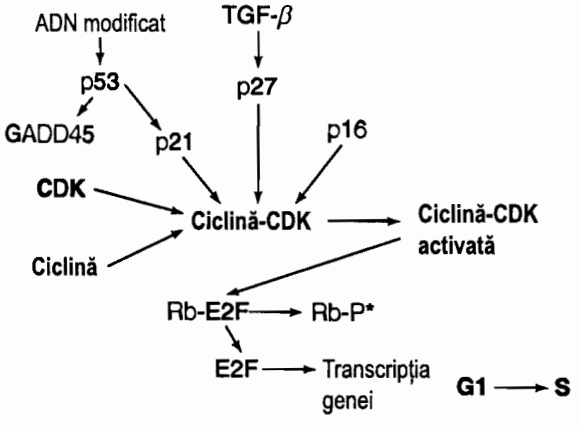


Fig. 9-22. Reglarea punctului de verificare G_1-S. Activarea complexului ciclin-CDK conduce la fosforilarea proteinei genei retinoblastomului, Rb, determinând-o să elibereze factorul de transcripție E2F, care va iniția transcripția genei responsabile de trecerea în faza S. Starea de activare a ciclinelor-CDK este modulată de inhibitorii ciclin kinazelor, cuprinzând p21, p27 și p16. p21 este indusă ca rezultat al activării p53 și constituie mecanismul prin care p53 mediază oprirea ciclului celular. p27 este indusă prin legarea TGF-β la receptorul său de pe suprafața celulară și este frecvent modificat la indivizii cu repararea necorespunzătoare a defectelor. Stimulul pentru exprimarea p16 nu se cunoaște, însă această proteină este defectivă la indivizii cu melanom malign ereditar, subliniind importanța ei în controlul ciclului celular.

Înainte de Rb-E2F, mai multe proteine cotrolează tranziția G_1-S. Una dintre acestea este proteina codificată de gena p53. Modificarea ADN-ului celular induce producerea proteinei p53, care activează în schimb p21, o proteină care inhibă toate complexele ciclin-CDK (Tabelul 9-13). Aceasta determină o întârziere în tranziția de la G_1 la S care permite timpul necesar replicării ADN. O celulă cu p53 deficientă va intra în faza S fără corectarea mutațiilor prin repararea și replicarea corespunzătoare a ADN-ului. O altă verificare a ciclului celular este facută prin p27, o proteină indusă de legarea TGF-β la celulă. p27 este și un inhibitor al complexelor ciclin-CDK. În sfârșit, p16 este o kinază ciclin-dependentă inhibitoare și reglatoare a tranziției G_1-S, al cărei stimul activator nu este deocamdată cunoscut; mutațiile liniei germinative în gena ce codifică p16 sunt asociate cu melanomul malign familial.

Tranziția ciclului celular G_2-M este de asemenea incomplet înțeleasă, dar se pare că implică producerea genei ataxiei telangiectazice (AT). Indivizii cu AT prezintă o frecvență înaltă a defectelor cromozomiale după iradiere, iar celulele lor nu trec printr-o oprire adecvată în faza G_2 după iradiere. Indivizii purtători ai unei mutații a liniei germinative în gena AT au un risc crescut pentru cancere, probabil prin pierderea funcției supresoare tumorale a proteinei genei AT.

Tabelul 9-13
Inhibitorii activității ciclin-CDK

p21	Leagă și inhibă CDK
	Leagă PCNA și încetinește repararea și resinteza ADN
p27	Reglată prin TGF-β sau prin inhibiția de contact
	Leagă și inhibă CDK
p16	Inhibă ciclin D-CDK4
	Modificată în melanoamele maligne familiale

Dovada existenței unui alt tip de reglare a ciclului celular este furnizată de examinarea unor structuri nucleoproteice specializate, cunoscute ca telomere. Telomerele sunt localizate la capetele cromozomilor și sunt esențiale pentru menținerea stabilității cromozomiale. Pe culturile celulare perpetuate, lungimea telomerelor este menținută de enzima telomerază. Telomeraza este absentă, totuși, în aproape toate celulele umane normale. O dată cu replicarea repetată a cromozomilor, capetele telomerelor se pierd, cauzând scurtarea progresivă a acestora în celulele umane normale. Acest proces determină un interval de viață limitat pentru celulele normale, deoarece celulele care pierd secvențe telomerice, incapabile să se replice, devin senescente. Se presupune că telomerele reprezintă un ceas intern prin care este măsurat intervalul de viață al celulelor somatice. Studiile tumorilor umane nu arată scurtarea telomerelor odată cu replicarea repetată sau o creștere a activității telomerazelor, sugerând că pierderea reglării, cauzată de scurtarea telomerelor, este importantă în tumorogeneză.

Reglarea apoptozei. Pentru ca țesuturile să-și mențină un status normal, celulele supuse reînoirii trebuie să involueze astfel încât ratele de proliferare și involuție să fie echilibrate. Această „moarte celulară programată" este cunoscută ca apoptoză și, în contrast cu necroza celulară, este caracterizată prin micșorarea citoplasmei, condensarea cromatinei nucleare și fragmentarea ADN. Defectele ce constau în pierderea apoptozei normale sunt asociate cu formarea tumorală. De exemplu, oncogena *bcl*-2 a fost identificată în limfoamele foliculare și s-a constatat că promovează mai degrabă supraviețuirea decât proliferarea celulară. *bcl*-2 este inclusă într-o familie de gene ale căror produse interacționează unul cu altul pentru a regla moartea celulară prin apoptoză (Fig. 9-23). BAX, o proteină identificată prin asocierea ei cu produsul genei *bcl*-2, neutralizează efectele de promovare a supraviețuirii ale *bcl*-2. Deși mai mulți stimuli diferiți sunt capabili să inducă apoptoza, majoritatea conduc la implicarea succesiunii BAX/*bcl*-2; spre exemplu, p53 poate servi ca factor de supraveghere celulară prin inducerea fie a opririi creșterii, fie a morții celulei, în funcție de circumstanțele celulare. Transcripția proteinei BAX este inițiată de p53. Astfel, p53 determină oprirea creșterii prin activarea genei p21, sau apoptoza prin inducția BAX. Alți reglatori ai apoptozei includ TNF-R1, un receptor celular de suprafață care promovează apoptoza când este activat de ligandul său, TNF-β și familia de enzime care convertesc interleukina-1 β (ICE), un grup de proteaze cisteinice capabile să inducă apoptoza. În sfârșit, diverși

factori de creștere și citokine cum sunt IGF-1 pot acționa pe calea apoptozică pentru a promova supraviețuirea celulei.

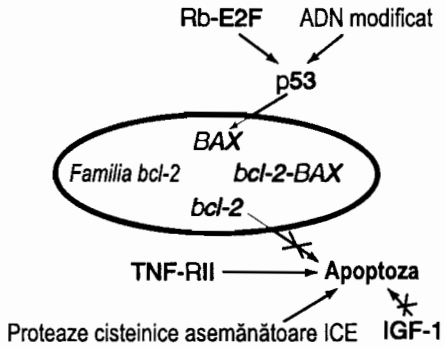


Fig. 9-23. Apoptoza. Proteina bcl-2 inhibă apoptoza, funcție care este inversată când bcl-2 se leagă la BAX. Alți inductori ai apoptozei sunt proteazele cisteinice ICE-like și legarea TNF-α la TNF-R1. În plus față de membrii familiei bcl-2, factori de creștere precum IGF-1 pot promova supraviețuirea prin inhibiția apoptozei. (Modificat după: *White, E: Life, death, and the pursuit of apoptosis. Genes Dev 10:1-15, 1996.)*

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL TUMORILOR PRIMARE

Considerații generale. Rolul chirurgului în tratamentul tumorilor variază în funcție de tipul de cancer, dar include diagnosticarea, stadializarea clinică (Tabelul 9-14), rezecția chirurgicală pentru vindecarea și controlul bolii locale, stadializarea patologică, intervenții paleative și tratamentul afecțiunilor medicale comune la pacientul canceros (Tabelul 9-15). Scopul major al tratamentului este de a da cea mai bună șansă de vindecare cu cele mai bune rezultate funcționale și estetice. Intervențiile curative primare pot fi efectuate la pacienții cu cancer mamar, pulmonar, uterin și de colon. În alte forme de cancer, cum este limfomul, chirurgul poate avea rol diagnostic, cu o posibilă contribuție la stadializare; la pacienții cu leucemie, singurul rol al chirurgului este pregătirea accesului venos pentru administrarea pe termen lung a chimioterapicelor sau tratamentul complicațiilor asociate. Este importantă cunoașterea stadiului clinic și patologic; diagnosticul corect și analizarea extensiei tumorii sunt esențiale pentru stabilirea tratamentului corespunzător. Stadializarea patologică oferă înțelegerea cursului natural al tumorii, care este necesară pentru a determina extinderea planului terapeutic și a evalua eficacitatea lui (Tabelele 9-16 și 9-17).

Chirurgul folosește examinarea fizică, radiografia, ecografia, tomografia computerizată (CT) și rezonanța magnetică nucleară (RMN) pentru a determina dacă neoplasmul este potențial curabil prin excizia chirurgicală (Tabelul 9-18). Investigațiile pentru a exclude metastazele sunt indicate atunci când sunt cost-eficiente și când ar modifica substanțial tratamentul chirurgical. Pacientul asimptomatic cu o tumoră mamară de 1 cm și ganglioni limfatici regionali clinic negativi nu necesită scintigrafie hepatică sau osoasă sau CT abdominotoracică, deoarece aceste teste nu ar fi cost-eficiente. Însă, utilizarea CT toracic la pacientul suferind de cancer pulmonar poate să fie de ajutor în mod eficient pentru stadializarea bolii și pentru a stabili dacă rezecția chirurgicală este potrivită.

Tabelul 9-14
Stadializarea TNM

T = mărimea tumorii sau penetrarea peretelui visceral
N = prezența sau absența metastazelor ganglionare
M = prezența sau absența metastazelor la distanță

Tabelul 9-15
Rolul chirurgului în îngrijirea pacientului cu cancer

Diagnostic
Stadializare
Tratament
Curativ
Paleativ
Tratamentul afecțiunilor medicale asociate
Referitor la tratament
Nereferitor la tratament
Probleme speciale la pacienții cu cancer

Tabelul 9-16
Stadializarea cancerului mamar

T: Mărimea tumorii primare	
T1	Tumoră ≤ 2 cm în cea mai mare dimensiune
T2	Tumoră >2 cm dar ≤ 5 cm în cea mai mare dimensiune
T3	Tumoră > 5 cm în cea mai mare dimensiune
T4	Tumoră de orice mărime cu extensie directă la peretele toracic sau tegument
N: Statusul ganglionilor limfatici regionali	
N0	Fără ganglioni axilari ipsilaterali palpabili
N1	Ganglioni axilari ipsilaterali mobili
N2	Ganglioni axilari ipsilaterali fixați între ei sau la structurile adiacente
N3	Ganglioni pozitivi supraclaviculari sau infraclaviculari ipsilaterali sau edem al brațului
M: Prezența sau absența metastazelor la distanță	
M0	Fără semne de metastaze la distanță
M1	Prezența metastazelor la distanță, incluzând implicarea tegumentului celuilalt sân

Stadializarea clinică-grupare			
Stadiul I	T1	N0	M0
Stadiul II	T1	N1	M0
	T2	N0 sau N1	M0
Stadiul III	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0, N1 sau N2	M0
	T4	Orice N	M0
Stadiul IV	Orice T	Orice N	M1

Tabelul 9-17

Mărimea tumorii, statusul ganglionilor limfatici și supraviețuirea

Mărimea tumorii	*Implicarea ganglionilor limfatici*	*Supraviețuirea la 5 ani (%)*
	0	96
< 2 cm	1-3	87
	4+	66
	0	89
2-5 cm	1-3	80
	4+	59
	0	82
> 5 cm	1-3	73
	4+	45

SURSA: Adaptat după: Carter AL, Allen C, Henson DE, et al.: Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 63:181, 1989.

Tabelul 9-18

Principii chirurgicale în oncologie: conduita inițială

Diagnostic → Istoric
→ Examen fizic
→ Teste de laborator
↓ → Analize patologice

Evaluare: Stadiul clinic și necesitatea unei terapii preoperatorii adjuvante
↓

Evaluarea pacientului cu risc → Pregătire preoperatorie
↓

Terapia primară
↓

Scopuri:
- Vindecare
- Controlul bolii locale
- Stadializare
- Reabilitare
- Prevenire
- Recomandări

Rezecabilitatea chirurgicală este de asemenea determinată de raporturile tumorii și gradul de invazie tumorală în și în jurul structurilor vitale. Studiile radiologice invazive și neinvazive sunt extrem de utile în schițarea scopurilor conduitei chirurgicale și în definirea abordării chirurgicale la anumiți pacienți; ca de exemplu la pacienții suferind de carcinom de pancreas, ocluzia venei porte asociată cu cea a arterei hepatice sau splenice denotă nerezecabilitate, deși bypass-ul chirurgical poate fi necesar în cazul obstrucției căilor de evacuare biliare sau gastrice.

Chirurgul are un rol major în prevenirea bolii și în recomandările pentru pacient sau familie. Extinderea unei intervenții poate fi legată de prezența unei leziuni adiționale precanceroase sau a unui istoric familial relevant pentru cancere cu localizare specifică. De exemplu, un pacient suferind de cancer colonic și cu numeroase adenoame colonice poate fi tratat printr-o colectomie totală abdominală, mai degrabă decât prin simpla excizie a segmentului de colon afectat de cancer.

În anumite circumstanțe, excizia chirurgicală a sânului controlateral poate fi efectuată ca o formă de prevenție la o pacientă cu cancer mamar care are un risc crescut pentru dezvoltarea ulterioară a unui cancer la sânul celălalt. Prezența carcinomului lobular in situ și sindromul de cancer familial sunt două circumstanțe în care mastectomia controlaterală poate fi justificată ca o formă de prevenție a cancerului.

Operabilitatea și deciziile de tratament trebuie să ia în considerare statusul medical al pacientului și capacitatea de a tolera operația propusă. Evaluarea statusului cardiopulmonar, a funcției hepatice și renale și a statusului nutrițional este esențială pentru a determina riscul operator și pentru a evalua necesitățile de spitalizare și reabilitarea la domiciliu.

Un important, dar adesea neglijat scop al tratamentului cancerului este refacerea statusului fizic, emoțional, social și profesional al pacientului. Reabilitarea pentru o pacientă cu cancer mamar poate fi direcționată spre minimalizarea cicatrizării și inflamației țesuturilor toracelui și brațului, redobândind puterea și mobilitatea umărului după limfadenectomia axilară, și spre refacerea conturului și simetriei sânului. Pentru unele femei, o proteză externă este satisfăcătoare; altele beneficiază semnificativ de chirurgia reconstructivă a sânului. Similar, pacienții cu sarcoame ale membrelor pot fi considerați candidați pentru chirurgia de salvare a membrului sau protezare utilizând funcția maximă (Fig. 9-24).

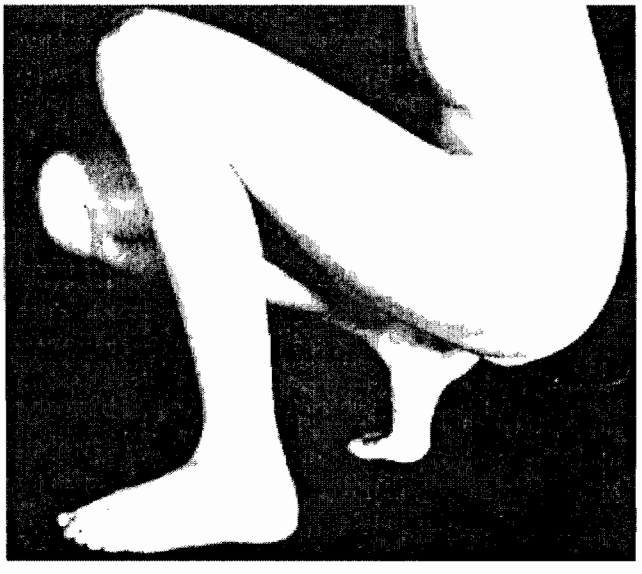


Fig. 9-24. Acest pacient cu un sarcom osteogenic al femurului distal stâng a trecut printr-o chimioterapie preoperatorie și rezecția femurului distal afectat, urmată de implantarea unei proteze totale de genunchi. Figura ilustrează gradul de mobilitate care poate fi obținut cu această modalitate de salvare a membrului.

Se așteaptă ca majoritatea pacienților să înțeleagă și să participe la luarea deciziilor, însă mulți sunt derutați de informațiile contradictorii provenite din partea familiei, a prietenilor sau chiar din partea altor medici. Anxietatea și nesiguranța cu privire la natura amenințătoare de viață a cancerului și perspectiva unei desfigurări fizice pot face să fie dificil pentru pacienți să înțeleagă rezultatele tratamentului și să contribuie la luarea deciziilor. Ar trebui ca medicul să com-

bine ascultarea cu atenție a pacientului cu o discuție clară și cuprinzătoare de 20-30 de minute pe marginea opțiunilor de tratament. Folosirea materialelor de educare a pacientului (scrise și video) și sfătuirea acestuia de către asistente pot facilita procesul de luare a deciziilor și creșterea nivelului de confort al pacientului precum și a gradului de informație a acestuia privitor la planul de tratament.

Diagnosticul clinic. O anamneză completă și examenul fizic sunt indispensabile înainte de a putea lua deciziile ulterioare cu privire la testele de laborator și tratament. Simptomele frecvent întâlnite la pacienții cu cancer cuprind disfagie, greață, anorexie, vomă, hematemeză, durere abdominală, melenă și hematochezie la pacienții cu cancer gastrointestinal; tusea productivă și hemoptizia în cancerul pulmonar; sau o formațiune tumorală sensibilă care se mărește, în cancerul mamar sau de părți moi. Simptomele corespund în general locurilor implicate, însă manifestările inițiale ale unei tumori neoplazice pot fi simptome nespecifice cum sunt transpirațiile nocturne și pierderea în greutate. Durata simptomelor poate indica agresivitatea cancerului sau descoperirea întâmplătoare precoce. Gradul de afectare fizică influențează de asemenea deciziile cu privire la tratamentul paleativ.

Antecedente patologice ale pacientului oferă adesea un punct de reper pentru diagnosticare. Utilizarea dietilstilbestrolului de către mama pacientei în timpul sarcinii, iradierea timusului pentru astm, iradierea tegumentului pentru acnee în copilărie sau un istoric de boală inflamatorie cronică intestinală sunt factori anamnestici cunoscuți a fi asociați cu dezvoltarea ulterioară a unui cancer. Anamneza poate de asemenea să dezvăluie factori de mediu ca fumatul, consumul de alcool sau expunerea la azbest sau coloranți anilinici, care pot avea legătură cu dezvoltarea tumorilor specifice de organ. O anamneză minuțioasă oferă un indiciu important cu privire la riscul operator pentru pacient și cu privire la medicamentele care pot necesita ajustări de doză și frecvență.

Investigarea istoricului familial poate releva constatări care susțin diagnosticul inițial, indică leziuni asociate suplimentare sau influențează extensia tratamentului chirurgical. Un pacient cu un nodul tiroidian poate avea rude cu episoade de hipertensiune, litiază renală sau o „tumoră adrenală" sugerând un sindrom de neoplazie endocrină multiplă. Un pacient cu rude care au dezvoltat un cancer de colon înainte de 40 de ani ar trebui investigat pentru sindromul polipozic. Fără o anamneză minuțioasă, acestea și alte boli influențate genetic vor fi pierdute din vedere.

Pacienții asimptomatici care au risc crescut pentru dezvoltarea anumitor tipuri de cancer prin virtutea vârstei, istoricului familial sau personal de boală, ar trebui sistematic investigați. Ei trebuie examinați conform indicațiilor, utilizând mamografia, testarea sângerării oculte în scaun, sigmoidoscopia flexibilă, examenul citologiei cervicale etc. Examinări simple de screening, cum sunt citologia cervicală Papanicolau și testarea sângerării oculte în scaun ar trebui efectuate de rutină. Adesea chirurgul trebuie să evalueze un pacient cu o formațiune tumorală într-o zonă a ganglionilor limfatici, ca regiunea cervicală, axila sau regiunea inghinală. De obicei, această formațiune reprezintă unul sau mai mulți ganglioni limfatici măriți secundar unui proces inflamator având originea în zona drenată de ganglionii respectivi. Limfadenita este adesea multiplă și sensibilă, iar zona primară a inflamației este de obicei evidentă. Dacă formațiunea reprezintă un ganglion limfatic solitar sau câțiva ganglioni distincți măriți, nedureroși, fără o cauză evidentă, se ridică problema unei biopsii pentru diagnosticul de cancer. Biopsia excizională deschisă a ganglionilor limfatici trebuie amânată până ce va fi făcută o investigare minuțioasă a sursei tumorii primare, însă puncția aspirativă cu ac fin și examenul citologic pot fi făcute fără să producă o contaminare a țesuturilor regionale cu celule canceroase.

Biopsia excizională a ganglionilor limfatici conținând metastaze canceroase poate elibera celule canceroase viabile în plaga de biopsie, deoarece în procesul de excizie a ganglionilor limfatici sunt secționate limfaticele eferente și aferente conținând astfel de celule. Incizia unui ganglion sau a unui grup de ganglioni conținând celule metastatice poate crește riscul de însămânțare a plăgii cu celule canceroase și încalcă principiul chirurgical al rezecției în bloc a cancerului primar, vaselor limfatice și a ganglionilor limfatici regionali. O dată ce procesul neoplazic s-a extins în țesutul conjunctiv și nu mai este limitat la vasele limfatice sau ganglionii limfatici, eradicarea chirurgicală a tumorii devine dificilă deoarece limitele anatomice ale ariei conținând țesut canceros sunt extinse. Dacă adenopatia este prezentă în regiunea capului și gâtului, atunci trebuie atent investigate cavitatea orală, laringele și faringele. Dacă formațiunea este în axilă sau regiunea inghinală, trebuie examinate sânul și pielea corespunzând extremității și regiunii respective a trunchiului. Pacientul trebuie chestionat în legătură cu modificări ale leziunilor tegumentare anterioare, în special ale aluniței, care pot reprezenta melanoame.

Investigații de laborator și radiologice. În plus față de testele de laborator de rutină cum sunt hemoleucograma, coagulograma, profilul biochimic seric și radiografia toracică, alte investigații sunt utile în determinarea prognosticului la pacienții cu boală malignă (Tabelul 9-19).

Tabelul 9-19

Factori de prognostic legați de supraviețuirea după tratamentul pacientelor cu cancer mamar

Cunoscuți	*Experimentali*
Mărimea tumorii	Indexul de marcare a timidinei
Gradul histologic	Flow citometrie/Faza S și ploidia
Statusul ganglionilor limfatici axilari	Oncogene c-erbB2/HER-2/neu
Nivelurile receptorilor estrogenici și progesteronici	c-myc int-2 list/e-H-ras
	Gene supresoare tumorale p53/Rb1
	Receptorul factorului de creștere epidermal
	Catepsina D
	Proteinele de șoc termic

SURSA: Modificat după Davidson N: Molecular approaches and cell kinetics in assessing breast cancer risk, în Nederhuber J (ed.), *Current Therapy in Oncology*, Mosby-Year Book, 1993.

Evaluarea unei paciente cu o leziune mamară suspectă trebuie să includă mamografia bilaterală. Caracteristicile radiologice pot să susțină diagnosticul clinic și să arate leziuni oculte în sânul controlateral. Leziunile oculte clinic pot fi

Tabel 9-20
Markeri tumorali serici

Localizarea tumorii	*Biomarkerul tumoral*	*Sursa antigenului*
Tractul alimentar (stomac, pancreas, rectocolon)	CEA	Epiteliul oncofetal
	CA 19-9	Glicoproteină de tip mucinos
	Ca 50, CA 195, CA 72-4, TAG 72	Glicoproteină de tip mucinos
Prostată	PSA	Glicoproteină prostatică, protează serică
	PAP	Proteină celulară prostatică
Ficat (adenocarcinom hepatocelular)	AFP	Proteină celulară hepatică de tip „cărăuș"
	CEA	Epiteliul oncofetal hepatocelular
Ovar	CA 125	Glicoproteină, proteină de suprafață celulară ovariană
	PLAP (izoenzima Regan)	Fosfatază acidă termostabilă de origine placentară
	β-HCG (teratoblastom embrionar)	Peptidă urinară HCG
Sân	CEA[a]	Epiteliul oncofetal al neoplasmului
	CA 15-3	Antigenul similar din globulele de grăsime din lapte și din membranele metastazelor cancerului mamar
	CAM26, M29, CA 27.29, MCA	Glicoproteină antigenică cu greutate moleculară mare (mucină)
Testicul (origine celulară germinativă)	AFP	Proteină „cărăușă" serică celulară testiculară (teratoblastom malign)
	β-HCG (teratoblastom embrionar)	Proteină „cărăușă" a teratoblastomului malign
	LDH[a] și PLAP (seminom)	Fosfatază și dehidrogenază termostabile de origine seminomică
Tiroidă	Tiroglobulină	Hormon tiroidian corelat invers cu TSH
	Calcitonină[a] (cancer medular)	Celulă tiroidiană parafoliculară C
	NSE (cancer medular)	Izoenzimă glicolitică specifică celulei parafoliculare C
Plămân	NSE (SCCL)	Izoenzimă cu antigenicitate specifică pentru SCCL
	CK-BB (SCCL)	Izoenzima creatinkinază cerebrală
Neuroendocrin		
Carcinoid	5-HIAA	Metabolit urinar peptidic al acidului indol acetic
Neuroblastom	NSE	Izoenzimă cu antigenicitate pentru celulele neuroendocrine blastogenice neurale
Pancreas	Insulină	Celulă insulară pancreatică nonbeta
Stomac	Gastrină	Celula gastrică antrală G
Hipofiză	ACTH	Hormon hipofizar anterior
Os	Fosfataza alcalină	Fosfatază termostabilă cu fracțiune specific osoasă
Cap și gât	SCC	Celula scuamoasă antigenică
Trofoblast	HCG (mola hidatiformă, mola invazivă și coriocarcinom)	Marker urinar și seric al trofoblastului gestațional
Mielom	Imunoglobuline Bence Jones	Lanțuri ușoare urinare de imunoglobuline G

[a] Denotă aprobarea de către Food and Drug Administration

Abrevieri: CEA = antigen carcinoembrionar; AFP = α-fetoproteina; SCC = carcinom cu celule scuamoase; PAP = fosfataza acidă prostatică; LDH = lactic dehidrogenază; 5-HIAA = acid acetic 5-hidroxiindol; ACTH = hormon adrenocorticotrop; PSA = antigen specific prostatic; β-HCG = hormonul beta corio gonadotrofinic uman; PLAP = fosfataza alcalină placentară; TSH = hormonul stimulator tiroidian; NSE = enolaza neuron specifică; SCCL = carcinom pulmonar cu celule mici.

SURSA: (Modificat după Bland, et al.: Principles of oncologic surgery and assessment of operative risk, în: *Atlas of Surgical Oncology,* WB Saunders, 1995.)

supuse biopsiei stereotaxice sub ghidaj mamografic sau pot fi localizate cu un ac pentru biopsia deschisă. Pacienta cu cancer de sân care are testele funcției hepatice anormale sau hepatomegalie palpabilă trebuie investigată prin CT; la cele cu simptomatologie osoasă trebuie efectuată scintigrafia cu technetium 99m. Leziunile metastatice mai mari sau egale cu 1cm pot fi detectate în ficat utilizând CT cu substanță de contrast sau fără, la secțiuni de 3-5 mm.

Pacienții care au simptome sau semne atribuite tractului gastrointestinal trebuie investigați prin tranzit baritat cu contrast aeric la nivelul tractului intestinal superior sau inferior. Tranzitul baritat cu contrast aeric oferă detalii mai bune ale mucoasei comparativ cu tranzitul baritat fără contrast aerian și este mai sensibil pentru leziunile mici. De asemenea, endoscopia poate fi utilă atât pentru diagnosticare cât și pentru examinarea tisulară. CT toracică este folositoare pentru evaluarea leziunilor suspecte observate la radiografia toracică și a leziunilor osoase și de țesuturi moi. Ecografia și CT pot fi utile în special în detectarea cancerului hepatobiliar. Pot fi vizualizate invazia structurilor vasculare și dilatarea ductelor extra- și intrahepatice secundar obstrucției biliare extrahepatice prin cancer. De asemenea, poate fi observată coexistența ascitei. Rezonanța magnetică nucleară este valoroasă în determinarea localizării și extensiei tumorilor osoase și de țesuturi moi și a relațiilor lor cu structurile adiacente. Prin tehnici cantitative pot fi frecvent determinate caracteristicile fizice ale tumorilor.

Markerii serici, cum sunt antigenul carcinoembrionar (CEA), CA 19-9, beta gonadotrofina corionică umană (beta-HCG) și alfa-fetoproteina (AFP) sunt utili în controlul pacienților cu tumori specifice (Tabelul 9-20). CEA este o glicoproteină întâlnită în câteva tumori solide diferite ca, de exemplu cancere de sân, plămân, ginecologice și gastrointestinale și în sarcoame. Nivelurile plasmatice ale CEA nu sunt destul de sensibile sau specifice pentru a avea o importanță apreciabilă în screening-ul pentru cancer, în special pentru leziunile precoce. Nivelurile plasmatice crescute sunt corelate cu creșterea tumorii, stadiul și extensia metastazelor ganglionare limfatice pozitive la pacienții cu cancer de colon. Când excizia chirurgicală a tumorii primare este completă, măsurarea nivelurilor circulante de CEA poate fi utilă în timpul perioadei de urmărire, ca marker precoce de detectare a recurenței sistemice a bolii.

Patologie chirurgicală. Importanța unui diagnostic patologic corect pentru tratamentul chirurgical adecvat al pacientului cu cancer nu este exagerată. Determinarea prezenței cancerului, a gradului histologic, a localizării primare sau a focarelor metastatice și a marginilor de rezecție chirurgicală furnizează informații hotărâtoare.

Citologia aspirativă cu ac fin a tumorilor solide poate fi efectuată cu un ac de 22-25-gauge pentru a analiza celulele tumorilor palpabile. Diagnosticarea utilizând tehnici de aspirație cu ac fin coincide cu diagnosticul patologic chirurgical în 97% din ganglionii limfatici testați și în 77% din tumorile mamare examinate. Această tehnică este rapidă, foarte puțin traumatizantă și cu o acuratețe înaltă pentru diagnosticul formațiunilor tumorale evident palpabile sau a leziunilor vizibile radiografic (Fig. 9-25). Rezultatele fals pozitive sunt rare; cele fals negative pot apărea din cauza unui material insuficient, a localizării leziunii, a gradului de necroză tisulară sau a tipului tumoral. Utilizând tehnici de aspirație cu ac fin în combinație cu radiografia sau ecografia, sunt diagnosticate leziuni profunde, nepalpabile, cu o morbiditate minimă, ca de exemplu, aspirația transtoracică a unui nodul pulmonar utilizând CT sau aspirația controlată CT a unei formațiuni pancreatice. Citologia aspirativă cu ac fin este în special utilă în diagnosticarea unei formațiuni palpabile în sân sau tiroidă, precum și pentru noduli palpabili suspecți în regiunea cervicală, axilară sau inghinală.

Citologia aspirativă nu poate fi complet relevantă pentru gradul tumorilor solide, subtipurile limfomului sau pentru acuratețea diagnosticului după radioterapie, însă o citologie pozitivă facilitează mult diagnosticul și planul de tratament. Utilizarea markerilor imunohistochimici poate avea o importanță diagnostică suplimentară (Tabelul 9-21).

Când este nevoie de un diagnostic exact al tipului și gradului tumoral, este necesară o biopsie incizională sau excizională. Planificarea unei biopsii chirurgicale trebuie atent efectuată, astfel încât să nu fie periclitată mai târziu extirparea chirurgicală sau utilizarea lambourilor tegumentare. În general, leziunile mari ale țesuturilor moi (5-7 cm) care sunt mai profunde față de fascia superficială sunt cel mai bine analizate prin biopsie incizională (Fig. 9-26). Leziunile superficiale mici (< 2 cm) pot fi examinate prin biopsie excizională cu perspectiva unui alt tratament în funcție de tipul tumorii, gradul și profunzimea invaziei. Nu ne bizuim pe diagnosticul prin secțiuni la gheață pentru a ne furniza gradul histologic al tumorii și informații despre profunzimea invaziei. Marginile de rezecție chirurgicală pot și trebuie să fie evaluate prin examinarea secțiunilor la gheață. În unele cazuri, cum ar fi polipii rectali maligni, terapia excizională locală constituie tot ceea ce este necesar, dacă histopatologia definitivă arată doar invazie superficială, margini de rezecție adecvate, grad mic de diferențiere și absența invaziei vasculare sau limfatice.

Deciderea intervenției chirurgicale. Decizia pentru o intervenție curativă presupune că tumora este localizată sau limitată regional, că aria tumorii poate fi cuprinsă de excizia regională, că nu se găsesc metastaze la distanță evidente și că tumora este corect tratată prin operație.

Stabilind decizia pentru o intervenție curativă, trebuie definită extensia procedurii chirurgicale. În principiu, trebuie efectuată o rezecție în bloc, cuprinzând tumora primară, ganglionii limfatici regionali și vasele limfatice corespunzătoare. Acest principiu este probabil cel mai bine ilustrat prin operațiile pentru cancerul de colon, în care limfaticele regionale ale colonului (dar nu ale rectului) însoțesc arterele și venele principale. Acest principiu este mai puțin aplicabil la rect, unde diseminarea laterală și limita până la peretele pelvic poate împiedica o margine largă de rezecție. Similar, principiul este mai puțin aplicabil pentru cancerul de sân, pentru care sunt recunoscute multiple căi de diseminare limfatică (de exemplu, ganglionii mamari interni și retropectorali, ganglionii axilari și supraclaviculari).

Ca rezultat al acestor variabile și parțial datorită manifestării bolii într-un stadiu precoce, extensia variatelor intervenții pentru cancer este în schimbare. Această „remodelare" este cel mai bine ilustrată în cancerul mamar, pentru care orientarea este spre excizia locală a tumorii primare cu radioterapie și chimioterapie adjuvantă. Valoarea terapeutică a disecției ganglionilor limfatici regionali a fost pusă la îndoială de unii autori. Efectuată corect, ea are o certă valoare prognostică și poate stabili baza unei stadializări precise pentru alte tratamente adjuvante.

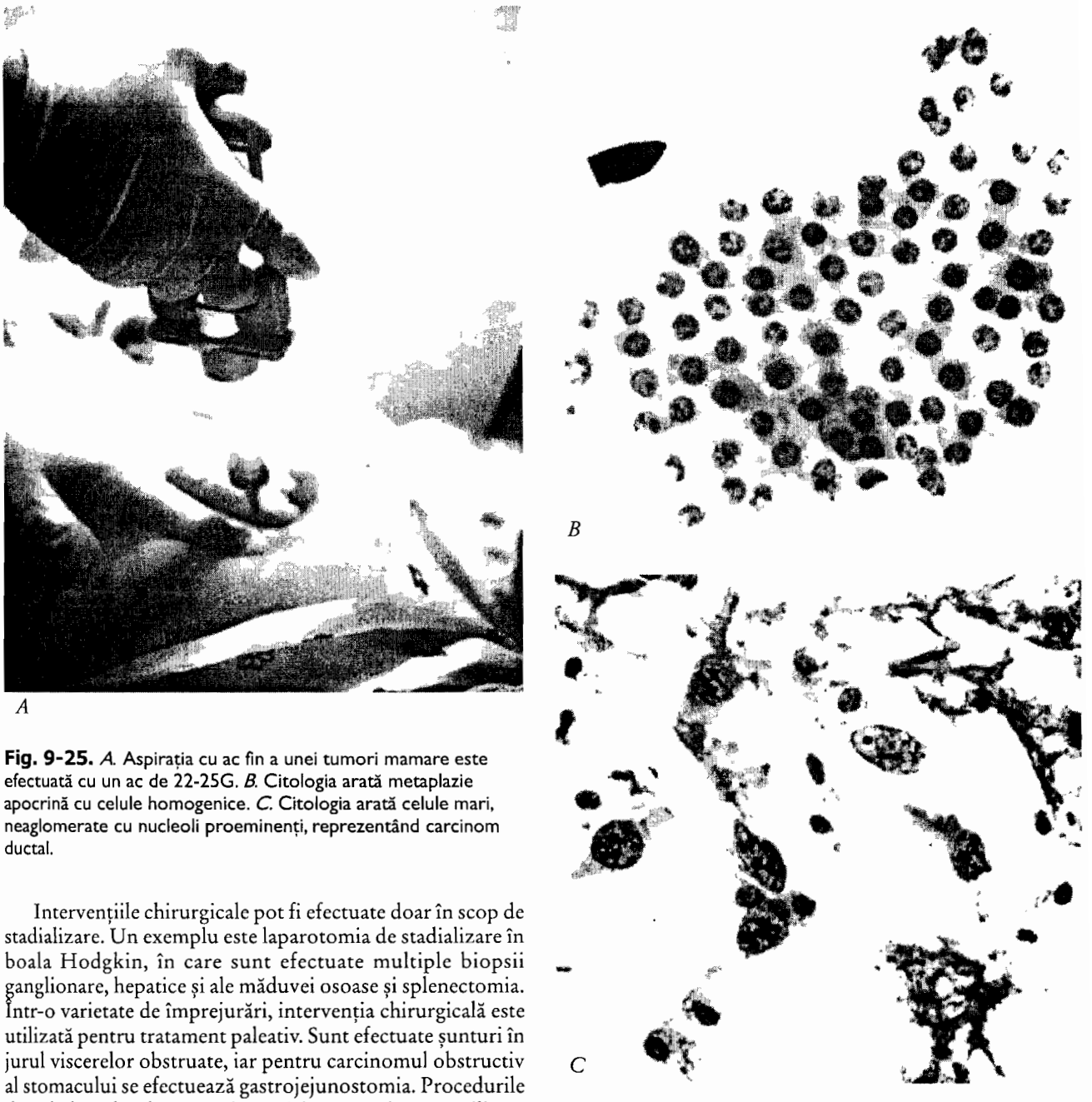


Fig. 9-25. *A.* Aspirația cu ac fin a unei tumori mamare este efectuată cu un ac de 22-25G. *B.* Citologia arată metaplazie apocrină cu celule homogenice. *C.* Citologia arată celule mari, neaglomerate cu nucleoli proeminenți, reprezentând carcinom ductal.

Intervențiile chirurgicale pot fi efectuate doar în scop de stadializare. Un exemplu este laparotomia de stadializare în boala Hodgkin, în care sunt efectuate multiple biopsii ganglionare, hepatice și ale măduvei osoase și splenectomia. Într-o varietate de împrejurări, intervenția chirurgicală este utilizată pentru tratament paleativ. Sunt efectuate șunturi în jurul viscerelor obstruate, iar pentru carcinomul obstructiv al stomacului se efectuează gastrojejunostomia. Procedurile de coledocoduodenostomie sau jejunostomie sunt utilizate ca șunt pentru carcinomul periampular al pancreasului, care obstrucționează ductul biliar comun. Pot fi inserate stenturi intraluminale printr-un carcinom obstructiv esofagian pentru a permite alimentarea orală a pacientului, iar pentru cancerul obstructiv al colonului poate fi efectuată derivația colonică (șunt sau colostomie).

Utilizarea chirurgiei citoreductive este controversată. Această abordare este cel mai bine ilustrată în cancerul ovarian, în care rezecția deliberată a cât mai mult posibil din tumora ovariană poate îmbunătăți răspunsul pacientei la chimioterapia sau radioterapia ulterioară. Intervențiile citoreductive pot, de asemenea, să fie justificate în tratamentul unor tumori ale copilului, cum este neuroblastomul. Chirurgia citoreductivă („de reducere a dimensiunilor tumorii") este rar aplicabilă în alte circumstanțe.

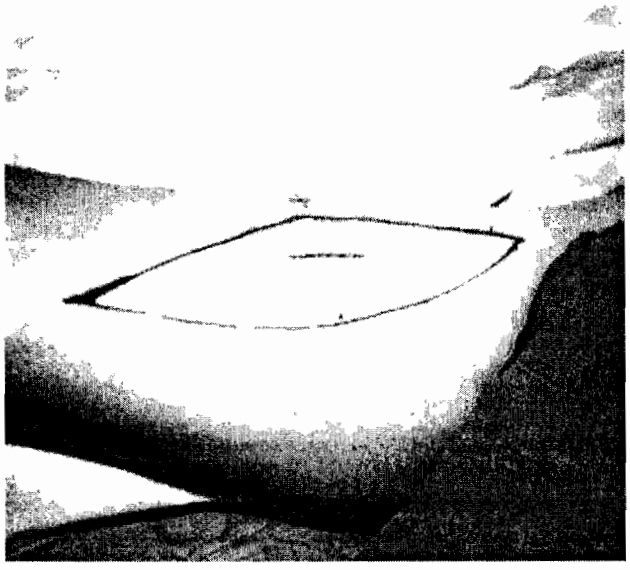
Extensia unei operații trebuie dictată de o stadializare precisă. Cu un stadiu precis și cu prezența unei chimioterapii eficiente, intervenția chirurgicală poate fi limitată. De exemplu, conduita tradițională pentru tumora cu celule germinale neseminale a testicului era orhectomia radicală și limfadenectomia retroperitoneală extinsă spre vasele renale. Existența unor niveluri normale ale β-HCG și AFP cu CT și ecografie normale și împiedicarea apariției diseminării printr-o chimioterapie eficientă, permite acum doar orhectomia radicală fără limfadenectomie. Această abordare face ca mai puțini pacienți să sufere complicații adverse din cauza limfadenectomiei retroperitoneale și de afectarea nervoasă rezultată, cu impotență și ejaculare retrogradă. O schemă mai precisă de pretratament a tumorilor tratate tradițional prin intervenție chirurgicală constituie un obiectiv principal al cercetărilor actuale. Pentru a obține o mai mare precizie a stadializării se află în curs de cercetare domenii ca limfoscintigrafia și utilizarea anticorpilor monoclonali radiomarcați.

Pregătirea preoperatorie. Pregătirea preoperatorie corespunzătoare cuprinde cunoașterea evoluției naturale a bolii pacientului, evaluarea riscului operator, decizii relevante

Tabel 9-21
Markerii imunohistochimici frecvent utilizați, cu valoare diagnostică în patologia oncologică

Marker antigenic	*Organul sau țesutul sursă*	*Scopul markerului*
CEA	Tractul alimentar (stomac, intestin subțire, ficat, pancreas)	Identificarea antigenului oncofetal în adenocarcinomul primar, metastatic sau recurent
	Colorectal	Identificarea antigenului oncofetal în adenocarcinomul primar, metastatic sau recurent
	Sân	Nespecific pentru adenocarcinomul metastatic
	Plămân	Adenocarcinom diferențiat (+) versus mezoteliom (-)
Proteina S-100	Piele	Evidențierea markerului proteic antigenic în țesuturi selective
	Cartilaj	
	Țesuturi moi	
Limfoid:		
LeuM1	Hematopoietic, limfatic	Identificarea celulelor Reed-Sternberg în limfomul cu celule T (Hodgkin)
Ber-H2	Hematopoietic, limfatic	Analog Ki-1 Reed-Sternberg Hodgkin
L-26	Hematopoietic, limfatic	Marker celular pan B
UCHL 1	Hematopoietic, limfatic	Marker celular pan T
LCA	Hematopoietic, limfatic	Marker pan limfocitar
Hormoni peptidici	Organe neuroendocrine	Identifică producția de
	Stomac, celule G	Gastrină
	Pancreas, celule insulare non beta	Insulină
	Tiroidă, celule parafoliculare	Calcitonină
	Hipofiză, lob anterior	ACTH
Hormoni steroidici	Sân	Receptor estrogen-progesteron
	Prostată	Receptor androgenic
	Cancere cu celule germinale	
β-HCG	Ovar	Identificarea bolii trofoblastice ovariene Identificarea carcinomului ovarian Identificarea carcinomului embrionar
CA 125	Ovar	Identificarea volumului tumoral al carcinomului ovarian
α-fetoproteina	Ovar	Identificarea tumorii de sinus endodermal
	Testicul	Identificarea tumorilor non seminoame (carcinom embrionar, teratocarcinom, tumora de sac vitelin și combinații nonseminoame)
Lactogenul placentar uman	Placentă-uter	Identificarea tumorilor nontrofoblastice nongonadale
Specifici de organ		
Antigen specific prostatic	Prostată	Produs de epiteliul specific al prostatei
Folicular tiroidian	Foliculul tiroidian	Diferențierea celulelor foliculare față de cele nefoliculare ale țesuturilor tiroidiene și netiroidiene
GCDFP-15 (sân)	Epiteliu apocrin	Diferențierea țesutului apocrin și mamar de epiteliul înconjurător
	Epiteliu mamar	
Diferențierea musculară		
Musculatura netedă	Mușchi neted	Împreună cu desmina diferențiază țesutul muscular neted de cel striat
Musculatura scheletică	Mușchi striat	
Mioglobină	Mușchi striat	
Gena myoD1	Mușchi striat	
Filamente intermediare		
Desmina	Mușchi	Diferențierea musculaturii
Neurofilamente	Nervi	Diferențierea neurală
Vimentină	Mezoderm	Identificarea celulelor mezenchimale
Fibrile gliale	Stroma glială	Marker protein acid al diferențierii gliale
Keratină	Epiteliu	Diferențierea epitelială

CEA = antigenul carcinoembrionar; LCA = antigenul comun leucocitar; ACTH = hormonul adrenocorticotrop; HCG = gonadotrofina corionică umană.



A

B

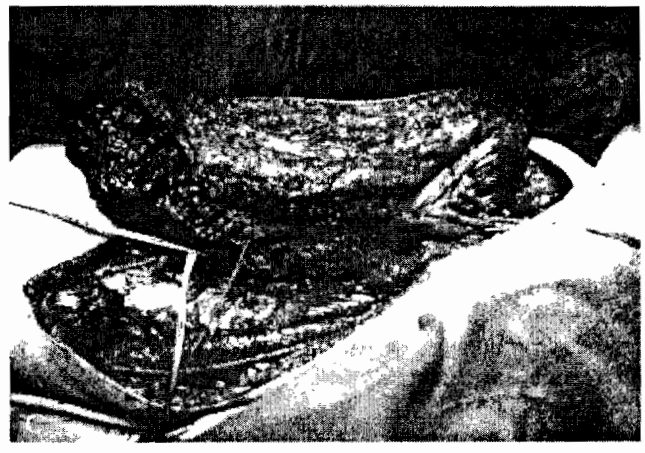


Fig. 9-26. Determinarea locului biopsiei incizionale trebuie să aibă în vedere rezecția ulterioară. *A.* Pentru a confirma profunzimea extremității inferioare a sarcomului de țesuturi moi este efectuată o biopsie incizională longitudinală. *B.* Se face apoi excizia largă pentru a obține margini negative. *C.* Vasele sangvine principale ale extremității inferioare sunt prezervate și se realizează închiderea primară.

pentru neesitatea și momentul intervenției chirurgicale, estimarea stresului fiziologic potențial impus de intervenție și analizarea cantitativă a statusului fiziologic al pacientului. Pregătirea generală a unui pacient pentru terapia chirurgicală necesită atât suport fiziologic cât și psihologic. În pregătirea preoperatorie a pacientului chirurgical, medicul trebuie să ia în considerare anormalitățile potențiale cum sunt dezechilibrele acido-bazice, malnutriția, infecția, insuficiența respiratorie, disfuncția hepatică și renală, anemia și tulburările de coagulare.

Scopurile majore ale terapiei preoperatorii trebuie să fie pregătirea pacientului pentru a rezista stresului chirurgical și pentru a minimaliza riscurile procedurii chirurgicale. Durata potrivită a perioadei preoperatorii depinde de urgența intervenției chirurgicale. Timpul real pentru corectarea deficitelor preexistente poate fi *scurt* (ore), ca în cazul hemoragiei gastrointestinale masive sau al perforației libere din obstrucția colonică; *intermediar*, ca în ocluzia intestinală completă, dar nu prin strangulare; sau *prelungit* (zile), ca în icterul datorat carcinomului pancreatic. Determinarea caracterului de urgență a unei proceduri chirurgicale particulare necesită cunoașterea riscului operator și a evoluției naturale a bolii fără intervenția chirurgicală imediată. În această evaluare sunt incluși factori ca vârsta pacientului (cronologică și fiziologică), gradul de afectare fiziologică și deficitele nutriționale, prezența insuficienței sau lipsa unui organ sistemic și stadiul bolii primare. Deși urgența intervenției operatorii poate limita durata pregătirii preoperatorii și metodele disponibile pentru corectarea deficitelor preexistente, corectarea parțială a deficiențelor trebuie inițiată prompt, concomitent cu planurile elaborate pentru corecția completă în timpul și după terapia chirurgicală.

Subnutriția cronică de luni de zile nu poate fi corectată în câteva ore, însă anemia, deshidratarea și dezechilibrele electrolitice pot fi ameliorate prin inițierea precoce a suportului intravenos intensiv, ghidat de monitorizarea de laborator corespunzătoare.

Anemia este frecventă printre pacienții cu cancer și trebuie corectată prin transfuzii de masă eritrocitară până la un hematocrit de 30% sau mai mult, înainte de intervenția chirurgicală, atunci când se preconizează o sângerare abundentă. Când este posibil, pacienții trebuie să autodoneze una sau două unități de sânge în curs de 4 săptămâni înainte de intervenție, pentru a scădea riscul de transmitere virală, impus de transfuzia sangvină nonautologă.

Tulburările de coagulare pot fi uzual determinate printr-o anamneză adecvată, prin examinarea fizică pentru evidențierea unor probleme de hemostază și prin investigațiile de laborator de rutină (timpul de protrombină, timpul parțial de tromboplastină și numărul de trombocite). Este importantă constatarea ingestiei de medicamente (în special aspirină, fenilbutazonă sau indometacin), deoarece unele dintre acestea conduc la deficiențe calitative ale trombocitelor, determinând serioase tulburări de coagulare. Ingestia de aspirină trebuie evitată timp de cel puțin o săptămână înaintea internării în spital. Unele afecțiuni medicale ca uremia, leucemia și insuficiența hepatică sunt de asemenea asociate cu

Tabelul 9-22

Situsuri operatorii: Incidența infecțiilor postoperatorii la nivelul ariei de intervenție

Operația	*Incidență (%)*	*Tipul de infecție*	*Patogeni majori*
Craniotomie intradurală	4-8	Plagă	*Staphylococcus aureus*
	0,5-1	Meningite/abcese	Gram negativi
Cap și gât	15-40	Plagă	*S. aureus* gram negativi anaerobi
Pulmonar	0,5-6	Plagă	*S. aureus*
	0,1-2	Empiem	Gram negativi
Laparotomie	2	Plagă	Anaerobi Gram negativi
Rezecție gastrică	5-10	Plagă	*Streptococcus* anaerobi
Tract biliar	3-10	Plagă	Gram negativi enterococi clostridia
Rezecție de colon	8-20	Plagă	Anaerobi
	2-10	Abcese abdominale	Gram negativi
Mastectomie	1-3	Plagă	*S. aureus* Gram negativi

SURSA: Adaptat după Bartlett JG: Choosing and using antibiotics, în Condon RE și DeCosse J (editori): *Surgical Care*, Lea & Febiger, Philadelphia, 1980.

disfuncția plachetară. Timpul de sângerare este util ca test de screening pentru pacienții cu suspiciune de disfuncție plachetară. În general se acceptă că un număr de 50 000/mm^3 de trombocite active funcțional este suficient pentru o intervenție chirurgicală majoră.

După intervențiile elective majore, rata de infecție a plăgii a variat de la 0,5% la 20% în funcție de natura procedurii: „curată" sau „contaminată" (Tabelul 9-22). În afară de morbiditatea adăugată și mortalitatea potențială, infecția chirurgicală crește durata medie de spitalizare cu cel puțin 10 zile, ducând la o creștere mare a costurilor de spitalizare. Rezistența la infecție (funcția imună), doza și virulența bacteriilor implicate și prezența unui corp străin, țesut necrozat, sau condițiile anaerobe sunt toți factori care determină probabilitatea infecției plăgii.

Profilaxia antibiotică este utilizată pentru a reduce incidența infecției plăgii postoperator la pacienții care au suferit operații contaminate. Chemoprofilaxia este utilă la pacienții cu cancer care sunt supuși chirurgiei capului și gâtului, chirurgiei toracice, gastrointestinale abdominale și pelvice, ca histerectomia.

Utilizarea antibioticelor în aceste situații trebuie: (1) planificată pentru a avea niveluri antibiotice adecvate în plagă înaintea contaminării; (2) administrată doar pentru o scurtă durată în timpul perioadei perioperatorii; (3) să fie specifică pentru majoritatea organismelor infectante probabile; și (4) să fie sigură, adică să aibă efecte secundare minime asupra pacientului.

Intervențiile pentru cancer

Rezecția locală. Rezecția locală largă care îndepărtează formațiunea tumorală cu margini adecvate de țesut normal poate fi potrivită pentru anumite neoplasme cu grad mic de diferențiere, care nu metastazează în ganglionii regionali și nu infiltrează larg în țesuturile adiacente. Carcinoamele cu celule bazale, melanoamele superficiale (adică mai puțin de 1,0 mm) și tumorile mixte ale glandelor parotide sunt exemple de astfel de neoplasme. Pentru a preveni recurența locală trebuie excizată o parte din țesutul normal ce înconjoară tumora.

Rezecția locală radicală. Neoplasme, cum sunt sarcoamele de țesuturi moi și carcinoamele esofagiene și gastrice pot disemina larg prin infiltrarea țesuturilor adiacente. În astfel de cazuri este necesar să îndepărtăm o cantitate considerabilă de țesut normal împreună cu neoplasmul. Cantitatea largă de țesut normal dintre linia de excizie și formațiunea tumorală acționează și ca o barieră protectoare împotriva diseminării celulelor tumorale în vasele limfatice și sangvine incizate. Cu cât este mai mare lărgimea țesutului normal dintre planul de disecție și tumoră, cu atât este mai mare probabilitatea unei excizii locale complete.

Dacă tumora a fost în prealabil explorată, dar nu îndepărtată, sau dacă a fost efectuată o biopsie incizională, un segment de piele și mușchii subiacenți, grăsimea și fascia trebuie să fie rezecate la distanță de limitele inciziei originale, deoarece este posibil ca celulele tumorale să fi fost implantate la nivelul inciziei în timpul operației inițiale.

Neoplasmele maligne nu sunt bine încapsulate. O pseudocapsulă alcătuită din zona de compresie a celulelor neoplazice poate înconjura tumora. Această aparentă încapsulare oferă o mare tentație pentru simpla enucleere, deoarece tumora poate să fie ușor dislocată din patul său. Chirurgul trebuie să taie tot timpul în țesut normal și niciodată nu trebuie să fragmenteze neoplasmul în timpul îndepărtării acestuia. Disecția trebuie să decurgă cu o grijă meticuloasă pentru a evita împrăștierea celulelor tumorale. Chirurgul trebuie să rezece cât mai departe posibil de extensia evidentă a tumorii în toate părțile, inclusiv în adâncime. Tegumentul, grăsimea subcutanată și unii mușchi trebuie să fie uneori sacrificați, însă de obicei aceasta cauzează mici pierderi funcționale. Pentru a obține rezultate curative poate fi necesară sacrificarea vaselor mari, a nervilor, articulațiilor sau

oaselor implicate în tumoră. Extensia operației este determinată și de integritatea funcțională.

Rezecția radicală cu excizia în bloc a limfaticelor. Deoarece multe neoplasme metastazează frecvent pe calea limfaticelor, operațiile au fost proiectate să îndepărteze neoplasmul primar și ganglionii limfatici regionali corespunzători împreună cu toate țesuturile interpuse. Condițiile cele mai bune pentru acest tip de intervenție sunt atunci când ganglionii colectori ai canalelor limfatice care drenează neoplasmul sunt adiacenți locului primar sau când există o cale de drenaj limfatic care poate fi îndepărtată fără sacrificarea structurilor vitale. Este important să evităm secționarea canalelor limfatice implicate deoarece o astfel de acțiune poate crește posibilitatea recurenței locale a bolii.

Disecțiile ganglionilor limfatici regionali în bloc cum sunt cele efectuate în mastectomia radicală modificată și gastrectomia totală radicală trebuie făcute când există invadarea clinică metastatică a ganglionilor limfatici. În multe cazuri tumora s-a răspândit deja spre ganglionii regionali, iar probabilitatea vindecării după astfel de proceduri este foarte scăzută. Rezecția în bloc a ganglionilor invadați oferă doar șansa pentru vindecare și furnizează o metodă paleativă semnificativă și controlul local.

Limfadenectomia. Există câteva principii generale comune disecției ganglionilor limfatici (LND) în variate locuri anatomice, în special gâtul, axila și regiunea inghinală (Fig. 9-27).

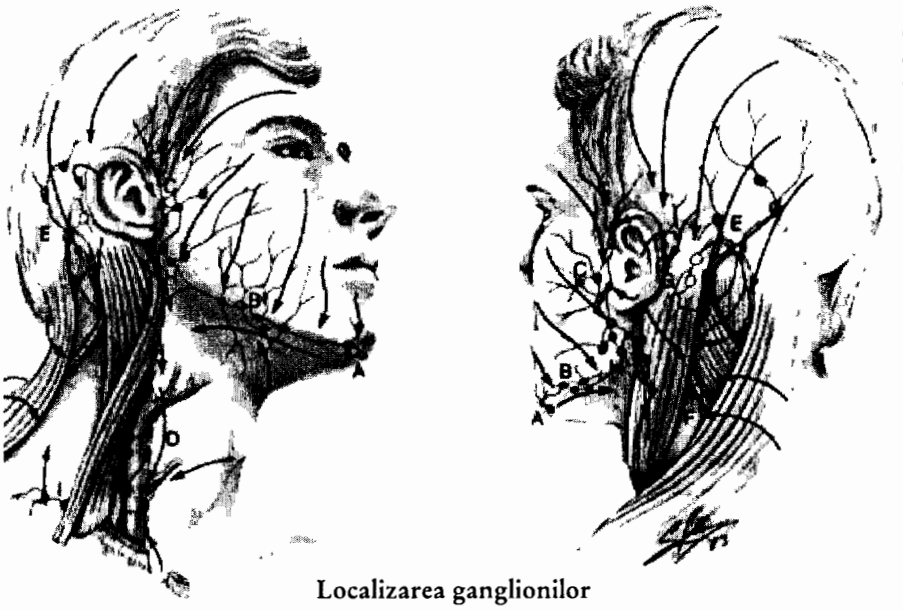
1. Chirurgul trebuie să cunoască perfect anatomia ganglionilor limfatici din fiecare regiune a corpului și să cuprindă toți ganglionii cu risc în piesa chirurgicală.
2. Scopurile LND trebuie să fie bine definite în ceea ce privește vindecarea, controlul local al bolii (adică intervenția paliativă) și/sau stadializarea. LND poate fi curativă la unii pacienți cu metastaze ganglionare voluminoase sau paliativă la anumiți pacienți cu metastaze ganglionare mari, simptomatice în prezența metastazelor la distanță. Stadializarea, pentru a determina dacă sunt prezente metastaze în ganglionii limfatici regionali, va avea o importanță crescută o dată cu disponibilitatea tratamentelor adjuvante eficiente.
3. O LND incompletă nu este în general acceptată, exceptând cazurile în care scopurile chirurgiei sunt strict paliative. Când intenția este curativă, ca la un pacient cu metastaze regionale de la un melanom cutanat primar, LND completă este vitală. Însă o disecție axilară parțială (nivelurile I și II) este satisfăcătoare pentru cancerul mamar, deoarece scopurile sunt stadializarea și controlul local al bolii.
4. Incizia care oferă acces la ganglionii regionali subiacenți trebuie să fie plasată astfel încât să minimalizeze riscul secționării vaselor limfatice care pot conține celule maligne.
5. Pentru disecția ganglionilor limfatici din regiunea gâtului, axilei sau inghinală, drenajul aspirativ închis este importnt pentru a evacua sângele și serul și pentru a menține țesuturile în apoziție, minimalizând riscul formării de seroame. Unul sau două catetere mari pot fi exteriorizate percutan prin contraincizie la nivelul lamboului inferior al plăgii. Deși nu există date obiective despre durata menținerii acestor catetere, incidența formării seroamelor crește dacă sunt scoase prea devreme, iar incidența infecției plăgii crește dacă sunt ținute prea mult (în special mai mult de 10 zile). Cateterele trebuie îndepărtate când drenajul este mai mic de 40 ml pe 24 de ore sau la 8 zile postoperator.
6. Utilizarea profilactică a antibioticelor este controversată. Incidența infecției plăgii este mai mare după disecția inghinală și mai mică după o disecție cervicală. Stafilococii și streptococii reprezintă cele mai frecvente organisme izolate din aceste infecții ale plăgii. Utilizarea profilactică a antibioticelor este probabil justificată pe baze empirice pentru limfadenectomiile axilare și inghinale, dar aceasta trebuie confirmată cu studii clinice controlate.
7. La pacienții cu metastaze ganglionare voluminoase, în special cu invazia și fixarea la țesuturile înconjurătoare, ca în axilă pentru cancerul mamar și în regiunea cervicală pentru melanomul metastatic, riscul de recurență regională este mai mare de 20%. Date din studii clinice prospective arată că radioterapia adjuvantă poate fi luată în considerare pentru a îmbunătăți controlul bolii regionale.

Limfadenectomia electivă (LND). Rata înaltă de recurență locală a cancerului după rezecția chirurgicală când ganglionii limfatici sunt masiv invadați, și rata crescută de eroare când este utilizată palparea pentru a analiza extensia invaziei, a condus la o disecție electivă sau profilactică a ganglionilor regionali clinic normali de lângă tumora primară. Examinarea microscopică a acestor ganglioni limfatici excizați relevă evidența răspândirii tumorale în 20-40% din carcinoame sau melanoame. A fost raportată o rată de supraviețuire la 5 ani mai bună pentru pacienții la care s-au scos ganglionii limfatici cu invazie microscopică față de cei cu invadare tumorală evidentă clinic.

Conceptul de LND electivă a fost controversat deoarece nu este clar dacă ratele de vindecare sunt îmbunătățite când ganglionii sunt îndepărtați înainte de a deveni palpabili. În prezent se află în curs de desfășurare studii clinice controlate direcționate spre această problemă, în multe tipuri de cancere. Indiferent de beneficiile terapeutice directe, cunoașterea anterioară a metastazării în ganglionii limfatici regionali poate afecta stadializarea, tratamentul și prognosticul. De exemplu, pacientele cu cancer de sân care au metastaze în ganglionii regionali pot beneficia considerabil de chimioterapia adjuvantă sau hormonoterapie. De asemenea unii pacienți cu melanoame profunde (> 4 mm) pot deveni candidați pentru trialuri de investigare adjuvantă doar dacă sunt prezente metastaze în ganglionii limfatici. Mai mult, o comparație a rezultatelor experimentale de la diferite instituții depinde de acuratețea stadializării în momentul inițierii terapiei.

Limfadenectomia selectivă. Morton și colaboratorii au descris recent o tehnică promițătoare pentru identificarea drenajului limfatic ganglionar regional, cel mai probabil să conțină celule tumorale metastatice diseminate de la un melanom cutanat primar. Tehnica lor de ilustrare intraoperatorie a limfaticelor și LND selectivă a ganglionului santinelă se află în curs de investigare în faza a III-a de studiu multicentric pentru melanom, fiind aplicat și în carcinomul mamar și alte neoplasme. Inițial, tehnica se baza pe injectarea de albastru de metil la nivelul tumorii și depistarea vizuală a acestui colorant de-a lungul limfaticelor spre regiunea ganglionară. Identificarea ganglionului santinelă a fost facilitată de adăugarea izotopului radiomarcat la colorant și monitorizarea traiectului său printr-o gamma probă manipulabilă.

Proceduri chirurgicale extinse. Unele tumori primare care cresc încet pot atinge mărimi enorme și se pot infiltra larg local, fără dezvoltarea metastazelor la distanță. Pentru aceste tumori

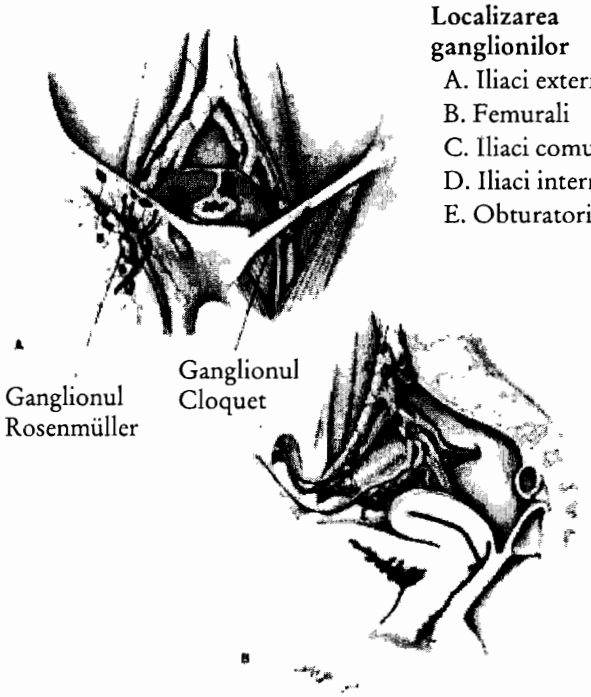


Localizarea ganglionilor

A. Submentonier
B. Submandibular
C. Preauricular
D. Lanțul jugular
E. Occipital
F. Cervical posterior
G. Retroauricular
H. Jugulodigastric
I. Supraclavicular

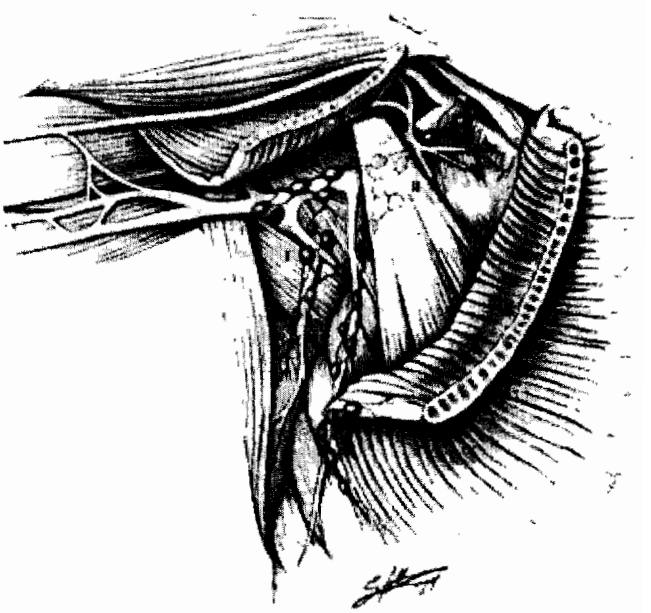
A

Fig. 9-27. Cunoașterea modului de drenaj limfatic pentru multe forme de cancer localizat superficial este importantă în special pentru neoplasmele care implică pielea, sânul, capul și gâtul. *A.* Localizarea ganglionilor limfatici cervicali și supraclaviculari de-a lungul căilor de drenaj din variate locuri ale capului și gâtului. *B.* Localizarea ganglionilor limfatici în regiunea inghinală cuprinzând ganglionii limfatici femurali, iliaci și obturatori. Ganglionul Rosenmüller este frecvent implicat în melanomul metastatic din triunghiul femural; ganglionul Cloquet este un ganglion limfatic de tranziție între lanțul ganglionilor femurali și lanțul celor iliaci, care este frecvent biopsiat pentru identificarea pacienților cu risc pentru metastaze iliace. *C.* Cele trei niveluri ale ganglionilor limfatici axilari. Ganglionii limfatici axilari inferiori (nivelul I) se află lateral de mușchiul pectoral mic; nivelul II de ganglioni se găsește în spatele mușchiului, în timp ce ganglionii apicali (nivelul III) se află medial de mușchiul pectoral mic. În cancerul de sân este practicată limfadenectomia nivelurilor I și II, în timp ce pentru operațiile curative implicând melanomul este necesară rezecția tuturor celor trei niveluri.



Localizarea ganglionilor

A. Iliaci externi
B. Femurali
C. Iliaci comuni
D. Iliaci interni
E. Obturatori



C

B

extensive și aproape inoperabile pot fi efectuate proceduri chirurgicale radicale, cu vindecare ocazională. Progresele în tehnicile chirurgicale, anestezie, monitorizarea fiziologică și terapia suportivă (transfuzii sangvine, antibiotice și echilibrul hidroelectrolitic) au permis dezvoltarea mai multor proceduri chirurgicale radicale și extensive, care au îmbunătățit semnificativ ratele de control local pentru anumite cancere. Uneori aceste intervenții chirurgicale extensive oferă o șansă de vindecare ce nu este posibilă prin alte modalități și sunt justificate în anumite situații când investigațiile de laborator complete nu arată metastaze evidente la distanță. Aceste operații trebuie efectuate doar de chirurgi cu experiență, care pot selecta pacienții ce pot avea un beneficiu în urma unei astfel de operații. Chirurgul care are în vedere proceduri extensive ca exenterația

pelvină, hemipelvectomia, amputația „primului sfert" sau operații radicale pentru carcinoame ale capului și gâtului trebuie să fie dispus să accepte responsabilitatea pentru reabilitarea emoțională postoperatorie a pacientului.

Exenterația pelvină este o operație bine concepută, capabilă să vindece pacienții cu cancer recurent radiotratat al colului uterin și anumite adenocarcinoame ale rectului bine diferențiate și extinse local. Această intervenție îndepărtează organele pelvine (vezică urinară, uter și rect) și toate țesuturile moi din pelvis. Funcția intestinală este restabilită prin colostomie. Drenajul tractului urinar este stabilit prin reimplantarea ureterelor într-un segment de intestin (ileon sau colon sigmoid). Supraviețuirea la 5 ani fără recurență după exenterația pelvină este de 25%.

Hemipelvectomia (rezecția extremității inferioare și a osului iliac) poate uneori să fie curativă pentru sarcoamele scheletale limitate la capul femural sau acetabulum sau la o jumătate din structurile pelvice, și pentru unele sarcoame de țesuturi moi ale părții superioare a coapsei și fesei, care cresc încet și care recidivează local, dar metastazează încet. Amputația „primului sfert" (rezecția extremității superioare și a scapulei) poate oferi rezultate similare când neoplasmul este limitat la oasele scapulei și humerusului superior sau la țesuturile moi ale centurii scapulare.

Chirurgia cancerului recurent. Rezecția chirurgicală a cancerelor localizate, recurente, cu grad mic și care cresc încet poate produce o lungă perioadă de remisie. Procedurile chirurgicale sunt frecvent reușite în controlarea sarcoamelor de țesuturi moi recurente, a recurențelor la nivelul anastomozei cancerului de colon, a anumitor carcinoame cu celule bazale și scuamoase ale tegumentului, și a cancerului mamar recurent după sectorectomie. Totuși, rezecția chirurgicală a cancerelor recurente la pacientul cu boală metastatică este de obicei nereușită și rar indicată, în afara cazului când întreaga formațiune tumorală poate fi complet îndepărtată.

Rezultatele intervențiilor second-look de rutină în detectarea recurenței precoce a cancerului de colon nu au fost impresionante, însă markerii tumorali, cum este CEA, au fost extrem de utili pentru selectarea pacienților care să aibă beneficiul cel mai bun după reintervenție. În general, o recurență locală poate fi tratată chirurgical sau prin iradiere. Chirurgul trebuie să decidă care formă de tratament va obține controlul local cu morbiditatea cea mai scăzută.

Organe specifice

Sân. În Statele Unite cancerul de sân este cel mai frecvent cancer la femei și al doilea imediat după cancerul pulmonar ca mortalitate legată de cancer la femei. În 1995 mai mult de 180 000 de femei erau diagnosticate cu cancer mamar invaziv, iar probabilitatea ca o femeie să dezvolte cancer de sân la un moment dat al vieții a fost estimată la 1 din 9.

Incidența mare a cancerului mamar a dus la creșterea conștientizării bolii. Mamografia de screening este utilizată mai frecvent deoarece au fost arătate beneficii clare în studii prospective mari, la femei peste vârsta de 50 de ani. Beneficiile constau în diagnosticarea multor cancere in situ sau în stadii precoce, comparativ cu femeile care se autodiagnostichează și cu cele din afara programelor de screening. Ar trebui ca femeile să fie supuse screening-ului pentru cancer mamar cu o mamografie de referință între vârstele de 30 și 40 de ani, o mamografie la doi ani între 40 și 50 de ani și anual după aceea. Trebuie de asemenea făcută educația privind autoexaminarea sânilor și controalele fizice periodice de către un medic.

În cazurile „precoce", o femeie se prezintă la medic cu o mamografie „anormală" arătând microcalcificări, asimetrie, o formațiune cu sau fără îngroșarea tegumentului sau alte semne cu potențial malign. Sau, o pacientă se poate prezenta cu o tumoră mamară palpabilă, scurgeri mamelonare sau semne de boală mai avansată, cum ar fi retracția tegumentului sau modificări inflamatorii ale pielii. Examinarea fizică trebuie să urmărească identificarea metastazelor loco-regionale.

Poate fi dezvoltat un algoritm de diagnostic, în funcție de localizarea primară și mărimea leziunii suspecte. La o pacientă din ambulatoriu, leziunile palpabile inițial pot fi diagnosticate prin puncție-aspirativă. Dacă examinarea citologiei este pozitivă, atunci trebuie discutate in detaliu cu pacienta opțiunile de tratament și inițiată terapia definitivă. În cazurile în care poate fi realizată o intervenție conservatoare a sânului, leziunea primară este excizată, având confirmarea patologică a siguranței marginilor tumorale, iar țesutul tumoral este preparat pentru determinarea receptorilor de estrogen și progesteron. Se practică în același timp limfadenectomia axilară limitată, întreaga intervenție fiind efectuată sub anestezie generală. În cazul unui diagnostic incert sau negativ al puncției-aspirative, tumora mamară poate fi excizată sub anestezie locală cu o margine de țesut mamar normal (se fac secțiuni la gheață pentru diagnostic și se pregătește țesutul pentru receptorii hormonali). Limfadenectomia poate fi practicată într-un moment ulterior. Dacă leziunea nu este palpabilă, dar este evidentă mamografic, se efectuează pentru diagnostic o puncție-biopsie localizată sau o biopsie stereotactică.

Responsabilitatea chirurgului este de a oferi pacientei cea mai bună șansă de vindecare, de control toracic local al tumorii și o morbiditate minimă. Dacă ganglionii limfatici axilari nu sunt palpabili clinic se practică disecția axilei laterale (nivelurile I și II ale ganglionilor limfatici), cu marginea laterală a mușchiului pectoral mic ca limită medială de disecție.

Tratamentul acestor paciente a evoluat spre chirurgia conservatoare a sânului (sectorectomie, disecție axilară și iradierea sânului). Aceasta coincide cu orientarea spre cancere mai mici asociate cu o percepție mai mare de către public și cu utilizarea crescută a screening-ului mamar folosind examinarea fizică și mamografia. La pacientele cu tumori primare mari (> 4-5 cm) sau la cele care au caractere de risc crescut ce pot compromite controlul local, se poate practica mastectomia radicală modificată cu sau fără reconstrucție primară. În trecut, se punea un mare accent pe iradierea ganglionilor limfatici regionali (ganglionii mamari interni, supraclaviculari), dar nu au fost dovedite beneficiile supraviețuirii pe termen lung ale radioterapiei adjuvante.

Pentru pacientele cu cancere mamare mici (< 2 cm) au fost utilizate alte modalități terapeutice. Veronesi și colaboratorii (1981) comparau mastectomia radicală cu sectorectomia, disecția axilară și radioterapia la 701 paciente cu cancere mamare măsurând mai puțin de 2 cm în diametru. Recurențe locale toracice sau în sânul ipsilateral și statistica de supraviețuire a pacienților a fost similară în ambele grupuri.

În studiile National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), Fisher și colaboratorii (1989) raportau că dintre pacientele cu ganglioni negativi, 12% din cele care au fost supuse iradierii și 37% din cele care nu au urmat radioterapie au avut o recurență a tumorii mamare în timpul

a 8 ani de urmărire ($p < 0,001$). Probabilitatea unei recurențe la pacientele cu ganglioni pozitivi (din care toate au primit chimioterapie) a fost doar de 6 % cu iradiere și 43% fără iradiere. Iradierea sânului este în mod evident importantă pentru reducerea recurenței locale și a necesității unei mastectomii ulterioare.

Cancerul intraductal in situ sau lobular este rareori asociat cu metastaze în ganglionii limfatici. Cancerul mamar ductal in situ poate fi tratat prin excizie locală cu sau fără radioterapie sau prin mastectomie totală cu reconstrucție imediată. Alegerea terapiei este dictată adesea de extensia bolii in situ, de prezența sau absența leziunilor multifocale, de tipul histologic, de dorința pacientei cu privire la tratament, de aspectul estetic și de riscul viitor.

60% din cancerele mamare recurente apar în primii doi ani după mastectomie. Dacă tratamentul inițial local al cancerului mamar este adecvat, rata de recurență toracică locală trebuie să fie mai mică de 5% în stadiul I și sub 10% pentru stadiul II. Reconstrucția sânului poate fi practicată simultan cu mastectomia la femeile cu cancer mamar invaziv. Dezavantajul major al reconstrucției mamare este întârzierea potențială a diagnosticării unei recurențe locale toracice, dar acest risc este mic. Cel mai bine definit rol al reconstrucției mamare imediate este probabil în tratamentul cancerului mamar in situ.

Esofag și stomac. Terapia chirurgicală pentru carcinoamele esofagului a fost asociată cu o morbiditate substanțială atribuită factorilor care țin de pacient, cum sunt afecțiunile cardiopulmonare preexistente și malnutriția, și factorilor anatomici ca, de exemplu, localizarea tumorii primare și diseminarea locală, regională și limfatică.

În plus față de suportul nutrițional preoperator intensiv și suportul pulmonar, pentru a reduce complicațiile postoperatorii, în încercarea de a reduce recurența locală și de a crește supraviețuirea pacientului au fost administrate radioterapia și/sau chimioterapia adjuvantă. Studii randomizate în care iradierea a fost aplicată doar preoperator nu au arătat beneficii în ceea ce privește supraviețuirea.

Chimioterapia combinată preoperatorie, constând în cisplatin, bleomicin și vindesin a condus la micșorarea tumorii la aproape jumătate din paciente. În plus, rata de rezecabilitate chirurgicală crește la pacienții care primesc chimio- și radioterapie preoperator.

În cazul în care rezecția pentru vindecare este imposibilă, trebuie practicată excizia tumorii în scop paliativ. Dacă un pacient poate ingera pe cale orală hrana necesară, calitatea vieții rămase este îmbunătățită, iar oportunitatea pentru paliația adițională prin chimioterapie și radioterapie este crescută. La pacienții cu tumori mari, chirurgia paliativă poate include bypass-ul prin interpoziția colonului. Riscul de producere a complicațiilor majore postoperatorii prin efectuarea unei rezecții paliative trebuie evaluat față de beneficiile potențiale. În luarea deciziei pentru rezecție paliativă sau bypass sau tratament nechirurgical, chirurgul operator trebuie să aibă în vedere speranța de viață și calitatea vieții rămase.

Tratamentul chirurgical al cancerului gastric se bazează în principal pe observațiile chirurgicale și patologice. Carcinomul porțiunii distale a stomacului (limitat la pilor și antru) trebuie tratat prin gastrectomie subtotală, omentectomie și limfadenectomia ganglionilor subpilorici, arteriali hepatici și preaortici. Tumorile localizate la nivelul corpului stomacului se tratează prin gastrectomie subtotală sau totală, alegerea bazându-se pe localizarea tumorii; între aceste două proceduri s-au înregistrat mici diferențe în rata de supraviețuire globală.

Pancreas. Dacă nu pot fi identificate metastaze evidente la distanță sau regionale de la un carcinom de pancreas sau al regiunii periampulare, pacientul în bune condiții medicale este candidat pentru pancreatoduodenectomie (vezi Cap. 30). Pacientul malnutrit trebuie să primească în timpul pregătirii preoperatorii suport nutrițional, fie enteral fie parenteral, în afara cazului când funcția hepatică deteriorată secundar obstrucției biliare necesită decompresie biliară imediată. Nivelurile crescute de bilirubină serică și fosfatază alcalină la un pacient bine hrănit cu funcție hepatocelulară normală nu constituie prin ele însele contraindicații pentru intervenția chirurgicală.

Ficat. Progresele în anestezie, transfuzia de sânge și tehnica chirurgicală au făcut posibilă rezecția hepatică majoră cu o mortalitate scăzută. Pacienții cu hepatom primar și anumite cancere solide metastatice, ca de exemplu de la un carcinom de colon, trebuie să fie evaluați pentru o posibilă rezecție curativă.

Ecografia hepatică sau CT abdominală combinate cu nivelurile plasmatice de AFP și CEA constituie testele cele mai eficiente pentru screening-ul pacienților pentru o boală hepatică, însă sensibilitatea lor este limitată. Arteriografia evidențiază vascularizația arterială a ficatului. CT și ecografia intraoperatorie sunt teste sensibile care identifică mici depozite metastatice și pot detecta tumori în segmentul lateral al lobului hepatic stâng.

În timpul explorării, metastazele limitate la un lob hepatic trebuie avute în vedere pentru rezecție fie prin excizie în „pană", fie prin lobectomie. În cazul în care cancerul este nerezecabil, trebuie practicată devascularizarea arterială hepatică și/sau infuzia de chimioterapice.

Intestinul gros. Pregătirea preoperatorie a unui pacient cu carcinom colorectal necesită explorarea atentă prin examinare fizică, metode radiografice și tehnici de endoscopie pentru a determina mărimea, mobilitatea și tipul histologic al tumorii primare. La aproximativ 4% din pacienți sunt citate cancere sincrone ale intestinului gros. În absența obstrucției, toți pacienții trebuie să fie supuși preoperator unei pregătiri mecanice a intestinului cu laxative și clisme evacuatorii. Neomicina și eritromicina per os constituie un regim antibiotic profilactic, care este utilizat împreună cu pregătirea mecanică a intestinului cu o zi înaintea operației pentru a reduce conținutul bacterian intraluminal.

În rezecția colonică, mezenterul segmentului de intestin cu cancer trebuie îndepărtat cât mai complet posibil pentru a evita recurența locală și pentru obținerea limfadenectomiei adecvate pentru stadializare și vindecarea chirurgicală dorită.

Este necesară o bună judecată chirurgicală atunci când se operează orice parte a colonului, însă ea este solicitată cel mai adesea când avem de-a face cu un carcinom de rect sau rectosigmoid. Chirurgul trebuie să ofere o asociere a celei mai bune ocazii de vindecare și control local al bolii cu cea mai mică rată de morbiditate postoperatorie, mortalitate și pierdere funcțională. Procedurile de salvare a sfincterelor trebuie practicate, dacă nu este periclitată șansa pentru controlul local. Leziunile canceroase situate până la 2 cm de marginea sfincterului anal, care invadează musculara proprie (T3) se îndepărtează de obicei prin rezecție abdominoperineală. O tumoră situată mai sus de acest nivel poate fi

frecvent tratată printr-o rezecție anterioară joasă sau printr-o procedură de salvare. Radioterapia preoperatorie și chimioterapia pot fi utile pentru a micșora tumora, a distruge micrometastazele tumorale periferice și pentru a permite o intervenție de conservare a sfincterului.

Excizia *locală* poate fi făcută pentru cancerul *precoce* al rectului în leziunile care pot fi supuse unei rezecții complete, având grad histologic mic și tumoră limitată la submucoasa peretelui intestinal, fără invazia limfatică sau vasculară. Această abordare este preferabilă electrorezecției chirurgicale cu ansa diatermică, care distruge markerii histologici și face imposibilă stadializarea. Electrocoagularea este utilă la anumiți pacienți ca metodă paliativă. Radioterapia sau chimioterapia adjuvantă se pot indica, deoarece terapia chirurgicală singură produce rate înalte de recurență în leziunile Duke C cu grad histologic mare, mărime mai mare de 4 cm și localizare până la 5 cm de linia dințată, comparativ cu alte tumori rectale.

Asocierea radioterapiei cu chimioterapia preoperator poate să crească rezecabilitatea, să prevină diseminarea și să distrugă celulele canceroase din afara câmpului operator. Radioterapia postoperatorie „salvează" pacienții cu leziuni patologice favorabile și poate fi administrată pe o arie „delimitată" chirurgical, însă complicații ca enterita radică a intestinului subțire sunt mai frecvente.

Melanomul. Tratamentul melanomului malign se bazează pe profunzimea invaziei tegumentului, localizare și regiunile potențiale de diseminare metastatică. Puncția biopsie poate fi satisfăcătoare pentru diagnosticul histologic, însă biopsia excizională, cuprinzând o cantitate mică de grăsime subcutanată, este preferabilă pentru anatomopatolog pentru a defini corect profunzimea invaziei și grosimea tumorii. Stadializarea patologică trebuie făcută pe secțiunile definitive, deoarece interpretarea secțiunilor la gheață poate da erori.

Melanomul superficial, în faza de creștere radială, care nu a depășit papilele dermice (nivelurile I și II Clark) sau care are mai puțin de 0,76 mm grosime, metastazează sau reapare local rar și are o șansă de 95% de vindecare inițială printr-o excizie locală adecvată. Rezecția locală adecvată se obține de obicei printr-o excizie largă a cicatricii de biopsie cu margini de 1 cm suficiente pentru a permite închiderea primară a plăgii. Unele leziuni, în special tipul care disemineză superficial, pot fi prea mari pentru excizia și închiderea primară, putând fi necesare rotația unui lambou sau grefarea cutanată. Similar, grefele de tegument pot fi necesare în regiunile corpului în care pielea nu este ușor mobilizată, ca de exemplu talpa piciorului.

Leziunile profunde, în faza de creștere verticală, care au infiltrat dermul reticular (nivelul III), au invadat dermul reticular (nivelul IV) sau prin el și spre grăsimea subcutanată (nivelul V) au un potențial mult mai mare de metastazare. Acest risc este direct proporțional cu profunzimea invaziei (în special când este mai mare de 1,5 mm grosime) și cu localizarea pe corp (riscul în tumorile capului și gâtului este mai mare decât în tumorile trunchiului, care este mai mare decât pentru tumorile extremităților). Toți ganglionii regionali și aria dintre melanomul primar și ganglionii limfatici regionali trebuie atent evaluate pentru metastazele clinice în acești ganglioni sau pentru metastazele în tranzit spre ganglionii limfatici regionali prin limfaticele intradermice sau subdermale.

Tratamentul chirurgical al tuturor melanoamelor profunde (1,5-2 mm) trebuie să fie direcționat spre eradicarea tumorii primare, a zonelor cu potențiale metastaze în tranzit și a zonelor în care se află ganglioni limfatici regionali. Tratamentul leziunii primare include excizia largă cu margini de 1 cm. Tratamentul ganglionilor limfatici regionali trebuie de asemenea să fie practicabil. Un melanom profund de la mijlocul trunchiului poate metastaza potențial în ganglionii limfatici axilari, inghinali sau supraclaviculari de fiecare parte; limfadenectomia profilactică a fiecărei dintre aceste localizări va fi impracticabilă.

Țesut moale adult. Sarcoamele de țesuturi moi la adulți pot ajunge la mărimi mari fără să fie detectate, ele fiind adesea profund situate. S-a demonstrat că prognosticul este corelat cu mărimea tumorii, localizarea, tipul histologic și gradul de diferențiere. Tumorile care sunt mici (mai mici de 5 cm), superficiale (fără extensie dincolo de fascia superficială) și cu grad mic sunt grupate împreună ca tumori cu un prognostic favorabil. Tumorile mari (peste 5 cm), situate profund (extinzându-se dincolo de fascia superficială) și cu grad mare au un prognostic prost.

Clasic, sarcoamele țesuturilor moi erau tratate chirurgical (Fig. 9-28). Experiența a demonstrat că excizia doar a tumorii conduce la o rată de recurență locală de 90%, din cauza „pseudocapsulei", un înveliș exterior de celule tumorale viabile, care este decolat și lăsat pe loc după simpla excizie. Rata de recurență locală este de 40% după rezecția mai largă și de 10-25% după rezecția radicală a părții moi și a grupului muscular sau după amputație.

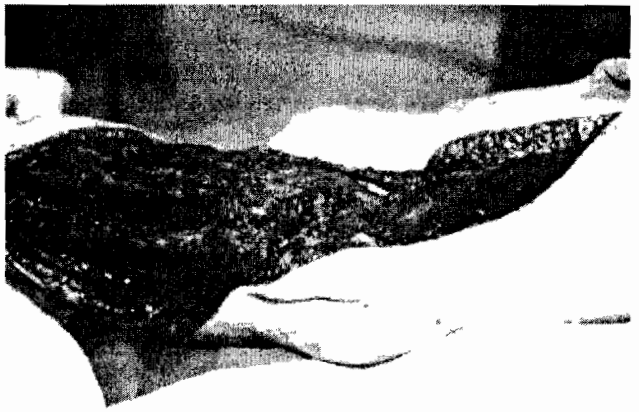
Într-un studiu prospectiv comparând amputația cu excizia locală largă plus radioterapie, recurențele locale nu au apărut la nici unul din pacienții tratați prin amputație și la 4 din cei 26 care au fost supuși tratamentului combinat. Eilber și colaboratorii raportau o rată de recurență locală de 3% pentru sarcoamele extremităților tratate prin chimioterapie și radioterapie preoperator, urmate de rezecția în bloc a tumorii primare cu salvarea membrului.

Modificări ale protocolului (ca de exemplu reducerea dozei de iradiere la un total de 2800-3000cGy) sunt asociate cu un excelent control tumoral și reducerea toxicității. Radioterapia adjuvantă, cu sau fără chimioterapie, reduce recurența locală după o abordare chirurgicală conservatoare, care îndepărtează *complet* tumora cu margini chirurgicale adecvate. Ideal ar fi ca radioterapeutul și chirurgul să stabilească împreună schema terapeutică. Toate zonele câmpului operator trebuie iradiate pentru a minimaliza recurența locală.

RADIOTERAPIA

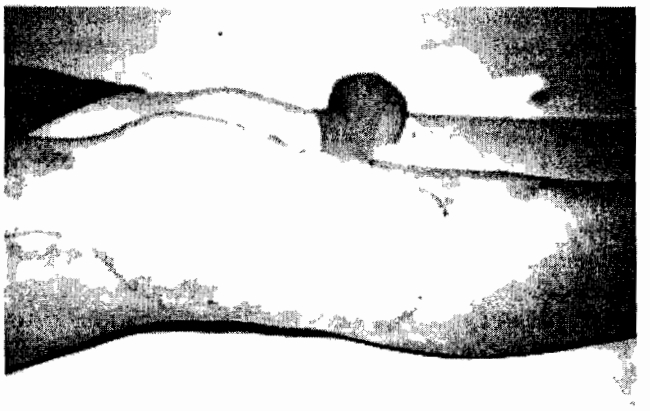
Eficiența radioterapiei, ca și a terapiei chirurgicale, trebuie evaluată prin compararea controlului local și regional al tumorii cu morbiditatea indusă de tratament. Radiația ionizantă este eficientă în tratarea unei varietăți largi de tumori maligne și constituie o parte din tratament pentru 56-60% din pacienții cu cancer. Oncologul radiolog trebuie să se implice în selectarea pacienților și evaluarea lor înainte, în timpul și după tratament.

Prin iradiere tumorile pot fi distruse, în timp ce anatomia este păstrată. Funcționarea și aspectul estetic pot fi frecvent conservate, dacă anatomia este intactă înainte de tratament. Afecțiunile medicale concomitente sunt mai puțin influențate

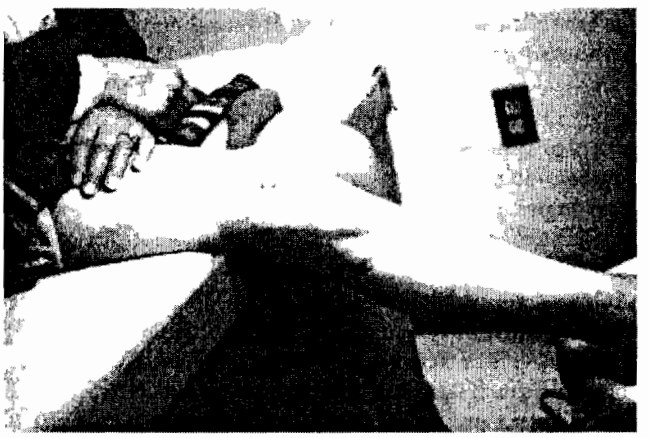


A

B



C



D

Fig. 9-28. *A.* O excizie largă a coapsei inferioare și a ariei tibiale pentru o tumoră de țesut moale lasă un defect major al țesutului. *B.* Un lambou muscular liber a fost transferat cu grefare tegumentară și închidere primară. *C.* Șase luni mai târziu, plaga s-a vindecat complet. *D.* cu funcționarea completă a piciorului.

prin radioterapie decât prin chirurgie sau chimioterapie, deși sechelele legate de tratament pot fi mai frecvente sau mai severe la pacienții cu anumite afecțiuni sistemice, cum sunt diabetul sau bolile vasculare de colagen.

Efectul diferit al iradierii pe tumori și țesut normal conduce la un indice terapeutic favorabil în majoritatea situațiilor clinice. Totuși, iradierea poate avea efecte secundare imediate și tardive pe țesuturile normale. Incidența și severitatea sechelelor tardive, care pot progresa de-a lungul mai multor ani, depind foarte mult de tehnica de tratament. Tipul de echipament utilizat, aranjarea câmpului, acuratețea localizării tumorii și plasarea câmpului, schema de tratament și profesionalismul medicului curant, toate influențează rezultatul. Din nefericire apariția sechelelor tardive este consecința tehnicilor de tratament de mult abandonate.

Bazele fizice. Radiațiile ionizante sunt caracterizate prin capacitatea lor de a ioniza (și excita) atomii și moleculele într-un absorbant cum este țesutul. Radiațiile electromagnetice pot fi produse artificial în unități de radioterapie cu kilovoltaj și în acceleratoare liniare prin ciocnirea electronilor activi de o țintă (de exemplu tungsten). Energia razelor x rezultate depinde de energia electronilor accelerați, deoarece aceștia ating ținta materială. Radiațiile electromagnetice cu energie caracteristică (raze gamma) sunt produse prin dezintegrarea radioactivă a radioizotopilor naturali (de exemplu radium 226) sau a izotopilor produși artificial (de exemplu cobalt 60). Conform fizicii cuantice, razele x și gamma pot fi reprezentate și ca particule denumite *fotoni*. Schimbarea țintei într-un accelerator liniar determină emiterea de raze de electroni cu energie înaltă, care au proprietăți de absorbție diferite față de fotoni și care sunt foarte utile în tratamentul cancerelor relativ superficiale. Alte tipuri de radiații particulare (de exemplu protoni, neutroni, pi mesoni și ioni de heliu) sunt produse de acceleratoare liniare foarte puternice sau *cyclotroane*, și au fost utilizate terapeutic, în principal în scheme de investigare. Deoarece mecanismele fizice de bază ale acțiunii tuturor radiațiilor ionizante sunt aceleași, efectele diferite observate la doze fizice egale rezultă din diferențele în distribuția spațială sau temporală.

Timp de zeci de ani, dozele la nivelul punctului de interes, cum sunt tumora sau măduva spinării, au fost grosier estimate prin reacțiile tegumentare sau prin dozele măsurate în aer (în roentgeni). Astăzi, specificarea clinică a dozelor de radiații este derivată din măsurătorile directe ale dozelor absorbite de pacient (utilizând dozimetre termoluminiscente) sau din dozele calculate într-un țesut fantomă care simulează ființa umană. Măsurătorile fantomă sunt adaptate pentru aplicarea clinică precisă prin utilizarea programelor computerizate. Progresele tehnologice recente au făcut posibile corecții pentru neomogenitatea tisulară (cavități cu aer și os) din zona de tratament utilizând scheme terapeutice bazate pe CT.

Până în 1980, dozele de radiații absorbite erau măsurate în rad, un rad fiind egal cu 0,01 jouli pe kilogram de absorbant. În conformitate cu recomandările International Commission on Radiological Units din 1980, dozele trebuie cuantificate în unități gray (Gy), un Gy = 100 rad = 1 joule pe kilogram de absorbant și 1cGy = 1 rad.

Utilitatea radioterapiei moderne a fost inițial facilitată de larga răspândire a unităților de teleterapie cu cobalt 60, datând din 1949, și mai târziu a acceleratoarelor liniare multifuncționale de 4-6 MeV. Acceleratoarele liniare care produc o gamă de energii prin fotoni și electroni cuprinsă între 4 și 25 MeV sunt disponibile și utile într-o mare varietate de situații clinice. Echipamentele moderne furnizează raze cu penetrare profundă, perioade scurte de tratament, poziții izocentrice ale pacientului, o mai bună menajare a tegumentului, scăderea absorbției osoase (comparativ cu unitățile de kilovoltaj) și margini de iradiere exacte cu o mai mică răspândire laterală decât unitățile cu cobalt 60.

În unele situații clinice, brahiterapia sau plasarea directă a sursei radioactive în interiorul țesutului, poate să permită eliberarea de doze tumorale mai mari decât cele obținute prin radioterapia externă. Deoarece doza eliberată scade într-un mod proporțional cu pătratul distanței de la sursă, pot fi eliberate doze foarte mari spre țesuturile imediat adiacente implantului, cu o diseminare relativă spre țesuturile înconjurătoare. O varietate de radioizotopi produși artificial, cuprinzând iridium 192, cesium 137 și iod 125 sunt utilizați în tratamentul cancerelor de sân, prostată, creier, plămân, cap și gât, al organelor ginecologice, țesuturilor moi și ochi. Brahiterapia cu descărcare de la distanță și cu rată de dozare mare (HDR), o nouă tehnică de eliberare care câștigă o mare acceptare clinică, implică descărcarea de câțiva gray în câteva minute. Brahiterapia cu rată de dozare mică (LDR) poate necesita câteva zile de spitalizare, dar HDR poate fi descărcată într-o manieră fracționată ca o procedură în ambulatoriu. În HDR cu descărcare de la distanță, o sursă de mare activitate este condusă spre o serie predeterminată de poziții în anumite intervale de timp. Deoarece mărimea sursei este mică, se pot aplica catetere cu diametru mai mic localizărilor interstițiale și intraluminale, ca de exemplu în bronhii, esofag și duct biliar, localizări care anterior nu puteau fi ușor tratate cu tehnici LDR. Aceste tehnici de descărcare de la distanță acționate prin computer optimizează distribuția dozei. Tehnicile de brahiterapie au dus la prezența oncologului radiolog în sala de operații și la o strânsă cooperare cu chirurgul.

Bazele biologice. *Radiosensibilitatea* reprezintă susceptibilitatea celulelor la injurie prin radiații ionizante. Această traumă poate cauza moartea celulei reproductive prin întreruperea capacității celulei de a se replica indefinit. Radiația poate distruge celulele prin interferarea cu funcțiile celulare esențiale neasociate cu replicarea celulară („moarte interfazică"); acesta este un mecanism important de moarte celulară indusă prin iradiere în cazul limfocitelor și în glanda salivară normală. Radiosensibilitatea înnăscută a majorității celulelor normale și transformate ale mamiferelor este remarcabil similară, la doze de 110-240 cGy reducând constant supraviețuirea celulei reproductive la 37% (doza D_0). Totuși, deosebirile dintre rapiditatea și integritatea răspunsului tumorilor umane față de țesuturile normale probabil că se bazează pe alți factori, cum ar fi capacitatea de reparare a modificărilor subletale, oxigenarea țesuturilor, timpul și distribuția ciclului celular și repopularea.

Radiocurabilitatea reprezintă capacitatea radiațiilor de a controla tumora permanent, permițând supraviețuirea organismului. Tipul, mărimea, localizarea și extensia tumorii au o mai mare influență asupra radiocurabilității decît radiosensibilitatea celulară. *Radioresponsivitatea* sau rapiditatea de răspuns a unei tumori la iradiere poate să nu se coreleze bine cu radiocurabilitatea. Carcinoamele epidermoide ale cavității bucale, laringelui, tegumentului și colului uterin și adenocarcinoamele mamare, ale cervixului și prostatei pot fi radiocurabile în ciuda răspunsului relativ lent la iradiere, iar carcinoamele nediferențiate răspund adesea rapid la radioterapie, dar de obicei nu sunt vindecate din cauza diseminării tumorale întinse. Cu toate acestea, diferențele în radioresponsivitatea tumorilor cu un tip și o localizare specifică se pot corela cu controlul local al tumorii.

Țesuturile normale au o mai mare capacitate de a repara traumele față de celulele tumorale. Fracționarea sau diviziunea unei doze de iradiere în multiple doze mai mici permite refacerea acestor defecte între ședințele de iradiere. Studii clinice și de laborator demonstrează că este necesar un interval între ședințe de cel puțin 4-6 ore pentru a permite repararea maximală a injuriilor subletale. Datorită acestei mari capacități de reparare, țesuturile normale care se divid lent sunt, de obicei, mai mult menajate decât celulele tumorale, prin utilizarea unor fracții relativ mici, însă populațiile celulare stem care se divid rapid, cum sunt măduva osoasă și suprafețele mucoase, au o capacitate mai mică de reparare. Utilizarea unor doze mici per ședință îmbunătățește indicele terapeutic, prin reducerea mai mult a efectelor tardive ale iradierii pe țesutul normal decât a efectelor tumorale. Deși sunt necesare unele întârzieri ale tratamentului, pentru a permite repopularea cu celule stem normale care răspund acut și evitarea efectelor intolerabile acute asupra țesutului normal, întârzierea tratamentului permite și repopularea celulelor tumorale și de aceea nu trebuie să fie excesivă. Date empirice sugerează că ședințele zilnice de aproximativ 2 Gy optimizează balanța dintre aceste efecte. Clinicienii cercetează schemele modificate, hiperfracționate care utilizează două sau trei mici ședințe pe zi, în efortul de a reduce mai mult complicațiile tardive pe țesuturile normale fără creșterea duratei totale de tratament.

Din motive similare, distrugerea celulară poate fi modificată prin schimbarea ritmului dozei. Pentru a obține durate de tratament individual tolerabile, radioterapia externă este eliberată, în general, cu un ritm de dozare de 2 până la 5 Gy/min. Deoarece ritmul dozei scade, și distrugerea celulară pe unitate de doză se reduce. Ritmul cu doze scăzute (mai puțin de 10cGy/min) poate favoriza repararea în țesuturile normale.

Acest efect este exploatat clinic pentru a îmbunătăți toleranța țesutului normal (în special a plămânului) în iradierea totală a organismului și pentru a permite eliberarea unor doze totale foarte mari prin tehnicile de brahiterapie interstițială și intracavitară cu rată de dozare scăzută.

Distrugerea celulară indusă prin iradiere poate fi modificată în alte moduri. Deoarece oxigenul molecular trebuie să fie prezent pentru o distrugere celulară maximală prin radiații ionizante, hipoxia celulară tumorală poate să reducă eficacitatea radioterapiei de cel puțin 3 ori. Acest „efect al oxigenului" poate explica persistența postiradiere a celulelor tumorale când există necroză sau fibroză.

Radiosensibilitatea intrinsecă a celulelor poate fi crescută prin schimbarea țintei ADN, cum ar fi prin înlocuirea timidinei cu analogi de pirimidină halogenați (BUdR, IUdR) în timpul replicării celulare. Distrugerea celulei poate fi crescută prin inhibarea proceselor de reparare postiradiere. De exemplu, repararea unui lanț de ADN rupt poate fi inhibată de actinomicina D și doxorubicină sau de căldură (42°-45°C). Din nefericire, metodele actuale de schimbare a țintei ADN și de inhibiție a reparării postiradiere nu sunt selective pentru celulele tumorale și pot să nu îmbunătățească indicele terapeutic.

Bazele clinice. Tabelul 9-23 este o listă parțială a tumorilor care sunt tratate prin iradiere. Iradierea poate fi singurul tratament anticipat sau poate fi combinat cu chirurgia și/sau chimioterapia. Scopul tratamentului poate fi curativ sau paliativ. În unele situații clinice, chirurgia și iradierea oferă rate comparabile ale controlului tumoral local cu efecte secundare diferite calitativ. În aceste cazuri, alegerea tratamentului poate fi făcută doar de un pacient care a fost corect informat de chirurg și oncologul radiolog. Ori de câte ori este avut în vedere tratamentul curativ al cancerului, este important ca toți specialiștii (interniști, chirurgi și oncologi radiologi) să fie implicați înaintea inițierii tratamentului. Tratamentul chirurgical și chimioterapeutic anterior poate influența semnificativ indicele terapeutic al radioterapiei ulterioare. Cooperarea strânsă de la începutul terapiei poate să îmbunătățească semnificativ rezultatul tratamentului. De exemplu, marcarea atentă a marginilor tumorale în timpul intervenției chirurgicale poate să-l ajute pe radiologul oncolog să definească mai corect volumul țintei și să reducă morbiditatea terapiei. Plasarea incomodă a inciziei chirurgicale poate să crească semnificativ volumul, complexitatea și morbiditatea iradierii ulterioare. În unele cazuri, oncologul radiolog poate să obțină informații prețioase prin observarea câmpului operator.

Deciziile despre utilitatea radioterapiei se bazează pe factori legați de tumoră (tip, localizare, extensie, istoria naturală tipică) și pe factori ai organismului (starea generală, statusul țesuturilor locale și regionale). În aproape toate cazurile, diagnosticul definitiv histologic trebuie obținut înaintea terapiei pentru a evita un tratament morbid nepotrivit al unor afecțiuni benigne care mimează cancerul. În rare ocazii când biopsia are un risc exagerat pentru pacient (de exemplu tumori ale trunchiului cerebral și tractului optic), tratamentul poate fi inițiat pe baza unui diagnostic radiologic evident. Introducerea CT și MRI reduce erorile de diagnosticare în aceste situații.

Tipul și gradul histologic al tumorii pot fi factori de predicție preterapeutici utili ai comportamentului biologic și radiocurabilității. Capacitatea de a controla local și regional tumora este strâns legată de mărimea tumorii și localizarea primară. În majoritatea cazurilor, doza de iradiere este limitată de toleranța țesuturilor normale înconjurătoare. Probabilitatea controlării unei tumori cu o doză tolerabilă de iradiere este invers proporțională cu mărimea sa și numărul de clonogene proliferative care trebuie eliminate. Procedurile de reducție tumorală chirurgicală care lasă fragmente reziduale mari sunt uneori necesare pentru a ameliora simptomele produse de tumoră; de obicei, ele reduc numărul de clonogene la mai puțin de un log, pot crește hipoxia tumorală, pot să reducă toleranța țesuturilor adiacente normale și rar îmbunătățesc radiocurabilitatea. Este mai probabil ca tumorile mari să aibă răspândire regională, necesitând uneori tratamentul unui volum mai mare cu o reducere consecutivă a toleranței țesutului normal.

Tabelul 9-23

Indicații pentru radioterapie

Înainte sau după chirurgia conservativă permițând păstrarea organului:
Carcinoame precoce ale laringelui, faringelui, cavității orale
Carcinom mamar
Sarcoame ale țesuturilor moi
Sarcom Ewing
Carcinom vulvar, vaginal
Carcinom anal
Carcinoame precoce ale rectului distal
Cancer de prostată
Carcinom precoce al vezicii urinare
Cancer tegumentar (de exemplu pleoapă, nas, ureche)
Retinoblastom, melanom ocular (diagnosticat clinic)
Radioterapie singură sau cu chimioterapie:
Boală Hodgkin
Limfoame non-Hodgkiniene selectate, localizate
Carcinom al colului uterin
Carcinom nazofaringian
Tumori cerebrale
Înainte sau după chirurgie radicală la pacienți selectați cu tumori care au caracteristici de risc înalt:
Carcinom mamar
Carcinoame avansate locoregional ale capului și gâtului
Cancer pulmonar
Carcinom al colului uterin după histerectomie radicală
Carcinom de endometru
Adenocarcinom de rectosigmoid
Tumori cerebrale
Indicații pentru radioterapia paliativă de urgență
Compresia măduvei spinării
Sindrom de venă cavă superioară
Obstrucția căilor aeriene
Compresia nervilor cranieni

Localizarea tumorii primare indică un anumit comportament biologic și dictează care țesuturi normale vor fi afectate de tratament. De exemplu, tumorile mici ale glotei laringelui metastazează rar în ganglionii regionali și mai mult de 90% dintre acestea sunt vindecate cu doze moderate de iradiere pe un câmp local mic. Din contră, tumorile de mărimi

similare avându-și originea la câțiva milimetri mai sus, în laringele supraglotic, au o vascularizație limfatică bogată, sunt asociate cu o mai mare probabilitate de răspândire regională și în mod frecvent necesită tratament cu câmpuri relativ extinse cuprinzând ganglionii limfatici regionali. Chiar tumorile destul de mari ale colului uterin pot fi controlate local cu un risc minim de morbiditate serioasă datorită toleranței mari la iradiere a uterului și vaginului și capacității de a elibera doze mari prin terapie intracavitară. Carcinoamele de mărime similară din abdomenul superior sunt rar controlabile doar prin radioterapie, deoarece țesuturile înconjurătoare normale cum sunt ficatul, rinichiul, intestinul și măduva spinării limitează eliberarea dozelor de radioterapie externă. Radioterapia intraoperatorie (eliberarea de raze prin radioterapie externă direct pe o tumoră expusă în timpul unei operații) este în prezent în curs de investigare ca un posibil mijloc de creștere a dozei de iradiere ce poate fi eliberată în astfel de situații.

Obiective. Dacă neoplasmul este curabil, o schemă de tratament prelungit și un risc moderat de morbiditate serioasă legată de tratament sunt frecvent acceptate în efortul de a învinge o boală amenințătoare de viață. Dacă obiectivul este paliația simptomelor legate de cancer, tratamentul trebuie să fie proiectat pentru a minimiza morbiditatea și neplăcerile și pentru a maximiza ameliorarea simptomatologiei. Chiar când este aparent indicată, radioterapia poate fi inadecvată din cauza factorilor ce țin de organism. Pacienții debilitați sau dezorientați pot să nu tolereze tratamentul zilnic. Modificările tisulare locale induse de boala coexistentă pot face ca riscul unui tratament curativ să fie mai mare decât șansa de beneficiu.

Dozaj și Administrare. Planul de tratament și administrare necesită strânsa cooperare dintre specialiști, incluzând fizicienii medicali, dozimetriștii, tehnicienii radioterapeuți, asistentele din radioterapie și oncologii radiologi. Oncologul radiolog începe prin definirea unui volum țintă bazat pe anamneza pacientului, examinarea fizică, studiile radiologice, descrierea operatorie și rapoartele patologice. Aceste determinări au în vedere și istoria naturală a bolii, calea anatomică de diseminare și posibilele interacțiuni între iradiere, chirurgie, chimioterapie și boala intercurentă. Abordarea terapeutică este proiectată pentru a maximiza șansa controlului tumoral și pentru a minimiza riscul morbidității legate de tratament. În majoritatea cazurilor, tumora primară și aria adiacentă cu risc de diseminare regională sunt reprezentate grafic și încorporate într-un volum țintă planificat.

Radiațiile pot fi distribuite prin multiple raze de fotoni sau electroni, uneori augmentate prin aplicații interstițiale sau intracavitare. Dispozitivele de formare a razelor pot fi utilizate pentru a schimba distribuția în profunzime a dozei și pentru a forma câmpul de iradiere. În programele asistate pe computer sunt încorporate date de dozimetrie care permit calcularea rapidă și corectă a opțiunilor dorite. Câmpurile de tratament alese sunt simulate pe pacient folosind o mașină specializată construită pe specificările geometrice ale aparatului de tratament, dar echipată cu un cap de diagnostic radiologic și cu un fluoroscop. Pacientul poate fi echipat cu dispozitive de imobilizare pentru a îmbunătăți reproductibilitatea tratamentului. Marcarea tegumentului pacientului face posibilă reproducerea câmpurilor simulate în timpul tratamentului. Cu o atentă imobilizare și localizare a câmpului, distribuirea tratamentului repetitiv poate fi corectă, cu o marjă de câțiva milimetri.

Locuri diferite la același pacient pot fi tratate cu doze diferite în funcție de riscul și mărimea tumorii implicate. Un volum relativ mare incluzând tumora primară și regiunile înconjurătoare cu risc de a ascunde metastaze microscopice poate fi tratat prin utilizarea unei doze moderate. Tumora primară, ganglionii limfatici evident invadați sau marginile chirurgicale pozitive pot să fie apoi „bombardate" cu o doză mai mare pe un câmp de iradiere externă mai mic sau cu brahiterapie.

Când scopul tratamentului este paliativ, doza și schema de tratament sunt alese pentru a obține ameliorarea simptomatologiei cât mai repede posibil, cu o morbiditate legată de tratament mică sau inexistentă. Deoarece doza nu este în general apropiată de toleranța țesutului normal și nu se așteaptă ca pacientul să supraviețuiască suficient pentru a experimenta efectele tardive ale iradierii, pot fi utilizate fracțiuni zilnice relativ mari pentru a scurta timpul total de tratament. Tratamentul este administrat doar pentru a ameliora simptomele sau ocazional pentru a preveni probleme iminente (de exemplu pentru a preveni fractura în tumorile oaselor de susținere). Ocazional, poate fi indicat tratamentul radioterapeutic agresiv al metastazelor hematogene, în special dacă leziunea este solitară și prezentă după un lung interval liber de boală.

Tipuri de asociere. Radioterapia singură este curativă în multe situații clinice. Tratamentul agresiv local sau locoregional produce rate de vindecare înalte în multe tipuri de cancere ale capului și gâtului, cancere ginecologice, cancer anal, de prostată, boală Hodgkin și altele. În alte cazuri, iradierea este utilizată în asociere cu chirurgia sau chimioterapia. Iradierea și chirurgia pot fi direcționate spre același loc, ca de exemplu atunci când rezecția unui cancer al hipofaringelui este urmată de iradiere sau când iradierea unui sarcom de țesut moale al unei extremități este urmată de chirurgie. Modalitățile de asociere pot să reducă morbiditatea asociată cu fiecare terapie în parte. Excizia tumorală locală plus radioterapie constituie o alternativă la mastectomie pentru cancerul mamar. Tratamentul sarcoamelor de țesuturi moi cu excizie locală largă și iradiere pre- și postoperatorie obține o rată de control local comparabilă cu amputația, dar cu păstrarea membrului. În unele cazuri, iradierea și tratamentul chirurgical sunt direcționate spre locuri diferite, ca de exemplu atunci când orhiectomia este urmată de iradierea ganglionilor limfatici retroperitoneali sau când o intervenție la nivelul gâtului urmează după iradierea interstițială a unui cancer de limbă.

Iradierea postoperatorie îmbunătățește ratele de control local și regional în multe situații postchirurgicale. Deoarece pacienții selectați pentru terapia postoperatorie tind să fie cei cu caracteristici clinice sau histologice nefavorabile, studiile retrospective nu compară, în general, grupuri similare de pacienți și nu răspund la întrebări importante despre influența tratamentului postoperator în ceea ce privește supraviețuirea. Totuși, chiar când beneficiul supraviețuirii după iradierea postoperatorie este nesigur, tratamentul poate fi indicat pentru a preveni recurența locală.

Când chirurgia și radioterapia sunt direcționate spre același loc, intervalul dintre ele depinde de mai mulți factori. Iradierea cu doze moderate a sarcoamelor de țesuturi moi poate fi urmată de rezecție în 10-14 zile; rezecția rectosigmoidiană trebuie întârziată 4-6 săptămâni după iradierea pelvică pentru a permite regresia edemului și hiperemiei. Majoritatea radioterapiei postoperatorii este distribuită cu doze relativ

înalte, direcționate spre locurile cu risc crescut de persistență a tumorii. Momentul optim al radioterapiei postoperatorii depinde de tipul intervenției chirurgicale, însănătoșirea pacientului, vindecarea plăgii și caracteristicile tumorii, și trebuie decis de chirurg și radioterapeut. Întârzierea inutilă poate oferi timp pentru refacerea tumorii și poate duce la scăderea eficacității radioterapiei.

Tratamentul combinat planificat nu trebuie confundat cu utilizarea unei metode după eșecul alteia, fapt care în mod frecvent reduce eficacitatea celei de-a doua terapii. De exemplu, iradierea unei tumori recidivate în țesuturi modificate de chirurgie este probabil ineficientă din cauza reducerii vascularizației și creșterii volumului tumoral. Ea poate avea o morbiditate mai mare din cauza aderențelor abdominale, care fixează segmente de intestin în zona de doză mare. Din contră, o cură agresivă de radioterapie care conduce la fibroză, pierderea planurilor tisulare și reducerea vascularizației crește incidența complicațiilor ulterioare ale intervențiilor chirurgicale majore.

Efecte secundare. Orice terapie eficientă anticanceroasă poate produce efecte secundare nedorite și ocazional periculoase. Efectele secundare acute induse de iradiere pot fi supărătoare, dar de obicei pot fi tratate conservator și sunt aproape întotdeauna autolimitate. Natura acestor efecte, rezumate în Tabelul 9-24, depinde de țesuturile cuprinse în interiorul volumului țintă.

Sechelele tardive, importante din punct de vedere clinic, ale radioterapiei pot să nu apară timp de luni sau chiar ani după tratamentul complet. Riscul complicațiilor tardive poate fi, în general, minimalizat (dar nu eliminat) printr-o tehnică atentă. În multe situații, efortul de a elimina un risc mic spre moderat de complicații majore prin reducerea dozei de radioterapie va crește riscul de recurență tumorală.

Riscul unui al doilea cancer indus de radiațiile ionizante este mic. În studii pe mai mult de 2000 de pacienți cu cancer de cap și gât și pe 2000 de paciente cu cancer mamar, nu s-a putut demonstra o creștere a incidenței unui al doilea cancer la pacienții tratați prin radioterapie. Creșterea incidenței leucemiei la pacienții tratați pentru boală Hodgkin a fost puternic corelată cu expunerea la agenți alkilanți, deși mulți pacienți au primit și radioterapie. O foarte ușoară creștere în incidența leucemiilor mielocitare (observat: așteptat = 1,4) a fost înregistrată la 29.493 de pacienți observați din 60.000 de persoane anual, după iradiere pentru carcinom cervical.

TRATAMENTUL METASTAZELOR LA DISTANȚĂ

Evaluare clinică și screening. Dacă o evaluare de screening inițial indică necesitatea unei investigări mai extinse pentru depistarea metastazelor, atunci prezența și extensia metastazelor trebuie analizate printr-o evaluare diagnostică amplă dar cost-eficientă. Componentele acestei evaluări depind de semnele și simptomele bolii dintr-o anumită regiune (Tabelul 9-25) și de scopurile tratamentului (vindecare versus paliație). Testele de laborator, în afara celor pentru screening, trebuie cerute doar dacă rezultatele vor schimba planul de tratament. Alți factori de luat în considerare sunt costul și utilitatea unor alte teste, factorii de prognostic și istoria naturală a bolii.

Aceste principii sunt importante și postoperator în determinarea timpului și periodicității de urmărire a pacientului și a tipului testelor de screening care trebuie utilizate. În general, pacientul trebuie evaluat la fiecare 3-4 luni în primii doi ani, la intervale de 6 luni până în al cincilea an, iar apoi cel puțin o dată pe an. Radioscopia toracică și/sau testele de laborator sunt obținute inițial la intervale de 6 luni și apoi anual sau dacă este indicat. Frecvența exactă a screening-ului depinde de riscul de recurență a metastazelor; pacienții cu cancer foarte precoce (de exemplu melanoame mai mici de 1 mm) pot fi evaluați la intervale de 6-12 luni de la început, dar cei cu risc crescut pentru metastaze trebuie investigați la fiecare 2-3 luni în timpul primilor doi ani. Deoarece o mare proporție de recurențe sunt depistate chiar de pacienți, bolnavii cu risc înalt trebuie avertizați de posibilele simptome și îndemnați să ceară consult medical imediat ce acestea apar.

Anamneza și examenul fizic. Marca unei boli metastatice este reprezentată de un complex de simptome care progresează în intensitate sau frecvență. O anamneză atentă și examenul fizic sunt cele mai sensibile, specifice și cost-eficiente metode de evaluare a posibilelor metastaze, fără a recurge la o biopsie.

Teste de laborator și radiologice. Radioscopia toracică trebuie utilizată de rutină pentru screening. Tomografiile pulmonare sau CT toracic sunt utile pentru evaluarea unor

Tabelul 9-24

Efectele locale ale iradierii

Organ	*Modificări acute*	*Modificări cronice*
Tegument	Eritem, descuamare umedă sau uscată, alopecie	Telangiectazie, fibroză subcutanată, ulcerație
Tract gastrointestinal	Greață, diaree, edem, ulcerație, hepatită	Strictură, ulcerație, perforație, hematochezie
Rinichi		Nefropatie, insuficiență renală
Vezică urinară	Disurie	Hematurie, ulcerație, perforație
Gonade	Sterilitate	Atrofie, insuficiență ovariană
Țesut hematopoietic	Limfopenie, neutropenie, trombocitopenie	Pancitopenie
Os	Oprirea creșterii epifizare	Necroză
Plămân	Pneumonite	Fibroză pulmonară
Inimă		Pericardită, modificări vasculare
Tract aerodigestiv superior	Mucozită, xerostomie, anosmie, disgeuzie	Xerostomie, carii dentare
Ochi	Conjunctivite	Cataractă, keratite, atrofia nervului optic
Sistem nervos	Edem cerebral	Necroze, mielite

Tabelul 9-25
Teste pentru evaluarea metastazelor canceroase

Locul metastazei	*Simptome*	*Studii inițiale*	*Studii de confirmare (dacă sunt necesare)*
Plămân	De obicei nici unul (pot avea dispnee, tuse sau hemoptizie)	Radiografie toracică	CT sau tomografii
		↑TM	Bronhoscopie
Ficat	Scădere în greutate, anorexie, dureri abdominale, febră	↑AP ↑LDH ↑TM Px; tumoră hepatică, ascită	Ecografie hepatică CT abdominal în dinamică; portogramă CT, puncție biopsie
Piele, SC	Noduli noi	Px	Biopsie excizională, incizională sau puncție biopsie
Tract gastrointestinal	Anemie, hematemeză, melenă, obstrucție, durere abdominală	Px Testul de sângerare ocultă în scaun ↑TM CBC	Endoscopie gastrointestinală, UGI cu urmărirea completă a intestinului subțire, tranzit baritat, CT
Creier	Modificări de comportament, cefalee, somnolență, astenie musculară	Hx și Px	MRI cerebrală
Os	Dureri localizate, fracturi	↑AP Radiografie osoasă ↑TM	Scintigrafie osoasă CT
Rinichi, vezică	Hematurie, dureri lombare	Analiza urinii	Urografie intravenoasă, cistoscopie, CT
Toate organele		PET a întregului corp	

Abrevieri: CT, computer tomografie; TM, marker tumoral; PET, tomografie cu emisie de pozitroni; SC, țesut subcutanat; Hx, anamneza; Px, examen fizic; AP, fosfatază alcalină; LDH, lactat dehidrogenaza; UGI, imagini seriate ale tractului gastrointestinal superioar; CBC, hemoleucogramă.

metastaze suspecte pulmonare, pleurale sau mediastinale (Fig. 9-29). Testele serice de evaluare a funcției hepatice, cuprinzând nivelul de lactat-dehidrogenază, sunt metode de screening importante pentru metastaze. O creștere izolată a fosfatazei alcaline serice sau a nivelului de lactat-dehidrogenază constituie o dovadă prezumptivă a bolii metastatice. Dacă examenul fizic sau testele hepatice anormale sugerează metastaze intraabdominale, trebuie efectuat un CT sau o ecografie abdominală.

Unele tumori solide produc factori circulatori care reprezintă molecule marker. Acești markeri tumorali pot fi utilizați pentru a monitoriza recurența sau pentru evaluarea răspunsului la tratament (vezi Tabelul 9-20). Moleculele marker nu sunt infailibile, putând exista o populație de celule tumorale care nu secretă markerul monitorizat.

HCT-urile osoase și cerebrale nu sunt indicate de rutină ca screening al metastazelor oculte, deoarece diagnosticarea lor este redusă, exceptând cancerele care metastazează frecvent în os, cum sunt cancerul mamar și de prostată. Scintigrafia osoasă reprezintă cel mai sensibil test pentru metastazele scheletice, însă sunt necesare o anamneză atentă și radiografii directe pentru a ne asigura că ariile de captare nu reprezintă zone de vechi traumatisme sau inflamație.

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) a devenit o metodă de investigație larg utilizată pentru detecția și diagnosticul cancerului, stadializarea lui și monitorizarea tratamentului. Această utilizare a tehnologiei PET se bazează pe observația că transformarea malignă a celulelor este asociată cu o rată crescută a glicolizei (chiar în prezența

Fig. 9-29. Tomografia toracică a unei metastaze pulmonare solitare la un bărbat de 47 de ani diagnosticat în 1974. Nu au existat alte dovezi de metastaze și leziunea a fost rezecată chirurgical. 16 ani mai târziu pacientul nu prezenta melanom.

oxigenului), care se corelează cu o captare de fluorin-18 deoxiglucoză (FDG). PET poate detecta chiar și tumori de 10 mm. Ea este utilă pentru detectarea tumorilor cerebrale, a melanoamelor metastatice și a cancerelor metastatice ale capului și gâtului, sânului, plămânului și colonului.

Teste patologice. Diagnosticul definitiv al unei metastaze este făcut prin analiza biopsiei. O biopsie excizională sau o puncție biopsie este relativ ușoară când suspectăm metastaze

superficiale. Leziunile profunde pot fi abordate, de asemenea, printr-o biopsie cu ac fin. În multe circumstanțe, un diagnostic clinic stabilit prin examene radiologice este suficient, în special dacă metastazele implică mai mult de un loc în același timp și anormalitățile erau absente la examenele anterioare.

Examinarea citologică a urinei, sputei, a lichidului cerebrospinală, peritoneal, pleural sau a măduvei osoase poate pune diagnosticul de boală metastatică, în special asociată cu simptome specifice acestor regiuni. O problemă frecventă în diagnosticul cancerului metastatic este deosebirea unei leziuni metastatice de un carcinom anaplazic, nediferențiat sau limfom, ca de exemplu atunci când o leziune pulmonară anaplazică apare la un pacient care a avut un carcinom primar anaplazic sau nediferențiat sau un limfom. Apariția unei leziuni pulmonare anaplazice la un pacient care a avut un melanom primar operat cu cinci ani în urmă și este un mare fumător, trebuie diagnosticată ca un melanom metastatic sau ca un cancer pulmonar? Microscopia electronică și analiza imunologică utilizând anticorpi a specimenelor citologice și tisulare sunt esențiale în ajutarea anatomo-patologului în vederea diagnosticării.

Principii generale de tratament. Tratamentul unui pacient prezentând cancer avansat depinde de numărul și localizările metastazelor, de rata lor de creștere, de tipul și răspunsul la tratamentul anterior, de vârsta pacientului, starea generală și dorința acestuia. De exemplu, un tratament intensiv poate fi potrivit pentru o metastază solitară, care crește încet, însă la un pacient slăbit, cu multiple metastaze pentru care tratamentul anterior a eșuat, poate fi utilizată doar o terapie simptomatică sau chiar nici un fel de terapie. Opțiunea netratării este în general importantă la pacienții care sunt asimptomatici, cu boală terminală sau foarte bătrâni. De exemplu, un medic poate alege să țină sub observație un pacient asimptomatic cu tumori care cresc încet, cu localizare, să zicem, pulmonară. În acest caz este menținută calitatea vieții, iar tratamentul poate fi instituit când mărimea sau numărul metastazelor crește sau când pacientul devine simptomatic. Unui pacient n-ar trebui niciodată să i se refuze un tratament atunci când există o perspectivă rezonabilă de succes și un risc acceptabil de efecte toxice.

Numărul de organe sau țesuturi conținând metastaze constituie factorul cel mai semnificativ de predicție a supraviețuirii la pacienții cu metastaze la distanță. De exemplu, supraviețuirea medie pentru pacienții cu melanom cu metastaze cu o singură localizare este de 7 luni, de 4 luni pentru cei cu metastaze în două locuri și de doar 2 luni pentru pacienții cu boală metastazică având trei sau mai multe localizări. Localizarea metastazelor este, de asemenea, importantă. Localizările asociate cu rezultate relativ favorabile pentru melanom și cancer de sân includ (în ordine descendentă aproximativă a frecvenței) tegumentul, țesutul subcutanat, ganglionii limfatici la distanță, oasele și plămânii. Rezultate nefavorabile sunt asociate cu metastaze hepatice sau cerebrale. Metastazele cu localizări favorabile se asociază cu un timp de supraviețuire lung (adică 2-5 ani) într-o proporție mică, dar măsurabilă de pacienți. Dacă pacientul a primit anterior un tratament, chimioterapic sau chirurgical pentru o metastază sistemică, probabil că timpul de supraviețuire este mai scurt. Este posibil ca pacienții cu o stare generală alterată să reziste mai puțin tratamentului intensiv față de cei care nu au simptome sau boală metastatică.

Definirea scopurilor, beneficiilor și riscurilor tratamentului. Primul scop al tratamentului este remedierea simptomelor. Tratamentul de ameliorare a simptomatologiei este de preferat, în special când beneficiul corectării simptomelor depășește riscul efectelor toxice și morbidității. Eficacitatea lui poate fi monitorizată prin evaluarea subiectivă și obiectivă a simptomelor cauzate de metastaze.

Al doilea scop al tratamentului este prelungirea vieții. Acesta nu este atins la majoritatea pacienților suferind de cancer avansat. O excepție o constituie îndepărtarea chirurgicală a metastazelor solitare de la nivelul tegumentului și țesuturilor subcutanate sau a celor cu localizare viscerală, cum sunt plămânul sau creierul (vezi Fig. 9-27). Excizia chirurgicală curativă a metastazelor solitare de melanom din organele viscerale poate duce la o rată de supraviețuire la 5 ani mai mare de 40%.

Tabelul 9-26 prezintă modalitățile de tratament pentru pacienții cu metastaze. Alegerea tratamentului trebuie să aibă în vedere toxicitatea potențială, necesitățile de spitalizare, frecvența tratamentului și timpul mediu necesar pentru a obține răspunsul antitumoral. Medicul trebuie să cunoască riscurile potențiale ale fiecărui tratament pe care îl aplică unui anume pacient. Pacienții care au o stare generală bună (care sunt capabili să-și poarte singuri de grijă și nu au simptome debilitante), cu o funcție cardiacă și pulmonară bună și un număr adecvat de leucocite și trombocite sunt de obicei candidați pentru trialuri clinice. Metodele eficiente disponibile pentru ameliorarea bolii simptomatice trebuie avute primele în vedere.

Sfătuirea pacientului. Una din marile cauze de anxietate pentu un pacient suferind de cancer este incertitudinea. Pacienții trebuie sfătuiți astfel încât să poată participa la deciziile tratamentului, să facă față bolii în mod real și să-și aranjeze viața personală. Deși unii pacienți nu vor o prezentare deplină a faptelor, anumite discuții sunt justificate deoarece este dificil să inițiem un tratament fără explicație. Dacă medicul și pacientul nu comunică cinstit și deschis, pacientul își poate pierde încrederea în medic și poate să nu accepte recomandările de tratament ulterioare.

Când sfătuiește pacientul și familia acestuia, medicul trebuie să fie compătimitor, realist și încrezător în rezultatele tratamentului. Pacienții au nevoie de speranță, chiar în situații severe tratamentul putând obține anumite rezultate, fie și numai ameliorarea simptomatologiei. Cu alte cuvinte, medicul trebuie să continue tratarea pacientului și în cazul în care nu se mai poate trata cancerul. Modul de abordare depinde de prognosticul pacientului, de condiția fizică și stabilitatea emoțională a acestuia. Dorința pacientului trebuie să fie hotărâtoare în alegerea formelor alternative de tratament paliativ.

Chirurgia

Intervenții curative. O dată ce un neoplasm a metastazat la distanță, ar trebui să nu mai fie curabil prin rezecție chirurgicală, însă îndepărtarea unor leziuni metastatice pulmonare, hepatice sau cerebrale a produs ocazional o vindecare clinică (Fig. 9-30). Din acest motiv, la pacienți selectați cu neoplasme care cresc încet, poate fi indicată rezecția curativă a leziunilor metastatice, în special dacă metastaza este solitară. Observarea timp de săptămâni sau luni furnizează uneori informații relevante despre rata de creștere tumorală și despre posibilitatea apariției metastazelor cu alte localizări. Toți pacienții la care se are în vedere rezecția curativă trebuie să fie foarte atent investigați pentru a exclude diseminarea metastatică. În aceste investigații sunt cuprinse hemoleu-

Tabelul 9-26
Opțiuni de tratament pentru metastazele sistemice

Opțiunea de tratament	*Indicații generale*	*Riscuri posibile*	*Observații*
Chimioterapie	Boală sistemică (în special multisistemică) Leziuni simptomatice	Vomă, diaree, depresia măduvei, infecție, toxicitate organică	Activitate scăzută pentru majoritatea agenților singulari
Terapie biologică	Boală sistemică Leziuni simptomatice	Febră, astenie, toxicitate hepatică	Tratament în cercetare Activitate scăzută, dar unele răspunsuri durabile
Chirurgie	Leziuni superficiale Leziuni cerebrale solitare Leziuni viscerale simptomatice Leziune(i) pulmonară(e) cu TDT lung	Anestezie, infecție, hemoragie	Cel mai bun pentru leziuni izolate, în special simptomatice, pacienți cu risc scăzut
Radioterapie	Leziuni superficiale Leziuni cerebrale Leziuni osoase	Injuria țesuturilor normale	Fracționarea dozei poate fi importantă, în special pentru melanom
Hipertermie	Leziuni superficiale mari	Injuria țesuturilor normale	Un tratament experimental
Criochirurgie	Leziuni hepatice Leziuni de prostată	Anestezie, infecție, hemoragie, fistulă biliară incontinență	Indicații în curs de investigare
Radiochirurgie	Leziuni cerebrale	Paralizie, injuria țesuturilor normale	

cograma și biochimia serică, markerii tumorali serici corespunzători, RMN cerebrală, CT toracică, abdominală și pelvină și scintigrafia osoasă, dacă este relevantă. Studiile mai noi de imagistică a întregului corp, cum este PET, pot eventual să înlocuiască tehnicile radiologice convenționale. Rezecția curativă trebuie încercată doar dacă leziunile sunt accesibile și intervenția poate fi efectuată în siguranță.

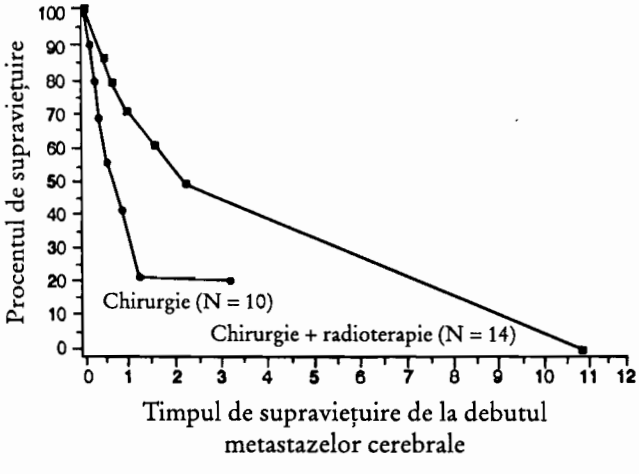


Fig. 9-30. Analiza retrospectivă a 24 de pacienți cu metastaze cerebrale solitare tratate prin excizie chirurgicală. Pacienții care au primit postoperator iradiere craniană au avut o supraviețuire aparent mai bună ($p < 0,07$) față de cei netratați prin iradiere. Timpul de supraviețuire este arătat în luni.

Intervenții paleative. Intervențiile chirurgicale sunt uneori indicate pentru a ameliora simptomele sau pentru a reduce severitatea bolii ori pentru prelungirea unei vieți utile, confortabile, fără a se încerca vindecarea. O operație paliativă care îmbunătățește calitatea vieții prin ameliorarea durerii, hemoragiei, obstrucției sau infecției este justificată atunci când poate fi efectuată în siguranță, fără un disconfort mare pentru pacient. Chirurgia care doar prelungește o existență jalnică nu este benefică pentru pacient. Câteva exemple de intervenții chirurgicale paliative sunt colostomia, enteroenterostomia sau gastrojejunostomia pentru a elimina obstrucția; cordotomia pentru controlul durerii; cistectomia pentru tumori infectate, sângerânde ale vezicii urinare; amputația pentru tumori infectate, dureroase ale extremităților; mastectomia simplă pentru carcinomul mamar, chiar în prezența metastazelor la distanță, când tumora primară este infectată, mare, ulcerată și rezecabilă local; rezecția de colon în prezența metastazelor hepatice; și proceduri de bypass biliar. În plus, gastrostoma sau jejunostoma pot fi efectuate pentru a îmbunătăți alimentarea și administrarea medicamentelor. Metastazele cerebrale care nu sunt rezecabile prin tehnicile chirurgicale convenționale pot fi îndepărtate prin radiochirurgia stereotactică utilizând un „cuțit gamma" care eliberează radiații focalizate pe leziunile cerebrale specifice.

Decizia de a utiliza chirurgia paliativă depinde de localizarea bolii și durata de supraviețuire anticipată. Dacă viața pacientului este măsurată în săptămâni, ablația chirurgicală a unei metastaze nu este justificată, însă o supraviețuire anticipată mai lungă poate face ca excizia unei leziuni evidente să merite efortul.

Radioterapia

Iradierea are rol în tratamentul pacienților suferind de cancer avansat, în special al celor cu leziuni simptomatice. Ea este utilizată ca tratament paliativ pentru pacienții cu metastaze osoase sau cerebrale și pentru leziuni simptomatice localizate la nivelul tegumentului, țesuturilor subcutanate sau ganglionilor limfatici. Radioterapia utilizând raze cu energie înaltă ameliorează durerea din metastazele osoase, adesea într-o săptămână. Iradierea cerebrală (a întregului creier) și a măduvei spinale este utilizată pentru metastazele sistemului nervos central. Iradierea cu raze protonice de energie înaltă utilizând un accelerator liniar poate, de asemenea, să trateze eficient metastazele localizate superficial în tegument sau țesuturi moi.

Chimioterapia

Utilizarea modernă a chimioterapiei a început în 1940 cu administrarea hormonoterapiei cu androgeni și estrogeni și cu folosirea agenților alchilanți. De-a lungul anilor 1950 chimioterapia era administrată pe baze empirice, utilizând doze și scheme despre care s-a stabilit anterior că au succes în terapia antimicrobiană. În general era utilizată administrarea orală zilnică a unor medicamente stabilite. Deși răspunsurile erau ocazional observate, recurența clinică era universală. La începutul anilor 1960, Skipper punea bazele principiilor încă utilizate în trialurile schemelor chimioterapeutice:

1. O singură celulă canceroasă poate ajunge la o masă tumorală letală.
2. Rata creșterii tumorale (timpul de dublare al tumorii) scade cu creșterea masei tumorale în stadiile tardive ale creșterii tumorale.
3. Majoritatea agenților chimioterapeutici manifestă o cinetică de distrugere celulară logaritmică, iar aceeași creștere a distrugerii celulare logaritmice este observată la dozele ulterioare.
4. Mărimea tumorii este invers proporțională cu vindecarea prin agenți chimioterapeutici.

Compararea terapiei antimicrobiene pentru infecțiile bacteriene cu chimioterapia pentru o boală malignă are limitări majore. Un organism imunocompetent recunoaște antigenele bacteriene ca străine și declanșează apărarea. Terapia antimicrobiană va distruge bacteriile sau va opri proliferarea bacteriană până ce anticorpii organismului și celulele imune efectoare devin capabile să elimine bacteriile viabile rămase. Prin contrast, sistemul imun al unui pacient suferind de cancer poate să nu recunoască celulele tumorale ca străine, deoarece tumorile iau naștere din celulele normale prin mutații, care conduc rar la modificări semnificative ale suprafeței celulare. Chiar după distrugerea semnificativă celulară prin chimioterapie, sistemul imun al organismului poate să nu recunoască și să nu atace celulele tumorale viabile rămase, permițând reînmulțirea lor (Fig. 9-31).

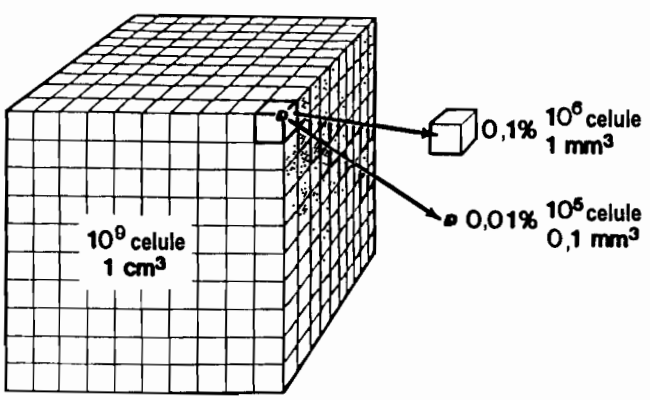


Fig. 9-31. Într-o masă conținând 10^9 celule tumorale, distrugerea a 99,9 % din celule lasă 10^6 celule viabile capabile să se înmulțească sau să metastazeze. Celulele supraviețuitoare se pot dezvolta apoi ca o populație rezistentă.

Distribuția sistemică sau regională a agenților farmacologici difuzabili poate distruge sau opri celulele tumorale capabile de proliferare. Medicamentele disponibile în prezent nu sunt selective pentru celulele tumorale; ele afectează toate celulele care se divid și unele celule inactive. Deoarece majoritatea agenților acționează pe una sau mai multe faze ale ciclului celular, celulele și țesuturile cu rata de creștere cea mai mare vor fi cele mai afectate. Chimioterapia încearcă distrugerea maximală a celulelor tumorale cu o toxicitate minimă și acceptabilă pe țesuturile normale ale organismului.

Ținta primară a agenților chimioterapeutici este celula stem tumorală. Distrugerea completă a tuturor celulelor tumorale stem este esențială pentru vindecare. Noile studii de cercetare ale leucemiei rozătoarelor cu L1210, care are o rată de creștere de 100%, susține conceptul de distrugere tumorală logaritmică. Dacă o singură doză de medicament reduce numărul de celule tumorale cu 99% (o distrugere de 2 log), atunci doze identice ulterioare de medicamente vor scădea numărul de celule tumorale cu aceeași proporție logaritmică. Dacă o tumoră de 1 cm conține aproximativ 10^9 celule, atunci chiar o distrugere celulară de 99,999% (o distrugere de 5 log) va lăsa 10^4 celule tumorale viabile. Așa numitul răspuns clinic complet, definit ca dispariția tuturor leziunilor măsurabile, conduce de obicei la o recurență a bolii deoarece câteva milioane de celule viabile, proliferative, dar nedetectabile, pot să fie încă prezente în unul sau mai multe locuri.

Chimioterapia a fost inițial încercată pentru a vindeca pacienții cu boală macrometastatică. Deși chimioterapia este încă importantă pentru metastazele evidente și poate produce răspunsuri clinice impresionante, vindecările sunt rare și limitate la unele cancere pediatrice sau hematologice, limfoame Hodgkin și unele ne-hodgkiniene, neoplasme testiculare și coriocarcinoame. O atenție egală începe să fie direcționată spre chimioterapia preoperatorie și tratamentul postoperator al micrometastazelor presupuse. Majoritatea tumorilor umane nu au o creștere exponențială in vivo, dar demonstrează o încetinire a creșterii o dată cu progresia mărimii tumorale. Rata de creștere atinge maximul înainte de depistarea clinică. Se presupune că o tumoră cu volum mai mic este mai sensibilă la acțiunea medicamentelor împotriva celulelor proliferative și oferă motivul pentru tratamentul postoperator sau adjuvant.

Rezistența la agenții chimioterapeutici. Conceptul de distrugere logaritmică a celulelor tumorale presupune că toate subpopulațiile celulare dintr-o tumoră sunt chimiosensibile. Rezistența clinică la medicamente este responsabilă pentru majoritatea eșecurilor chimioterapiei. Subpopulațiile celulare rezistente pot exista de novo în tumori sau pot lua naștere prin mutații spontane sau induse. Probabil că celulele chimiorezistente nu apar până ce o tumoră atinge o masă critică de aproximativ 10.000 până la 10 milioane de celule. Aceasta poate dura câțiva ani pentru multe tumori solide. Peste această masă, probabilitatea uneia sau mai multor clone chimiorezistente se mărește exponențial cu creșterea tumorală ulterioară. Este extrem de important să începem chimioterapia cât mai devreme posibil.

Se pare că există mai multe mecanisme generale diferite de rezistență la medicamente pentru clase diferite de agenți chimioterapeutici (Tabelul 9-27). Tumorile sunt frecvent rezistente la mai mulți agenți care sunt neînrudiți structural. Această rezistență multimedicamentoasă (MDR) poate să apară, de asemenea, prin mai multe mecanisme diferite. A fost identificată o genă a MDR; proteina produsă de ea, P-glicoproteina, cauzează in vitro efluxul unor medicamente diferite din spațiul intracelular al celulelor organismului țintă. Medicamentele afectate prin supraexpresia genei MDR includ câteva produse naturale, cum sunt antraciclina, doxorubicina, vinca alcaloizii vinblastina și vincristina,

actinomicina D și epidofilotoxine cum este etoposidul (VP-16). Niveluri înalte de P-glicoproteină se întâlnesc în celulele normale din spațiul luminal al tractului gastrointestinal, ficat și rinichi unde se presupune că această proteină induce un eflux activ de toxine din organism. Pompa de eflux poate fi blocată in vitro prin blocanți ai canalelor de calciu, ca de exemplu verapamilul, care se află în prezent într-un studiu clinic. Alți compuși care sunt eficienți în anularea MDR includ tamoxifenul, ciclosporina A, un analog nonimunosupresiv al ciclosporinei (SDZ PSC 833) și un triazol antifungic (itraconazol).

Tabelul 9-27

Mecanisme ale rezistenței medicamentoase

Mecanism	*Medicament*
Rezistență multidrog	Vinca alcaloizi
	Antibiotice antitumorale
	Etoposid
Defect de transport	Metotrexat
	Melfalan
	Azot iperita
	Citozin arabinozid
Activare slabă	Citozin arabinozid
	5-Azacitidină
	5-Fluorouracil
	6-Tioguanină
	6-Mercaptopurină
	Metotrexat
	Doxorubicină
Activarea medicamentului	Citozin arabinozid
	Agenți alchilanți
	6-Tioguanină
	6-Mercaptopurină
Reparare ADN	Agenți alchilanți
	Antibiotice antitumorale
	Cisplatin
Amplificarea genică	Metotrexat
	2-Deoxicoformicin
	5-Fluorouracil
Căi alternative	Metotrexat
	5-Fluorouracil
Alterarea nivelului substratului competitiv	Citozin arabinozid
	5-Fluorouracil
Modificări ale țintei	Vincristină
	Metotrexat
	5-Fluorouracil
	Hidroxiuree
	Steroizi

SURSA: Adaptat după DeVita VT: Principles of chemotherapy, în DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (editori): *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, a 3-a ed., Philadelphia, JB Lippincott, 1989.

Cercetările pentru modulatori potenți, selectivi ai MDR vor promova o nouă generație de agenți. Compușii care sunt activi in vitro și in vivo includ: RS-33295-198, SR33557, un nou derivat de quinolină (MS-209), o nouă triazinoaminopiperidină (S9788) și un derivat de acridonecarboxiamidă (GF 120918). Alte mecanisme ale MDR cuprind: modificări ale enzimelor de conjugare a medicamentelor, cum ar fi glutation S-transferaza; modificări ale componentelor complexului enzimatic al citocromului P-450, cum este aril hidrocarbon hidroxilaza; sau alterări ale enzimelor transportoare, ca de exemplu glucuronil transferaza. În plus, MDR poate implica schimbări alosterice în ADN prin interferența cu activitatea topoizomerazei II, o enzimă responsabilă de menținerea structurii secundare și terțiare a ADN. Se află în curs de dezvoltare probe moleculare pentru a identifica gene adiționale implicate în MDR. Există disponibili și în curs de investigare anticorpi împotriva glicoproteinei-P, pentru diagnosticare și utilizare terapeutică. A fost descris un nou marker pentru MDR. Se pare că lipide glicozilate specifice sunt exprimate la niveluri înalte în celulele și tumorile rezistente la medicamente. Depistarea acestor lipide poate semnala necesitatea unei chimioterapii agresive în combinație cu noi modulatori MDR.

Clasificarea agenților chimioterapeutici. Medicamentele anticanceroase pot distruge celulele tumorale, dar majoritatea acționează prin prevenirea diviziunii și proliferării celulare. Majoritatea drogurilor afectează una sau mai multe componente ale ciclului celular. Clasificarea medicamentelor anticanceroase în nespecifice ciclului celular, specifice acestuia sau specifice de fază este mai degrabă relativă decât absolută. Sinteza ADN poate fi împiedicată prin blocarea utilizării precursorilor nucleotidici purinici și pirimidinici. ADN poate fi modificat prin cross-linkarea la o grupare alchil instabilă. Transcripția ADN poate fi împiedicată prin legarea directă a unui medicament la ADN. Mitozele pot fi oprite prin legarea la tubulină și împiedicarea formării fusului mitotic. Combinațiile medicamentoase se bazează frecvent pe efectele complementare ale agenților specifici de fază pe celulele care se divid rapid și ale agenților independenți de ciclul celular pe celulele în diviziune și care nu se divid.

Agenți alchilanți. Agenții alchilanți sunt agenți independenți de ciclul celular care cuplează un grup alchil instabil la lanțurile încrucișate ale acizilor nucleici (ADN primar). Efectul major este pe celulele din faza G1 sau mitoză, dar dozele mari pot avea și efecte citotoxice pe celulele din faza G_O. Agenții alchilanți au activitate antitumorală împotriva limfoamelor Hodgkin și non-Hodgkin, leucemiilor, mielomului multiplu și carcinoamelor de sân, endometru, testicul și plămân. Ciclofosfamida și cisplatinul (CDDP) sunt utilizați într-o varietate de tumori solide. Dacarbazina (DTIC) și ifosfamida au activitate antitumorală documentată împotriva sarcoamelor de țesuturi moi și a altor neoplasme.

Nitrozoureele constituie un subgrup al agenților alchilanți cu solubilitate lipidică crescută și o mai bună penetrare în sistemul nervos central. Ele pot acționa și prin radicalii carbamoil (NH_2CO), afectând ADN și ARN. Nu manifestă rezistență încrucișată cu alți agenți alchilanți. Există o mică, dar importantă incidență a cancerelor secundare (în special leucemii) la câțiva ani după terapia cu nitrozouree.

Antimetaboliți. Acești agenți interferă cu sinteza ADN și ARN și sunt specifici de fază pentru faza de sinteză a ciclului celular. O excepție este 5-fluorouracilul (5-FU) care este specific de fază și specific ciclului celular. Antimetaboliții sunt cei mai activi în tumorile care proliferează rapid, ca de exemplu cancerele hematologice, dar au, de asemenea, o mare aplicabilitate în multe tumori solide, în special în cancerul mamar și cancerele gastrointestinale. Aceste droguri cuprind analogi structurali ai metaboliților esențiali în creșterea și

proliferarea normală ce se încorporează ca falși mesageri, cum ar fi citarabina, un analog al pirimidinei (Ara-C). Alte acțiuni includ legarea reversibilă sau ireversibilă la enzime cheie sau care limitează rata de sinteză, cum este legarea relativ ireversibilă a metotrexatului la enzima dihidrofolatreductaza (DHFR). Leucovorinul (acid folinic sau factor citrovorum) reprezintă cea mai stabilă formă a acidului folic și poate fi administrat pentru a reaproviziona rezerva de folat intracelular. El poate fi administrat după un regim cu doze mari de metotrexat pentru a „salva" țesuturile normale prin reînlocuirea folatului și ocolirea blocului la DHFR. Dacă este administrat împreună cu 5-FU, leucovorinul potențează efectul antitumoral al 5-FU prin stabilizarea legăturii covalente a 5-FdUMP (metabolitul activ al 5-FU) la enzima timidilat sintetază.

Alcaloizii din plante. Derivații din planta brebenoc includ vinca alcaloizii vinblastina, vincristina și vindesina. Toate trei inhibă mitoza prin legarea microtubulilor, determinând oprirea în metafază. Vinca alcaloizii au activitate antitumorală împotriva limfoamelor Hodgkin și non-Hodgkin, a leucemiilor acute, carcinoamelor de sân, testicul, cap și gât, renale și cervicale și a altor tumori solide. Deși acești trei compuși au structură chimică similară, ei au un spectru larg de activitate clinică și toxicitate.

Derivații din mătrăgună, epidofilotoxinele etoposid (VP-16) și teniposid (VM-26) pot acționa prin inhibiția transportului nucleosidelor și încorporarea în ADN și ARN. Aceste medicamente au o activitate specifică de fază pentru celulele din faza G2 și S tardivă. Activitatea clinică a fost observată împotriva limfoamelor, leucemiilor, carcinoamelor pulmonare, de vezică urinară, prostată și testiculare, hepatoamelor și altor tumori solide.

Alcaloizii din plante sunt ținte importante pentru glicoproteina P produsă de gena MDR, conducând la rezistența clinică la medicament.

Antibiotice. Un spectru larg de medicamente antitumorale a fost izolat din microorganisme. Acestea sunt în general considerate agenți nespecifici ai ciclului celular și par să interfereze cu sinteza și/sau funcția acizilor nucleici. Doxorubicina, bleomicina, mitomicina C și dactinomicina sunt exemple care au o mare aplicabilitate clinică.

Doxorubicina este derivată din speciile de *Streptomyces* și a demonstrat activitate împotriva multor tumori solide, ca sarcoame de țesuturi moi, carcinoame de sân, plămân, esofag, stomac, ficat, vezică urinară, prostată, cap și gât, testicul și endometru, printre altele. Mecanismul de acțiune pare să implice intercalarea în ADN cu declanșarea clivajului ADN mediat de topoizomeraza II conducând la modificarea stucturii terțiare a ADN. Un analog apropiat, daunomicina, a arătat activitate antitumorală împotriva leucemiei acute limfoblastice și mieloblastice.

Bleomicina este derivată dintr-o specie de *Streptomyces* și produce fragmentarea ADN simplu și dublu spiralat, dar nu și a ARN. Ea are activitate antitumorală împotriva carcinoamelor cu celule scuamoase, limfoamelor, carcinoamelor testiculare și pulmonare, melanomului malign, sarcoamelor de țesuturi moi și micozelor fungoide.

Mitomicina C este un antibiotic antitumoral nespecific ciclului celular, care acționează ca un agent alchilant ce determină legături încrucișate între lanțurile de ADN și inhibă sintezele ADN și ARN. Activitatea antitumorală a fost demonstrată împotriva cancerelor gastrointestinale și mamare, pulmonare, ale colului uterin și carcinoamelor de vezică urinară.

Dactinomicina (actinomicina D) este un antibiotic antitumoral derivat dintr-o specie de *Streptomyces.* Ea împiedică sintezele ADN și ARN prin legarea la grupările de deoxiguanozină ale ADN. A fost demonstrată și fragmentarea ADN-ului simplu spiralat. Are activitate antitumorală împotriva melanomului malign, tumorilor testiculare, coriocarcinomului, tumorii Wilms, neuroblastomului, retinoblastomului și a câtorva sarcoame.

Diverse. Citratul de tamoxifen este un antiestrogen nesteroidian cu efecte citostatice mediate prin inhibiția competitivă a receptorilor estrogenici (ER) și a mai multor căi non-ER. Tamoxifenul are un rol clar în tratamentul tumorilor hormono-dependente ale sânului și prostatei. Importante studii recente au demonstrat activitatea antitumorală împotriva carcinoamelor mamare cu receptori hormonali negativi și posibila protecție împotriva carcinomului mamar controlateral și recurent. În plus, au fost făcute unele afirmații cu privire la posibila prevenire a osteoporozei și a afecțiunii cardiace aterosclerotice printr-un efect ER. Deși mecanismele mediate ER ale tamoxifenului au devenit mai complexe și mai confuze, aplicațiile clinice s-au extins ca rezultat al beneficiilor aparente și toxicității relativ scăzute a tratamentului per os al unui pacient în ambulatoriu.

Levamisolul este un medicament antihelmintic recent utilizat ca agent antitumoral datorită activității imunostimulatoare privind macrofagele și limfocitele T afectate funcțional. Două mari trialuri randomizate, prospective au arătat un beneficiu de supraviețuire în cazul tratamentului adjuvant al adenocarcinomului de colon modificat Duke C, utilizând levamisol în asociere cu 5-FU. Levamisolul este, de asemenea, utilizat în combinație cu alți agenți pentru carcinomul rectal.

Selecția medicamentelor. Institutul Național de Cancer (NCI) a stabilit trei faze pentru testarea noilor medicamente înainte de utilizarea generală. Trialurile clinice din faza I sunt proiectate pentru determinarea dozei maxime tolerate (MTD) de medicament, a toxicității drogului și schemelor de utilizare pentru pacienții din trialurile fazei a II-a. Trialurile fazei I sunt limitate de obicei la pacienții a căror boală avansată nu răspunde la tratamentele standard. Schema include frecvent trei pacienți la fiecare creștere a dozei până este observată toxicitatea. Pacienții sunt informați că probabilitatea pentru un răspuns clinic major este mică, dar răspunsurile sunt monitorizate și documentate.

Trialurile din faza a II-a încearcă să estimeze rata de răspuns a tipurilor tumorale specifice la un anumit medicament. Inițial sunt înscriși 15-25 de pacienți cu un tip tumoral specific. Dacă nu se observă nici un răspuns, studiul este de obicei terminat. Trialurile fazei a II-a pot sau nu să randomizeze pacienții. Sunt preferați pacienții cu o stare generală bună și un tratament anterior minim, pentru a permite posibilitatea cea mai mare de a arăta un efect favorabil. Răspunsul la medicament trebuie să fie măsurabil pentru a permite analiza cantitativă. Trialurile din faza a II-a analizează activitatea, dar nu și eficacitatea unui anumit medicament. O rată minimă de răspuns de 20% este în general necesară pentru a trece la trialurile fazei a III-a.

Trialurile fazei a III-a determină dacă un medicament cu o activitate cunoscută contribuie semnificativ la tratamentul unei boli. Pentru a determina eficacitatea noului tratament este utilizat un studiu comparativ al unei terapii noi versus

o terapie standard. Tratamentul standard poate consta în observare fără tratament sau în alți agenți chimioterapeutici. De obicei este necesar un număr mare de pacienți, o urmărire îndelungată și resurse clinice și biostatistice extinse. Pacienții din diferitele grupe de tratament pot fi comparați în orice fel, incluzând clasificarea după variabile de prognostic cunoscute sau suspectate, ca sex, vârstă și stadiu tumoral. Un trial randomizat, controlat, nu utilizează anamneza. El poate avea câteva metode de tratament, dar fiecare pacient este atribuit întâmplător uneia singure. Deoarece numărul modalităților de tratament crește, și numărul de pacienți necesar pentru o comparație valabilă statistic crește. Alegerea și admiterea pacienților, ritmul și metoda de randomizare și punctul final pentru evaluarea răspunsului și toxicității sunt determinate înainte de începerea studiului. Punctul final al multor trialuri ale fazei a III-a este dat de supraviețuirea totală, dar alte puncte finale ale unor studii comune includ intervalul liber de boală, ratele de răspuns tumoral și paliația simptomelor. Trialurile fazei a III-a necesită frecvent participarea multi-instituțională pentru a crește suficient numărul de pacienți de comparat de-a lungul unei perioade rezonabile. Pentru a obține concluzii valabile este necesar controlul calității intra- și interinstituțional.

Dozare și ritm. Pentru a obține o distrugere maximă a celulelor tumorale, doza cea mai mare tolerată este administrată într-un timp cât mai scurt posibil. Dozarea se bazează pe MTD derivată din fazele I și II de studiu și trebuie să fie ajustată la starea generală a pacientului, la afecțiunile medicale sau disfuncția de organ.

În mod tradițional doza de medicament era descrisă în miligrame pe kilogram (mg/kg). Dozarea actuală standard, mai sigură, este raportată la aria suprafeței corporale, descrisă ca miligrame pe metru pătrat (mg/m^2). Există multe nomograme pentru a transforma mg/kg în mg/m^2. O conversie simplă și relativ corectă multiplică doza în mg/kg cu 40 pentru a exprima doza în mg/m^2. Modificările sunt făcute frecvent pentru pacienții a căror greutate actuală este mult diferită de greutatea ideală, de exemplu la pacienții obezi sau la pacienții cu volume mari de colecții lichidiene în „spațiul al III-lea", cum ar fi revărsatul pleural, ascita sau edemele. Aceste modificări trebuie avute în vedere în farmacologia medicamentului și a volumului de distribuție.

Intervalul dintre doze depinde de toxicitatea medicamentului. Pentru majoritatea agenților chimioterapeutici cu toxicitate pe măduva osoasă, leucopenia și trombocitopenia devin evidente pe o hemoleucogramă în zilele 9 sau 10 și sunt mai pronunțate între zilele 14 și 18. Refacerea începe de obicei în ziua 21 și este de aproximativ 90% în ziua 28. Acesta este motivul pentru un interval sau ciclu de 28 de zile al agenților medulo-supresivi. Timpul de refacere a măduvei osoase poate întârzia la început sau poate fi prelungit din cauza chimioterapiei anterioare, a radioterapiei la nivelul oaselor medulo-formatoare sau toxicității inerente a unor medicamente specifice, însă un interval care este suficient de lung pentru a asigura recuperarea certă a producției măduvei osoase poate de asemenea să permită refacerea și repopularea celulelor tumorale rămase. Administrând combinații de medicamente putem să depășim problemele toxicității unui singur drog și rezistenței medicamentoase a populațiilor celulare.

Terapia combinată și intensificarea dozei. Monoterapia a produs vindecări doar în coriocarcinom și limfomul Burkitt. Cea mai bună strategie este de a trata o tumoră cât mai mică posibil, cât mai devreme posibil, utilizând o combinație de medicamente pentru a minimaliza apariția de clone rezistente în timpul terapiei. Chimioterapia combinată constituie o încercare de a oferi un tratament antitumoral tuturor populațiilor celulare rezistente, cât mai devreme posibil, fără creșterea toxicității pentru țesuturile normale. De obicei, terapia combinată utilizează doar acele droguri care sunt eficiente și ca agenți singulari împotriva unei tumori particulare. Medicamentele cu specificitate de ciclu celular și fără pot fi combinate pentru a ținti atât subpopulațiile tumorale în diviziune cât și pe cele în repaus. Toxicitățile care nu se suprapun sunt esențiale pentru a evita leziunile periculoase pentru țesuturile normale.

Intensificarea dozei a fost promovată pentru a permite comparațiile eficacității relative a fiecărui medicament utilizat în terapia combinată și pentru a optimiza doza de medicament administrată în timpul unei cure de chimioterapie combinată. Intensitatea relativă a dozei (RDI) reprezintă proporția de medicament administrată pe unitatea de timp (de obicei o săptămână) relativ la o doză arbitrară standard a aceluiași medicament în același interval. De exemplu, în timpul unui ciclu de 28 de zile de terapie combinată, o doză standard de ciclofosfamidă de 80 mg/m^2/zi în perfuzie continuă (o intensitate a dozei de 560 mg/m^2/săptămână) este comparată cu un regim test de ciclofosfamidă de 100 mg/m^2/zi administrat doar în zilele 1-14 (o intensitate a dozei de 350 mg/m^2/săptămână). RDI a regimului test este 350/560 = 0,63. Doza test de ciclofosfamidă este mai mare în timpul primei jumătăți a ciclului de 28 de zile, dar doza totală pe ciclu este mai mică decât doza standard.

Importanța optimizării intensificării dozei a fost documentată în laboratoare pe modele animale cu tumori curabile, la care o reducere cu mai puțin de 20% a intensității dozei unui medicament eficient poate conduce la o scădere de 50% în rata de vindecare. Comparațiile intensității dozei în trialurile terapiei combinate pentru carcinoamele mamare, ovariene și de colon și pentru limfoame au demonstrat o corelație puternică între intensitatea dozei și ratele de răspuns.

Chimioterapia inductivă, adjuvantă și neoadjuvantă. *Chimioterapia inductivă* constă în utilizarea chimioterapiei ca singură formă de tratament pentru cancerul avansat. Pacientul are, de obicei, multiple metastaze și nu este candidat pentru tratamentul locoregional prin intervenție chirurgicală sau radioterapie. Când chimioterapia inductivă nu are succes, se ia în considerare o înlocuire cu alți agenți chimioterapeutici sau o combinație de medicamente ori o terapie de salvare.

Chimioterapia adjuvantă constă în utilizarea regională sau sistemică a chimioterapiei după îndepărtarea locoregională a tumorii prin intervenție chirurgicală sau radioterapie. Terapia adjuvantă încearcă să elimine micrometastazele reziduale și de obicei este limitată la pacienții cu risc moderat spre mare pentru recurență locală sau la distanță. Deoarece nu există tumoră vizibilă în momentul tratamentului, răspunsul poate fi evaluat doar prin monitorizarea ratelor de recurență, a intervalului liber de boală și a supraviețuirii totale. Alegerea agenților se bazează pe ratele de răspuns observate în cancerul avansat cu același tip histologic. Terapia este intensivă, dar limitată ca durată; orice beneficiu împotriva bolii microscopice este mai probabil să apară în timpul primelor cure, atât timp cât se administrează doze adecvate citotoxice. Puține studii arată un oarecare beneficiu la „menținerea" chimioterapiei adjuvante.

Chimioterapia neoadjuvantă sau primară constă în utilizarea chimioterapiei ca prim tratament pentru tumorile solide localizate, cum sunt carcinoamele mamare, gastrointestinale și pediatrice, sarcoamele extremităților și limfoamele localizate, printre altele (Fig. 9-32). Ea are câteva avantaje. Primul, poate reduce mărimea unei tumori mari sau avansată local, permițând o rezecție mai sigură care păstrează țesuturile normale înconjurătoare, ca în chirurgia conservatoare mamară, prezervarea sfincterului anal în tumorile rectale mijlocii spre joase și păstrarea membrului în sarcoamele extremităților. Al doilea, sensibilitatea tumorală la chimioterapie poate fi determinată în timp ce o tumoră vizibilă macroscopic sau radiologic este încă prezentă; agenții care produc un răspuns inițial complet sau parțial major vor fi continuați postoperator. Al treilea avantaj potențial este tratamentul imediat al unei posibile micrometastaze. Pe de altă parte, insuccesul chimioterapiei neoadjuvante poate întârzia intervențiile locoregionale, iar progresia tumorală în acest timp poate periclita rezecția în siguranță sau necesită sacrificarea adițională a unor structuri înconjurătoare normale pentru a obține margini de rezecție adecvate. Chimioterapia preoperatorie poate încurca stadializarea patologică a țesuturilor rezecate, complicând prognosticul și deciziile privind tratamentul ulterior.

Administrarea medicamentelor. Administrarea intravenoasă, cea mai utilizată cale pentru agenții chimioterapeutici, eliberează doze uniforme ale unuia sau mai multor medicamente spre toate paturile capilare și organele terminale cu metastaze cunoscute sau presupuse. Chimioterapia arterială regională și chimioterapia intraperitoneală constituie alte două căi frecvente de administrare. Administrări mai puțin obișnuite includ terapia intravezicală, terapia topică pe tumorile tegumentului, tratamentul intratecal pentru bolile meningeale și instilarea medicamentelor intrapleural pentru pleureziile maligne.

Administrarea intraperitoneală. Chimioterapia intraperitoneală eliberează doze relativ înalte de agenți chimioterapeutici pe suprafața seroasă a cavității peritoneale. Utilizarea cateterelor fine intraperitoneale conectate la un punct de acces subcutanat a diminuat considerabil riscul de infecții legate de cateter. Chimioterapia intraperitoneală poate fi luată în considerare când metastazele peritoneale sau hepatice constituie calea principală de diseminare. Ea a fost utilizată în neoplasmele abdominale cu ascită neoplazică sau carcinomatoză peritoneală, cum sunt carcinoamele ovariene, colorectal, pancreatic și gastric, sarcoamele retroperitoneale, pseudomixoma peritonei și mezotelioamele abdominale.

Profunzimea și rata de difuziune a agenților chemoterapeutici prin seroasa peritoneală în interiorul tumorilor peritoneale depinde de mărimea lor, solubilitatea lipidică și încărcarea electrică. O moleculă mare cu un conținut lipidic scăzut și o încărcătură pozitivă sau negativă va avea o rată mai mică de absorbție pe suprafața peritoneală și o expunere mai lungă la nivelul acesteia. Medicamentele pentru administrarea intraperitoneală trebuie să aibă activitate tumoricidă cunoscută, permeabilitate peritoneală scăzută pentru a maximaliza durata expunerii peritoneului la medicament și un clearance plasmatic rapid. Cisplatinul este unul dintre cei mai frecvenți agenți utilizați.

Medicamentul trebuie să fie egal distribuit în interiorul cavității peritoneale pentru a optimiza expunerea și a preveni concentrații excesiv de mari în compartimente lichidiene focale. Distribuția egală a medicamentului necesită absența aderențelor, impunând administrarea terapiei perioperator și o durată de tratament limitată la câteva zile. În plus, studierea distribuției lichidului în cavitatea peritoneală după infuzia prin cateterul intraperitoneal utilizând substanțe de contrast solubile în apă sau radionuclizi a demonstrat nevoia de a instila 1 sau 2 litri de cristaloid pentru a asigura distribuția egală.

Chimioterapia intraperitoneală a fost studiată de mai mulți ani în tratamentul bolii reziduale minime în carcinomul ovarian, dar un avantaj al supraviețuirii totale a fost dificil de demonstrat datorită lipsei unor trialuri clinice randomizate, controlate. Eficacitatea acestei terapii în alte cancere intraabdominale, abdominale și pelvine este în curs de investigare. Momentul ideal pentru chimioterapia intraperitoneală este în timpul laparotomiei sau laparoscopiei la un pacient cu citologie peritoneală pozitivă obținută prin lavaj.

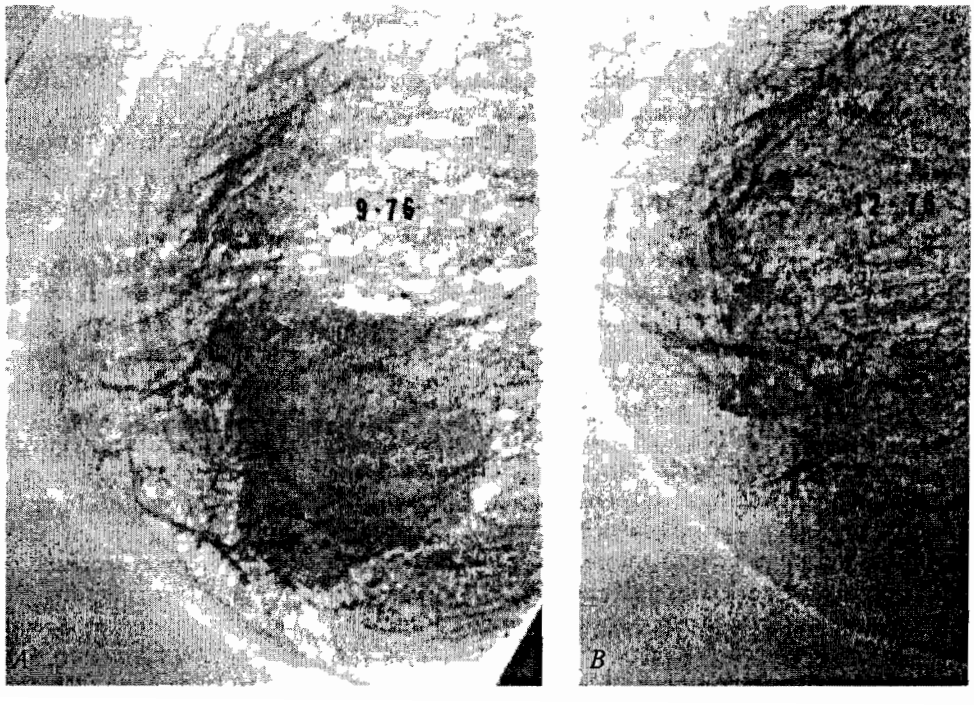


Fig. 9-32. Chimioterapia preoperatorie la o pacientă suferind de cancer mamar avansat local (stadiul III). *A.* O mamografie efectuată înaintea tratamentului arăta o tumoră mare ocupând jumătatea inferioară a sânului. *B.* Trei luni mai târziu se observă un răspuns complet la regimul chimioterapeutic bazat pe doxorubicină, evaluat prin examinarea fizică și mamografie. Totuși, după mastectomie, examinarea anatomo-patologică a arătat celule tumorale viabile la nivel microscopic. Pacienta a primit ulterior chimioterapie și radioterapie postoperatorie.

Chimioterapia intraperitoneală este o bună opțiune pentru pacienții cu mase tumorale mai mici sau pentru pacienții cu risc crescut de recurență.

Administrarea arterială regională. Terapia medicamentoasă arterială regională pentru localizări specifice de organ a fost utilizată pentru câteva tumori solide primare și metastatice, cuprinzând carcinoame de cap și gât, cancere gastrointestinale și pelvine primare și recurente, sarcoame ale extremităților, melanoame metastatice în tranzit și tumori hepatice primare sau metastatice.

Perfuzia membrului într-un melanom al extremității utilizează izolarea vasculară a extremității afectate prin canularea arterială și venoasă a iliacei externe sau axilarei și plasarea unui garou proximal pentru a minimaliza răspândirea sistemică a medicamentului. Poate fi apoi perfuzată o concentrație înaltă de medicament cu sau fără hipertermia membrului, timp de aproximativ o oră, și extrasă apoi cu ajutorul unei pompe de dializă extracorporeală înainte de restabilirea perfuziei normale a membrului. Dozarea maximă de medicament este limitată de toxicitatea tisulară la nivelul membrului și nu de nivelurile serice ale medicamentului, iar procedura este însoțită de o morbiditate adițională considerabilă asociată cu accesul vascular chirurgical al membrului și compromiterea vindecării plăgii.

Chemoembolizarea, utilizată în tratamentul hepatoamelor primare sau tumorilor neuroendocrine care au metastazat în ficat, eliberează pelete sau bureți sferici impregnați cu medicament care obstruează selectiv temporar sau permanent arteriolele care irigă tumora hepatică, încetinind fluxul sangvin tumoral și crescând timpul de expunere a tumorii la medicament. Aceeași reducere a fluxului a fost obținută prin plasarea chirurgicală temporară, internă sau externă, de catetere ocluzive arteriale hepatice, care pot fi manipulate pentru a produce ischemie tumorală după infuzia arterială hepatică de medicament.

A fost exploatată și extracția tisulară înaltă a unor medicamente de către parenchimul hepatic. Fluoropirimidinele au o extracție hepatică înaltă, cu o eliminare de peste 90% de floxuridină (FudR) și 75-80% de 5-FU la o singură trecere după infuzia arterială hepatică în bolus. Trialuri clinice utilizând FUdR arterial hepatic au demonstrat că scleroza biliară (aparent ireversibilă) și creșterea enzimelor hepatice reprezintă toxicități care limitează doza de FudR intraarterial hepatic.

Medicamente ca doxorubicina și mitomicina C care au demonstrat o activitate tumoricidă împotriva hepatoamelor primare și carcinoamelor de colon metastatice pot să fie, de asemenea, administrate prin infuzie arterială hepatică. Toxicitatea sistemică devine totuși limitatoare de doză, deoarece extracția hepatică a acestor medicamente este de aproximativ 25% și respectiv 12%. Încercările de a crește extracția extracorporeală a acestora și a altor droguri de la efluentul venos hepatic și din alte locuri de infuzie regională este în curs de investigare utilizând tehnici de filtrare venoasă regională.

Cuantificarea răspunsului. Răspunsul clinic la chimioterapia adjuvantă pentru micrometastaze este determinat prin ratele de recurență, intervalul liber de boală și supraviețuirea totală. Răspunsul clinic la chimioterapia inductivă sau neoadjuvantă pentru tumorile vizibile, palpabile sau măsurabile radiologic este evaluat prin modificările masei tumorale. Un *răspuns parțial* reprezintă, în general, o reducere de 50% sau mai mult a masei tumorale totale măsurabile. Fiecare masă tumorală este măsurată ca produs al celor mai mari două diametre perpendiculare. Un răspuns parțial este uneori subdivizat în răspunsuri minore (o reducere a dimensiunii de mai puțin de 50%) și răspunsuri majore (o reducere de peste 50%, dar mai puțin decât un răspuns complet). Această împărțire este nesemnificativă din punct de vedere clinic deoarece doar un răspuns complet are un potențial de vindecare. Un *răspuns complet* necesită dispariția totală a tumorii la examinarea fizică și radiologică pentru cel puțin 4 săptămâni. Este probabil ca un răspuns clinic complet să fie urmat de o recădere precoce, dacă chimioterapia nu este continuată suficient timp pentru a elimina orice micrometastază. *Progresia tumorii* este definită ca o creștere de peste 50% a masei tumorale totale măsurabile. *Boala stabilă* indică absența modificărilor masei tumorale, o reducere a mărimii mai mică decât un răspuns parțial sau orice creștere în mărime mai mică decât progresia.

Lipsa de modificare a dimensiunii tumorii nu indică întotdeauna absența răspunsului tumoral. Multe tumori mari pot suferi necrozări, fibrozări sau formare de granuloame cu distrucția marcată a celulelor tumorale viabile, dar cu o modificare minimă sau fără modificări ale dimensiunii. Creșterea utilizării chimioterapiei neoadjuvante a permis evaluarea histologică a tumorii și a țesutului normal înainte de tratament. Răspunsul biologic al tumorii la chimioterapie este estimat prin procentul de celule tumorale vizibil neafectate identificat prin examinarea histologică a tumorii secționate.

Efecte secundare și toxicitate. Un grad de toxicitate medicamentoasă în timpul administrării chimioterapiei nu este doar așteptat, ci adesea este dorit, deoarece el indică un răspuns ce constă în afectare celulară. Cu rare excepții, doza maximă tolerată a majorității agenților chimioterapeutici este necesară pentru a obține cea mai mare distrugere a celulelor tumorale. Atenția riguroasă asupra afectării țesutului normal este esențială pentru a optimiza indicele risc/beneficiu și pentru a fi siguri că tratamentul nu este mai agresiv decât boala.

Tipurile de toxicitate organică au fost foarte bine descrise pentru diferite clase de medicamente (Tabelul 9-28). Gradul de toxicitate depinde de concentrația medicamentului, timpul de expunere și răspunsul organismului. Toxicitatea medicamentoasă anticipată se bazează pe modificările nespecifice produse de majoritatea agenților chimioterapeutici asupra țesuturilor normale ce proliferează rapid, cum sunt celulele stem ale măduvei osoase, celulele care căptușesc criptele gastrointestinale și foliculii piloși. În aceeași clasă de medicamente se pot observa afectări organice diferite. Rare reacții idiosincrazice sistemice la medicamente, în oricare dintre categoriile de medicamente, pot cauza o toxicitate neașteptată și ocazional periculoasă pentru viața pacientului.

Măsurătorile obiective și subiective ale toxicității sunt înregistrate seriat pentru a permite eliberarea unor doze maxime tumoricide cu injurii minime și reversibile ale țesuturilor normale. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) și alte grupuri au promovat scale care tind să standardizeze criterii de toxicitate pentru măsurarea și raportarea în trialuri clinice. Severitatea semnelor, simptomelor și modificările testelor de laborator sunt gradate pentru toate organele sistemice majore. Gradul 0 nu denotă toxicitate, iar gradul 4 înseamnă de obicei toxicitate ce amenință viața. Durata, cronicitatea și reversibilitatea toxicității sunt de asemenea importante. Trialurile clinice sunt condiționate frecvent de reducerea dozei sau întreruperea terapiei medi-

Tabelul 9-28
Toxicitățile agenților chimioterapeutici obișnuiți

Agent	*Calea de administrare*	*Toxicitatea majoră*	*Toxicitatea de interes chirurgical*
Agenți alchilanți			
		Generală: mielosupresie, n/v, renală, hepatică, disfuncție gonadală, leucemie, cataractă	
Busulfan	P.O.	Mielosupresie, fibroză pulmonară, disfuncție gonadală	Trombocitopenie severă, ginecomastie
Clorambucil	P.O.	Mielosupresie, disfuncție gonadală, leucemie	
Cisplatin (CDDP)	I.V.	Renală, n/v severă, ototoxicitate, alopecie, neurotoxicitate, anafilaxie, greață	Hipomagneziemie, sd. Raynaud, erupție veziculară locală
Dacarbazină (DTIC)	I.V., I.A.	N/v severă, sd. flu-like, mielosupresie	Diaree, tromboza venelor hepatice, erupție veziculară locală
Ifosfamidă	I.V.	Mielosupresie, renală, cistită acută, hepatică, alopecie, confuzie	Hemoragie, cistită, efecte ADH, erupție veziculară locală
Hidroclorură de mecloretamină (N2 mustar)	I.V., intracavitar	N/v severă, mielosupresie, neurotoxicitate, erupție maculopapulară	Erupție veziculară marcată, intracavitar
Melfalan (L-PAM)	P.O., I.V., I.A.	Mielosupresie prelungită	
Nitrozouree			
Carmustină (BCNU)	I.V.	N/v, hepatică, renală, fibroză pulmonară, leucemie	Leucemie tardivă, trombocitopenie
Lomustină (CCNU)	P.O.	Mielosupresie marcată, renală, fibroză pulmonară, leucemie	Leucemie tardivă, trombocitopenie
Antimetaboliți			
Analogi de pirimidină			
Citarabină (Ara-C)	I.V., S.C.	Mielosupresie, colestază, mucozită, pericardită, parapareză	Ischemie a intestinului, edem pulmonar
5-Fluorouracil	I.V., I.A.	Mielosupresie, n/v, mucozită, disfuncție cerebelară, dermatită	Diaree, șoc endotoxinic, hepatic (pe calea I.A.)
Floxuridină (FudR)	I.A.	N/v, mielosupresie (medie)	Diaree, gastrită severă, scleroză biliară
analogi de purină 6-Mercaptopurină	P.O.	Mielosupresie, colestază, rash	Ileus, toxicitate hepatică cumulativă
antagoniști de folat metotrexat (leucovorin)	P.O., I.V., intratecal	Mielosupresie, n/v, renală, pneumonită, stomatită, alopecie	Diaree, enterită hemoragică, fibroză hepatică progresivă
Alcaloizi din plante			
Etoposid (VP-16)	I.V., P.O.	Mielosupresie, n/v, alopecie	Bronhospasm, hipotensiune, ileus
Vinblastină	I.V.	Mielosupresie, n/v (medie), neuropatie periferică (< vincristina)	Durere abdominală, ileus, sd. Raynaud, erupție veziculară locală
Vincristină	I.V.	Neuropatie (periferică și CNS), mielosupresie (medie), alopecie	Ileus, efect ADH, erupție veziculară locală
Antibiotice			
Bleomicină	I.V., I.M., S.C., I.A., intracavitar	Febră, fibroză pulmonară, dermatită, anafilaxie, mielosupresie (medie), alopecie, mucozită	Febră, sd. Raynaud
Dactinomicin (actinomicina D)	I.V.	N/v (severă), mielosupresie, mucozită, alopecie, dermatită	Diaree, erupție veziculară locală
Doxorubicină	I.V.	Mielosupresie, cardiomiopatie, n/v, alopecie, mucozită, modificări ECG	CHF secundară cardiomiopatiei, modificări ECG, erupție veziculară locală
Mitomicină (mitomicina C)	I.V., I.A., intracavitar	Mielosupresie, n/v, indispoziție, fibroză pulmonară, anemie hemolitică	Mielosupresie prelungită, erupție veziculară locală

Tabelul 9-28 *(continuare)*

Agent	*Calea de administrare*	*Toxicitatea majoră*	*Toxicitatea de interes chirurgical*
Diverse			
Leucovorin (acid folinic, factor clorovorum)	P.O., I.V., I.M.	Creşte cu 5-FU, eliberat cu metotrexat; anafilaxie, agravarea deficienţei de B-12	
Levamisol	P.O.	Granulocitopenie tranzitorie, n/v, dermatită, cefalee, nervozitate	Ileus, durere abdominală, febră
Mitotan	P.O.	N/v, letargie, depresie, dermatită, insuficienţă suprarenală	Diaree, hipotensiune, cistită hemoragică
Tamoxifen	P.O.	Trombocitopenie sau leucopenie, „izbucnirea tumorii", cataractă	Carcinom

Abrevieri: P.O., oral; I.V., intravenos; I.A., intra-arterial; S.C., subcutanat; I.M., intramuscular; n/v, greaţă, vomă; CHF, insuficienţă cardiacă congestivă; ADH, hormon antidiuretic; CNS, sistem nervos central.

camentoase pentru o toxicitate mai mare de gradul 2 sau 3, depinzând de organul sistemic afectat.

Terapia biologică

Terapia biologică constă în administrarea unor molecule biologice sau complexe multimoleculare şi cuprinde imunoterapia şi terapia genică. Cel mai frecvent tip de terapie biologică pentru cancer este administrarea citokinelor recombinate, cum ar fi interleukina-2 (IL-2) şi alfa-interferon (IFN-α), singure sau în asociere cu chimioterapia (biochimioterapia). De interes crescut sunt vaccinurile pentru cancer, o formă de imunoterapie activă specifică, şi intervenţiile bazate pe gene. Terapia biologică a cancerului este în general utilizată într-un regim multimodal pentru a creşte eficacitatea chirurgiei, iradierii sau chimioterapiei. De exemplu, agenţii biologici pot fi administraţi preoperator la pacienţii cu tumoră metastatică măsurabilă şi rezecabilă chirurgical; aceasta îi permite clinicianului să determine răspunsul clinic pentru o tumoră măsurabilă, să compare răspunsul patologic cu cel clinic şi să examineze efectele biologice in vivo asupra relaţiei organism-tumoră. Alternativ, agenţii biologici pot fi administraţi după rezecţia curativă pentru a distruge micrometastazele reziduale şi pentru a preveni recurenţa.

Pentru imunoterapia cancerului a fost depus un efort considerabil. Imunoterapia presupune că progresia cancerului rezultă din insuficienţa apărării imunitare a organismului de a recunoaşte şi elimina tumora. Agenţii biologici accelerează răspunsul imun cu scopul de a încetini progresia tumorală. Teoretic, sistemul imun poate fi activat sau reactivat pentru a ataca şi distruge tumora în mod specific, lăsând ţesuturile normale în mare măsură neafectate.

În capacitatea sistemului imun de a recunoaşte şi ataca celulele neoplazice, existenţa antigenelor imunogenice asociate tumorii este implicită. Dovada că tumorile umane sunt imunogenice vine în primul rând din investigaţiile privind melanomul, care este una dintre cele mai imunogenice tumori solide. Sângele pacienţilor cu melanom conţine anticorpi împotriva antigenelor tumorale, precum şi împotriva celulelor citotoxice T (CTL), care pot distruge celulele tumorale in vitro. Studii clinice arată că aproximativ 3-15% din toate melanoamele cutanate sunt diagnosticate întâi ca metastaze limfatice sau viscerale fără evidenţierea unei tumori primare, fapt care sugerează că sistemul imun a produs regresia completă a melanomului primar. Dovezi histopatologice ale modificărilor regresive au fost raportate la aproape 58% din indivizii cu melanoame primare. În rare ocazii, a existat o regresie spontană completă a bolii metastatice.

În majoritatea experienţelor, inducerea de anticorpi antitumorali a permis o mică protecţie. Pe modelele rozătoare, imunitatea faţă de tumorile solide nu poate fi transferată la organismele normale singenice utilizând preparate de anticorpi serici sau purificaţi. Din contră, la aceste modele, limfocitele T joacă un rol esenţial în respingerea tumorilor solide. Pe lângă imunitatea specifică dobândită, oferită prin limfocitele T, celulele natural killer (NK) pot leza o largă varietate de tumori şi celule infectate viral fără receptori antigen specifici utilizaţi de celulele T sau B.

Progresele apărute rapid în mecanismele de bază ale imunităţii mediate celular oferă noi strategii pentru terapia biologică bazată pe perspectiva că sistemul imun al organismului poate fi manipulat in vivo sau ex vivo pentru a rejecta neoplasmele în creştere. Biologia moleculară şi clonarea celulară permit cercetarea unui nou nivel al biologiei relaţiei organism-tumoră şi dezvoltarea agenţilor biologici pentru administrarea la pacienţii cu cancer. Nici o posibilitate nu are aplicabilitate universală, însă deoarece cunoaşterea răspunsului imun al organismului la antigenele tumorale autologe în variate boli neoplazice s-a îmbunătăţit, strategiile pentru abordările biologice ale tratamentului se vor lărgi foarte mult.

Citokine recombinate. Tabelul 9-29 prezintă citokinele utilizate în prezent pentru bioterapia cancerului. Trialuri recente cu interferon ne-recombinat la pacienţii cu melanom avansat demonstrează o rată de răspuns major de 14,4- 22,6%. Trialuri ulterioare utilizând IFN-α recombinat pentru melanomul metastatic a arătat o rată de răspuns major de aproape 23% (între 14 şi 28%). IL-2 şi factorul de creştere al celulelor T induc un răspuns major, în special la pacienţii cu melanom metastatic şi carcinom metastatic cu celule renale, dar nu la pacienţii cu cancer mamar, de colon sau limfom.

Tratamentul melanomului a fost semnificativ modificat când Kirkwood şi colaboratorii au raportat că doze mari de IFN-α-2b prelungeau semnificativ atât ratele de interval liber de boală cât şi supravieţuirea totală după rezecţia chirurgicală a melanomului primar cu risc crescut (American Joint Committee on Cancer (AJCC) stadiul II-B) sau a metastazelor ganglionare limfatice regionale (AJCC stadiul III). IFN-α-2b administrat intravenos (20 milioane U/m²/zi) timp de 4 săptămâni şi apoi subcutanat (10 milioane U/m² de trei ori pe

Tabelul 9-29
Citokine

Citokina	*Sursa*	*Activitate*
IL-1	Monocite, macrofage, celule dendritice, celule NK, astrocite, keratinocite	Induce eliberarea de limfokine din celulele T, creșterea fibroblaștilor și a celulelor sinoviale, eliberarea de PGE, febră
IL-2	Celulele T activate	Induce activitate citotoxică, creșterea celulelor activate T, NK, B și LAK, și producția de limfokine
IL-3	Celulele T activate, PBL stimulate de lectină	Stimulează creșterea celulelor stem multipotențiale
IL-4	Celulele T activate	Factor de stimulare a celulelor B (BSF), stimulează și celulele T, B și macrofagele
IL-5	Celulele T	Induce diferențierea eozinofilelor
IL-6	Monocite, fibroblaști, unele tumori	Induce expresia clasei I HLA pe fibroblaști și producerea proteinelor de fază acută de către hepatocite
IL-7	Celulele T	Stimulează proliferarea celulelor T, promovează expansiunea populațiilor celulare B
IL-8	Celulele T activate	Activarea granulocitelor, inducerea răspunsului chemotactic
IL-9	Celulele T-helper	Mitogen pentru subpopulațiile TH, promovează creșterea mastocitelor
IL-10	Celulele T-helper	Suprimă producția de citokine în alte populații TH producând IL-2 și IFN
IFN-γ		
IFN-α	Celulele T	Activează macrofagele, Tc, Tdth și celulele NK, crește expresia MHC
GM-CSF	Celulele T activate	Mitogenic pentru multe celule, activează macrofagele și granulocitele, promovează proliferarea celulelor T
TNF	Macrofage, celule T	Activitate antitumorală, mitogenic pentru multe celule limfoide

săptămână) timp de 48 de săptămâni a crescut intervalul mediu liber de boală de la 1 la 1,7 ani și media supraviețuirii totale de la 2,8 la 3,8 ani, comparativ cu lotul control. Tratamentul cu interferon a crescut, de asemenea, rata de supraviețuire la 5 ani cu 24%.

Acest studiu important era primul trial randomizat controlat, care arăta un beneficiu semnificativ al terapiei adjuvante în prelungirea intervalului liber de boală și a timpului de supraviețuire totală la pacienții cu melanom cu risc crescut. Pe baza rezultatelor studiului, Food and Drug Administration a aprobat IFN-α-2b pentru terapia adjuvantă postoperatorie la pacienții cu melanom cu risc crescut de recurență sistemică.

Totuși, administrarea intravenoasă a citokinelor nu este lipsită de toxicitate sistemică, și este clar că ele declanșează o cascadă de efecte care conduce la alte activități limfocitare, precum și la efecte directe ale IL-2 pe alte țesuturi. Unele dintre efectele secundare sunt similare cu cele observate în șocul septic. Preocuparea asupra toxicității citokinelor administrate intravenos a promovat dezvoltarea unor metode de a marca citokinele și de a reduce efectele sistemice. Citokinele sunt administrate agresiv și frecvent deoarece în sânge au timpul de înjumătățire scurt. În plus, citokinele nu sunt întotdeauna distribuite tuturor regiunilor organismului și frecvent nu traversează bariera hemato-encefalică. O abordare inovatoare este încorporarea interferonului și adjuvanților în lipozomi care direcționează citokinele spre o populație celulară specifică a organismului. Pe modelele animale, lipozomii sunt ingerați de către macrofage. Degradarea „pachetelor" terapeutice conduce la eliberarea intracelulară a adjuvanților, cum sunt muramil tripeptidele (MTP-PE) și a interferonului care activează macrofagele pentru a deveni citotoxice împotriva cancerului in vitro și in vivo. Un studiu randomizat pentru sarcomul osteogenic la câine a arătat răspunsuri și rate de supraviețuire semnificativ mai bune la animalele care au primit lipozomi MTP-PE, comparativ cu cei care au primit lipozomi simpli. Această nouă abordare a fost extinsă în studiile umane, începând cu un studiu pilot pe pacienții cu sarcom osteogenic și melanom.

Pentru tratamentul multor cancere asocierea terapiei biologice se află în prezent în studii clinice. Conceptul multiagent este plauzibil deoarece: (1) este posibil ca la pacienții cu cancer să apară multiple anormalități imun; (2) există o heterogenitate în răspunsul imun (natura limfocitelor, rolul anticorpilor, prezența macrofagelor) relativ la localizarea metastazelor; și (3) este mai probabil ca asocierile de agenți cu mecanisme diferite de acțiune să amplifice aditiv sau sinergic caracteristicile individuale ale răspunsului imun la o populație diversă de pacienți cu cancer. De exemplu, asocierea IL-2 cu IFN-α obține o rată mai mare și un răspuns mai durabil pentru melanomul metastatic față de fiecare citokină singură. Combinările antigenului tumoral, limfokinelor și ciclofosfamidei sunt destinate activării imunității tumorale specifice, promovării proliferării celulelor T efectoare și supresiei celulelor T supresoare.

Biochimioterapia utilizează citokine ca IL-2 și IFN-α în combinație cu agenți chimioterapeutici ca 5-FU cu scopul de a crește activitatea antitumorală. Se află în curs de cercetare diferite regimuri biochimioterapeutice la pacienții cu cancer colorectal metastatic, cancer pulmonar, carcinom cu celule renale și melanom. Citokinele au fost utilizate și ca terapie suportivă pentru a permite doze mari de chimioterapice. De exemplu, factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și macrofage (GM-CSF) a fost administrat împreună cu eritropoietina pentru a permite accelerarea și creșterea dozei

de chimioterapie cu ciclofosfamidă, epidoxorubicină și 5-FU la pacienții cu cancer mamar avansat.

Imunoterapia. Imunoterapia constituie un auxiliar logic pentru tratamentul bolii microscopice subclinice după chirurgia definitivă a cancerului, radioterapie sau chimioterapie, din următoarele motive: (1) este foarte probabil ca pacienții care au doar mici focare de celule canceroase rămase după distrugerea majorității masei tumorale să beneficieze de imunoterapie, deoarece masa tumorală care trebuie distrusă la acel moment este foarte mică; (2) specificitatea răspunsului imun oferă un mijloc terapeutic practic care are selectivitate pentru un număr mic de celule canceroase, selectivitate care nu este posibilă prin alte modalități terapeutice; (3) este foarte probabil ca pacienții cu boli în stadii precoce să răspundă la manevrele imunoterapeutice, deoarece imunocompetența pacienților cu cancer este în general mai mare când boala este localizată și este frecvent micșorată după metastazare; și (4) imunoterapia ar trebui să fie mai curând complementară decât să interfere cu metodele actuale disponibile de terapie a cancerului. Deoarece atât iradierea cât și chimioterapia sunt imunosupresive, utilizarea imunoterapiei în combinație cu aceste modalități terapeutice trebuie să fie atent controlată.

Tabelul 9-30 descrie tipurile de imunoterapie. Aplicarea rațională a acestor imunoterapii în cancerul uman va depinde de o mai bună cunoaștere a antigenelor asociate tumorii din neoplasmele umane și a metodelor de creștere a răspunsului imun împotriva acestor agenți. Utilizarea lor ar trebui limitată la centrele de oncologie, unde efectele acestei forme de tratament pot fi evaluate științific.

Imunoterapia specifică activă (vaccinurile pentru cancer). Utilizarea clinică a vaccinurilor pentru cancer a fost inițiată la începutul secolului, fiind determinată de succesul vaccinurilor împotriva bolilor infecțioase. Spre deosebire de acestea, care sunt administrate profilactic, vaccinurile pentru cancer sunt în general administrate după apariția bolii. Ambele tipuri de vaccinuri utilizează celule întregi atenuate, pereți celulari, antigene specifice sau specii nepatogene de organisme vii, pentru a stimula sistemul imun al pacientului să lupte împotriva bolii. Scopurile specifice ale imunoterapiei active cu vaccinuri pentru cancer sunt să învingă imunosupresia produsă prin factorii derivați din tumoră, să stimuleze imunitatea specifică ce va distruge celulele tumorale și să crească imunogenicitatea antigenelor asociate tumorii (TAA).

Câteva observații susțin valoarea potențială a imunoterapiei active specifice pentru tratamentul cancerului. Acestea includ (1) imunitatea indusă prin vaccin împotriva cancerului pe modele animale, (2) regresia și eradicarea tumorii injectată direct cu imunostimulante, (3) regresia ocazională a tumorilor neinjectate după injectarea intralezională a bacilului Calmette-Guérin (BCG) și (4) dezvoltarea anticorpilor antitumorali.

Scopurile imunoterapiei active sunt de a combate scăderea imunocompetenței ce rezultă din interacțiunea produșilor tumorali cu componentele sistemului imun, și de a elimina diversele clone dintr-o populație celulară tumorală prin creșterea imunității celulare și/sau umorale. Spre deosebire de chimioterapie, imunoterapia cu vaccinuri nu are citotoxicitate directă pe celulele tumorale; efectul său clinic depinde de sistemul imun și este lent la debut, dar tinde să fie mai durabil (Tabelul 9-31).

Tabelul 9-30
Tipuri de imunoterapie

Specifică activă

Vaccinurile allogene sunt compuse din celule tumorale obținute de la câțiva donatori diferiți și inactivate prin iradiere ex vivo.

Vaccinurile autologe sunt preparate din propria tumoră a pacientului. Celulele tumorale sunt inactivate prin iradiere.

Vaccinurile oncolizate sunt preparate prin infectarea și lezarea celulelor tumorale cu un virus nononcogenic cum este vaccinia.

Vaccinurile recombinate cuprind gena ce codifică un antigen asociat tumorii într-un virus imunogenic, nononcogenic.

Specifică pasivă

Anticorpii monoclonali împotriva antigenelor asociate tumorii pot media liza prin complement sau facilita liza prin celulele care au receptor Fc. În plus, anticorpii monoclonali pot fi conjugați cu medicamente citotoxice și astfel să faciliteze îndreptarea medicamentului spre tumoră cu menținerea nivelurilor sistemice subtoxice.

Activă nespecifică

BCG și alți adjuvanți imunologici care activează macrofagele și promovează imunitatea specifică.

Pasivă nespecifică

Celulele LAK sunt limfocite din sângele periferic activate prin incubarea cu IL-2. De obicei sunt limfocitele granulare mari ale liniei NK. Lezează celulele tumorale antigen-independent cu un mic efect sau fără efect pe țesutul normal. Utilizată în protocoalele de transfer adoptiv pentru a stabili o populație mare de limfocite citolitice nespecifice în organism.

Limfocitele ce infiltrează tumora (TIL) sunt limfocite T sau celule NK, care au fost cultivate ex vivo în prezența antigenelor tumorale și IL-2. Utilizată în protocoalele de transfer adoptiv.

Imunoterapia adoptivă. În imunoterapia adoptivă, celulele limfoide imune sunt transferate unui primitor pentru a media distrucția tumorală. Rosenberg și colaboratorii au inițiat studiul imunoterapiei adoptive utilizând celule killer activate de limfokine (LAK), care sunt limfocite citolitice generate în prezența IL-2. Aceste celule citolitice pot distruge o cantitate mare de celule canceroase umane recente și din culturi, dar nu celule normale. Celulele LAK umane nu au markeri celulari T și nu sunt MHC- sau antigen-specifice în distrugerea produsă de ele.

Trialuri clinice utilizând celule LAK autologe (obținute prin leucofereză repetată și expansiunea in vitro a IL-2) și administrarea sistemică a IL-2 au produs răspunsuri clare, obiective la unii pacienți cu cancer metastatic voluminos. Unele date sugerează că celulele LAK sunt mai importante în carcinomul cu celule renale decât în melanom. Ulterior, metoda s-a dezvoltat pentru izolarea limfocitelor ce infiltrează tumora (TIL) din melanomul uman și carcinomul cu celule renale; după proliferarea ex vivo în prezența IL-2, TIL se returnează la pacienți și terapia IL-2 este administrată concomitent. În studii preliminare, au fost obținute rate de răspuns de până la 40%. Spre deosebire de celulele LAK, TIL au un rol important în terapia bolii locale și regionale,

Tabelul 9-31

Răspunsurile antitumorale induse prin chimioterapie versus imunoterapia activă specifică (vaccinuri)

	Chimioterapie	*Imunoterapie activă specifică utilizând vaccinuri*
Mecanismul de răspuns	DIRECT: medicamentul este toxic pentru celulele canceroase	INDIRECT: celulele T citotoxice și anticorpii sunt activați pentru a distruge celulele tumorale
Trepte intermediare	RAPID: metabolizarea rapidă a drogului la forma activă	LENT: activarea maximă a răspunsului imun necesită 8-12 săptămâni
Răspunsul clinic	RAPID: 2-4 săptămâni	LENT: 3-6 luni
Durata răspunsului	SCURTĂ: săptămâni sau luni	LUNGĂ: de obicei luni sau ani
Efecte secundare	SUBSTANȚIALE: poate apărea toxicitate severă	PUȚINE: de obicei ușoare

în timp ce celulele LAK rămân utile în tratamentul diseminărilor hematogene și al unor carcinoame cu celule renale. Imunoterapia bazată pe TIL constituie un domeniu activ de cercetare, iar TIL sunt, de asemenea, în curs de investigare în legătură cu terapia genică.

Imunoterapia nespecifică. Anumite substanțe, ca toxinele bacteriene mixte și fracțiuni din bacilul tuberculos, cresc nespecific rezistența organismului la majoritatea agenților virali, fungici și bacterieni. Deși mecanismul exact nu se cunoaște, acești agenți par să stimuleze răspunsul imun la o largă varietate de antigene, inclusiv antigenele tumorale.

Interesul pentru o imunoterapie nespecifică a revenit în urmă cu mai mult de 20 de ani, utilizând bacilul tuberculos bovinic atenuat (bacilul Calmette-Guérin, BCG). Se observau unele regresii tumorale, dar răspunsuri consistente se obțineau dificil, în oricare grup de tratament. Există câteva mecanisme posibile pentru a explica regresia tumorală, care apare după injectarea de BCG; probabil sunt implicate reacții imunitare specifice și nespecifice. Celulele tumorale pot fi distruse ca „spectatori inocenți" în timpul reacției cutanate de hipersensibilitate întârziată, care apare când limfocitele și macrofagele atacă BCG dispersați prin nodulul tumoral. Această ipoteză este susținută de observația că injectarea intratumorală de BCG funcționează doar la pacienții care sunt sensibilizați la BCG, cum indică reacția cutanată de hipersensibilitate întârziată la derivatul proteic purificat.

În plus față de efectul nespecific, la unii pacienți apare un răspuns imun specific la antigenele tumorale asociate melanomului, deoarece după imunoterapia BCG este observat și un titru crescut al anticorpilor antimelanom. Biopsiile secvențiale ale nodulilor tumorali efectuate după inocularea BCG relevă că regresia acestora este asociată cu infiltrarea granulomatoasă cu limfocite, monocite și fibroblaști, înconjurând și infiltrând celulele melanomului. Regresia nodulilor melanomici neinjectați cu BCG este acompaniată de apariția infiltratelor limfocitare în interiorul nodulilor. Efectul specific antitumoral poate rezulta din contactul mai multor limfocite și macrofage cu celulele tumorale și promovarea prezentării antigenice. Invers, el poate funcționa pe calea brațului efector al răspunsului imun prin recrutarea unui mare număr de limfocite stimulate și nestimulate către tumoră.

Alți agenți nespecifici includ *Corynebacterium parvum, Bordetella pertussis,* MTP-PE, reziduuri BCG extrase cu ajutorul metanolului, endotoxine bacteriene și polinucleotide. Altă formă de imunoterapie nespecifică implică utilizarea agenților capabili să restabilească răspunsul imun deprimat. Au fost propuși câțiva agenți, cuprinzând hormonii timici, ca timozina și medicamentul antihelmintic levamisol.

Imunoterapia pasivă. Utilizarea sistemică a antiserurilor specifice tumorale este plină de probleme teoretice și practice. Imunoterapia pasivă este eficientă doar pentru suprimarea unui mic număr de celule tumorale și trebuie să acționeze în concordanță cu efectorii organismului (de exemplu: complement, macrofage, citotoxicitatea celulară antigen-dependentă) pentru a exercita o acțiune citotoxică pe celulele țintă. În plus, doar anticorpii anumitor clase și subclase pot interacționa eficient cu unii efectori celulari. Majoritatea antiserurilor specifice tumorilor umane mai bine definite sunt anticorpi monoclonali de la șoareci, care, din cauza antigenicității lor, au aplicații limitate la oameni.

Imunotoxinele sunt anticorpi specific tumorali care sunt atașați unor molecule toxice. Această noțiune, propusă inițial de Ehrlich cu un secol în urmă, utiliza molecule de anticorpi pentru a localiza preferențial agenții anticanceroși din vecinătatea tumorilor. Ele evidențiază nevoia organismului de a produce celule efectoare sau complement pentru a media distrucția tumorală. Anticorpii monoclonali sunt preferați antiserurilor heterologe deoarece ei permit utilizarea anticorpilor omogeni, purificați cu specificitate definită. Un număr mare de molecule toxice a fost testat in vitro, incluzând izotopi radioactivi, medicamente tradiționale pentru cancer și toxine din plante sau bacteriene. Tehnologia ADN recombinat permite acum crearea de molecule imunotoxice hibride sau chimerice în care fragmentul Fc al moleculei de imunoglobulină a fost înlocuit cu o secvență polipeptidică de toxină. Imunotoxinele se află în prezent în curs de cercetare în trialuri clinice, deși eficiența lor terapeutică globală în oncologia clinică nu a fost dovedită.

Terapia genică. Clonarea genelor a introdus o nouă eră a terapiei biologice care va avea impact pe trialurile clinice umane în anii ce vor urma. Un exemplu îl constituie studiile lui Hellstrom și colaboratorii, în care o genă clonată pentru unul dintre antigenii majori asociați melanomului uman (p97) a fost introdusă în genomul unui virus vaccinia. Virusul a exprimat apoi atât antigene virale imunogenice, cât și antigenele de suprafață ale melanomului uman, mai puțin imunogenice. Acest reactiv va fi testat în studii umane în viitorul apropiat. O nouă abordare este transfecția unor TIL umane cu gene pentru producerea de citokine, cum este factorul de necroză tumorală (TNF). Capacitatea de a transfecta gene citokinice în TIL umane indică o terapie celulară adaptată, cu celule transfectate genetic capabile să producă concentrații înalte de factor de necroză tumoral sau alte limfokine la locul tumorii. Aceasta va elibera concentrații mari de citokine la locul tumorii, protejând în același timp compartimentul vascular de efectele altfel vătămătoare ale dozelor mari de citokine sistemice. Transfecția genică poate

fi de asemenea utilizată pentru a crește imunogenicitatea vaccinurilor tumorale. Studii preclinice demonstrează amplificarea imunității celulare, când vaccinuri cu celule întregi sunt transfectate cu IL-2, IL-4, IL-7 și/sau GM-CSF. Pentru pacienții cu melanom avansat se află în curs de desfășurare câteva trialuri clinice în fazele I și II cu privire la vaccinurile celulare citokin-transferate.

Alte abordări ale terapiei genice pentru cancer sunt terapia cu oncogene antisens și cu gene supresoare tumorale, care încearcă să corecteze defectele genetice ale cancerului prin suprimarea exprimării anormale a genelor proliferative. Secvențele puternic reglatoare ale ADN-ului antisens pot împiedica translația moleculelor care supresează răspunsul imun al organismului față de tumoră.

Tratamentul metastazelor la distanţă în locuri specifice

Plămân, pleură și mediastin. Două din cele mai frecvente locuri inițiale de metastazare sunt plămânii și pleura. Deși metastazele pulmonare sunt în general asimptomatice, ele pot cauza tuse persistentă, reducerea amplitudinii respiratorii și/sau durere toracică. O tuse iritativă, uscată și neproductivă poate progresa spre hemoptizie.

O radiografie toracică standard este suficient de sensibilă și cost-eficientă pentru screening-ul tuturor pacienților cu cancer și frecvent evidențiază adenopatie hilară și mediastinală la cei cu metastaze pulmonare. Cu toate că tomografia pulmonară sau CT are un beneficiu prea mic și un cost prea mare pentru a fi justificată când radiografia toracică este normală, ea este valoroasă în evaluarea leziunilor toracice suspecte sau în a stabili dacă metastaza observată la radiografia toracică este prezentă altundeva în torace. Tomografiile pot detecta leziuni de până la 6 mm diametru, iar CT poate identifica tumori de până la 3 mm. Sensibilitatea lor crescută este neutralizată de o specificitate scăzută; rata fals pozitivă poate fi de până la 15%. Alegerea între cele două teste depinde frecvent de facilitățile disponibile, cost și experiența radiologului. Testele sunt indicate doar dacă prezența unor metastaze pulmonare ar modifica planul de tratament sau doar dacă este necesară o mai bună definire a leziunii pentru intrarea într-un protocol de cercetare.

Bronhoscopia cu biopsie poate fi luată în considerare când etiologia unei leziuni pulmonare este în dubiu (de exemplu, metastază, boală fungică, tumoră benignă sau carcinom bronhogenic), în special când simptomele sugerează implicarea bronșică (de exemplu, o tuse productivă sau o leziune plasată central sau cavitară). În caz de ganglioni limfatici scalenici palpabili este indicată biopsia acestora. Mediastinoscopia este indicată dacă radioscopia toracică, tomografia sau CT arată ganglioni mediastinali anormali care sunt accesibili instrumentului. Toracocenteza sau biopsia pleurală pot fi utile în evaluarea pleureziei. În anumite cazuri, pentru a stabili diagnosticul histologic al unei leziuni pulmonare poate fi utilă biopsia cu ac fin sub ghidaj CT. Toracoscopia video-asistată este din ce în ce mai mult utilizată atât diagnostic, cât și terapeutic în stadializarea și tratamentul cancerului pulmonar. Această tehnică permite vizualizarea suprafețelor pleurale viscerale, parietale și mediastinale și biopsia excizională sau incizională pentru stabilirea diagnosticului. Dacă diagnosticul este incert, poate fi necesară o toracotomie exploratorie, în special pentru o leziune solitară, deoarece o parte dintre pacienți au un cancer pulmonar primar cu potențial de vindecare.

Modalitatea de tratament este determinată de localizarea și numărul metastazelor toracice și de starea generală a pacientului. Aproape toți pacienții cu cancer diseminat dezvoltă metastaze toracice înainte de a muri. Unele neoplasme, cum este melanomul, metastazează preferențial în plămâni. Rezecția chirurgicală poate fi indicată chiar când există mai mult de o metastază pulmonară. În majoritatea cazurilor chirurgicale, supraviețuirea medie este de 17 luni, cu o rată de supraviețuire la 5 ani de 20-25%. Unii pacienți trăiesc mai mult de 10 ani. Rezecția unei metastaze pulmonare solitare dă o rată de supraviețuire la 5 ani mai mare decât rezecția unui carcinom bronhogenic primar al plămânului. Criteriile pentru rezecție includ absența metastazelor cu alte localizări, controlul tumorii primare, posibilitatea unei rezecții complete și un timp de dublare tumoral lung. Preoperator trebuie efectuată CT, deoarece numărul de leziuni evidențiat prin CT este frecvent mai mare decât cel arătat prin radiografia toracică. În timpul rezecției trebuie conservat parenchimul pulmonar. Majoritatea metastazelor apar chiar subpleural, și o îndepărtare largă a țesutului prin rezecție segmentară este suficientă. Aparatul de sutură mecanică, electrocauterul și chirurgia laser pot fi utile. Lobectomia și pneumonectomia nu sunt de obicei indicate.

Pacienții la care nu se poate interveni chirurgical, cum sunt cei cu multiple tumori care cresc încet, pot fi monitorizați, dar fără să primească tratament atât timp cât sunt asimptomatici. Dacă metastazele pulmonare progresează rapid, se poate lua în considerare chimioterapia, în special dacă există multiple metastaze viscerale cu alte localizări sau dacă pacientul este simptomatic. O pleurezie asociată cu cancerul pulmonar nu exclude rezecția; trebuie evaluat un cancer pleural. Dacă pacienții sunt simptomatici, ei pot fi tratați prin toracocenteză, toracostomie cu drenaj sau toracostomie cu pleurodesis chimic. Drenajul toracic închis și scleroza sunt frecvent necesare pentru controlul eficient al pleureziei simptomatice recurente. Talcul diluat în soluție salină normală este agentul de ales pentru pleurodesis-ul chimic. Talcul poate fi eliberat și prin toracoscopie video-asistată. Febra este un efect secundar frecvent, iar uneori apar durere toracică, dispnee și infiltrate pulmonare. Pleureziile sunt în general asociate cu un timp de supraviețuire redus.

Timpul de dublare al tumorii. Rata de creștere a tumorii poate fi exprimată prin timpul de dublare a volumului tumoral. Timpul de dublare al tumorii (TDT) constituie o măsură corectă și reproductibilă a agresivității biologice ce poate fi utilizată pentru a determina indicațiile rezecției chirurgicale. TDT reprezintă balanța dintre rata proliferativă intrinsecă a celulei tumorale și mecanismele de apărare imunitară ale pacientului.

Măsurarea TDT este utilă în special în tratamentul pacienților cu metastaze pulmonare, deoarece neoplasmele au tendința să se localizeze periferic și sunt ușor de identificat pe radiografiile toracice. Este foarte ușor să obținem radiografii toracice seriate corecte, care pot fi utilizate pentru a măsura evoluția diametrelor leziunii. Se face o medie a diametrelor cel mai mare și cel mai mic și apoi se trasează o curbă în funcție de timp pe o hârtie milimetrică. Panta liniei desenate între cele două puncte reprezintă rata creșterii tumorale. Distanța orizontală dintre oricare două puncte reprezintă TDT în zile.

TDT poate varia de la 8 la 600 de zile, dar majoritatea tumorilor se dublează în 20-100 de zile. Pacienții cu un TDT

scurt au leziuni metastatice agresive, care cresc rapid; cei cu un TDT lung pot avea leziuni neagresive, care vor răspunde la tratamentul chirurgical. TDT este un factor de prognostic important pentru selectarea candidaților în vederea terapiei chirurgicale. TDT poate fi utilizat și pentru monitorizarea efectelor agenților chimioterapeutici și compararea diferitelor regimuri terapeutice. Pacienții cu metastaze pulmonare pot fi împărțiți în trei grupuri de supraviețuire în funcție de TDT. Pacienții cu TDT mai mic de 20 de zile nu sunt recomandați pentru intervenția chirurgicală; este probabil ca ea să fie ineficace și nu va conduce la o supraviețuire pe termen lung. Pacienții cu un TDT între 20 și 40 de zile sunt apți pentru intervenția chirurgicală, în special dacă se observă o încetinire a TDT după chimioterapia preoperatorie; ratele lor de supraviețuire pe termen lung nu sunt mult îmbunătățite doar de terapia chirurgicală. Pacienții cu un TDT de 40 de zile sau mai mult pot avea o supraviețuire lungă după rezecția leziunii pulmonare. La pacienții cu sarcom cu un TDT de peste 40 de zile s-a demonstrat o paliație semnificativă după rezecția pulmonară și un interval liber de boală de cel puțin 5 ani; pacienții cu un TDT de mai puțin de 20 de zile nu beneficiază semnificativ de rezecția leziunilor metastatice.

Ficat, tract biliar și splină. Metastazele hepatice pot apărea la mulți pacienți cu boală metastatică, în special la cei cu cancere gastrointestinale și cancer mamar. Nu există teste sigure și corecte pentru detectarea precoce a metastazelor hepatice și nici simptome sau semne fizice comune. Pacientul poate acuza reducerea apetitului cu pierdere în greutate urmată în câteva săptămâni de apatie și slăbiciune generală. Pierderea apetitului poate precede cu o lună sau mai mult un ficat clinic palpabil. Dimpotrivă, pacientul poate avea un ficat ușor palpabil și să se simtă perfect. O dată cu progresia bolii hepatice pot apărea greață, vomă, icter, transpirații nocturne și febră.

Anamneza, examinarea fizică și testele biochimice serice hepatice cu markerii tumorali corespunzători constituie teste de screening cost-eficiente. Niveluri crescute de lactat dehidrogenază sau fosfatază alcalină în prezența unor niveluri serice normale sau ușor crescute de transaminază glutamic-oxalacetică sau bilirubină sugerează metastaze hepatice. Un nivel crescut de lactat dehidrogenază este un indicator util din punct de vedere clinic și relativ specific pentru melanomul metastatic.

Suspectarea metastazelor hepatice trebuie confirmată prin ecografie, CT în dinamică sau portografie CT. Scintigrafia și arteriografia hepatică sunt mai rar utilizate. Alegerea depinde de disponibilitate și cost, experiența interpretativă a radiologului și generația echipamentului utilizat, care este în special importantă pentru unitățile de CT și ecografie. CT abdominal este mai corect și mai sigur decât ecografia și scintigrafia hepatică pentru evaluarea maselor hepatice. PET sunt, de asemenea, din ce în ce mai utilizate în detectarea metastazelor. Metastazele hepatice nu sunt detectate prin teste radiologice până ce nu depășesc 1 cm în diametru.

Angiografia este utilizată doar când diagnosticul diferențial nu poate fi stabilit prin tehnici neinvazive, când informația obținută ar afecta decizia de tratament sau când este planificată rezecția hepatică. De obicei, biopsia nu este necesară pentru a confirma diagnosticul de metastaze hepatice. În puținele cazuri în care confirmarea biopsică este esențială pentru tratament, poate fi efectuată o biopsie cu ac percutanat cu ghidaj CT sau ecografic, prin laparoscopie sau în timpul laparotomiei.

Unii pacienți cu metastaze hepatice izolate ale unor cancere colorectale pot beneficia de rezecție chirurgicală. Pacienții cu o metastază solitară sau metastaze localizate într-un lob sunt frecvent tratați cu succes prin rezecție și aproximativ 25% vor supraviețui la 5 ani. Majoritatea metastazelor hepatice nu sunt supuse excizei chirurgicale. Chimioterapia sistemică sau arterială hepatică este cea mai frecventă intervenție pentru pacienții cu metastaze hepatice nerezecabile, iar ratele de răspuns variază. Criochirurgia poate oferi un tratament paliativ eficient pentru pacienții cu cancere hepatice primare sau metastatice nerezecabile; în anumite cazuri, a fost raportată o supraviețuire îndelungată cu potențial de vindecare. Alte tratamente includ embolizarea arterială hepatică, chemoembolizarea, radioterapia și injectarea de alcool.

Creier și măduva spinării. Multe cancere, în particular cancerul de sân, pulmonar și melanomul, metastazează în creier, o cauză frecventă de deces. Cefaleea și deficitele mentale sunt cele mai obișnuite simptome ale metastazelor cerebrale. Cefaleea determinată de metastazele cerebrale debutează caracteristic ca o durere matinală moderată. Pe măsură ce boala progresează și presiunea intracraniană va crește, cefaleea va persista mai mult de-a lungul zilei și va deveni mai severă. De obicei este generalizată, dar poate fi ușor mai accentuată în regiunea frontală sau occipitală și este uneori asociată cu modificări de vedere. Cel mai frecvent semn de metastază cerebrală este un deficit neurologic focal; convulsiile sunt comune. Prezența edemului papilar este un semn ajutător, dar absența lui nu este utilă pentru diagnostic.

Cele mai bune teste pentru diagnosticul metastazelor intracerebrale sunt RMN și CT cu substanță de contrast. RMN, o tehnică ce depinde de proprietățile paramagnetice intrinsece ale țesuturilor biologice, este în general testul preferat pentru a detecta și stadializa metastazele cerebrale și spinale. RMN poate detecta tumori care nu pot fi evidențiate prin CT. RMN are un avantaj particular pentru leziunile de la baza craniului și din fosa posterioară, deoarece este generat doar un semnal slab de la osul adiacent. RMN pare să aibă o sensibilitate tisulară mai mare decât CT, incluzând o mai bună capacitate de a distinge o hemoragie de o tumoră.

Acuratețea și sensibilitatea acestor teste fac ca în majoritatea cazurilor să nu fie necesare scintigrafia cerebrală sau electroencefalograma, în afara cazurilor în care există unele interpretări echivoce. Poate fi indicată o arteriogramă carotidiană pentru a exclude anomaliile vasculare. Puncția lombară și analiza lichidului cefalorahidian pentru a diagnostica o implicare meningeană este necesară (după o CT) pentru un pacient care are o paralizie de nerv cranian, o disfuncție vezicală sau semne și simptome neurologice fără localizare sau bilaterale.

Suportul principal al tratamentului inițial este reprezentat de corticosteroizi, dintre care cel mai eficace este dexametazona (până la 100 mg/zi). Aceasta reduce edemul peritumoral și temporar ajută la ameliorarea simptomelor la majoritatea pacienților. Doza de steroid trebuie diminuată progresiv după 2-4 săptămâni, în funcție de toleranță, iar terapia trebuie stopată după tratamentul definitiv, dacă simptomele pacientului nu s-au intensificat în timpul reduce-

rii steroidului. Deseori steroizii nu sunt utili pacienților cu deteriorare neurologică rapidă, deoarece această stare reflectă hemoragia intracerebrală din jurul metastazei. Chimioterapia nu este de obicei eficientă pentru metastazele cerebrale.

Excizia chirurgicală urmată de iradiere craniană este tratamentul de ales pentru o metastază solitară, accesibilă chirurgical. Excizia tumorii prin practicarea unei craniotomii este relativ sigură; ea ameliorează simptomele la majoritatea pacienților și previne apariția altor deficite neurologice la pacienții cu metastaze evidente. Tratamentul poate fi luat în considerare la pacienții care au metastaze cu alte localizări plus metastaze cerebrale simptomatice, deoarece intervalul de supraviețuire estimat poate depăși 3 luni, iar statusul neurologic de obicei se îmbunătățește.

Pacienții tratați prin chirurgie deschisă și radioterapie fracționată au un rezultat mai bun decât cei tratați doar cu radioterapie, însă mulți pacienți nu au metastaze cerebrale accesibile chirurgical. În aceste cazuri, radiochirurgia stereotaxică utilizând „cuțitul gamma" poate oferi cea mai bună șansă de prelungire a supraviețuirii.

OS. Metastazele osoase sunt frecvente la pacienții cu cancer mamar avansat sau cancer de prostată, dar rare la pacienții cu cancere gastrointestinale. Ele se localizează în măduva osoasă și sunt osteolitice. Durerea determinată de metastazele osoase este tipic nocturnă la început, devenind persistentă, progresivă și localizată, și poate ajunge foarte severă.

Metastazele osoase sunt frecvent diagnosticate la pacienții simptomatici, dar ocazional ele sunt observate incidental pe radiografii (de exemplu, metastaze costale pe o radiografie toracică de rutină) sau la o scintigrafie osoasă efectuată pentru un nivel crescut de fosfatază alcalină serică în absența metastazelor hepatice. În general pe radiografii apar ca osteolitice și produc o mică formațiune osoasă sau chiar nici una, dar unii pacienți cu cancer de prostată au metastaze osoase osteoblastice. Metastazele axiale reprezintă până la 80% din leziunile osoase și cel mai frecvent sunt localizate în coloana vertebrală și coaste. Când leziunile osoase reușesc să implice corpul vertebral, există adesea fracturi prin compresie care pot duce la simptome neurologice, cum ar fi dureri lombare radiculare, parestezie sau pareza picioarelor și retenție urinară. Doar în aproape 10% din cazuri leziunile litice apar în oasele de susținere, dar acestea pot conduce la fracturi patologice.

Scintigrafia osoasă este primul test pentru evaluarea metastazelor osoase suspectate. Sensibilitatea ei este raportată a fi cu 50-80% mai mare decât cea a radiografiei, dar anomaliile scintigrafice sunt nespecifice și trebuie să fie corelate cu investigațiile radiologice (raze x sau CT) și istoricul pacientului (fracturi, traumatisme, artrite etc.) pentru a face distincția între cauze benigne și maligne. Pentru a stabili diagnosticul, înainte de instituirea tratamentului poate fi necesară o biopsie osoasă.

Tratamentul metastazelor osoase depinde de gradul simptomatologiei, localizarea și magnitudinea leziunilor și de speranța de viață a pacientului. Scopurile terapiei sunt de a ameliora durerea și de a maximiza capacitatea de a merge. Pacienții fără simptome trebuie monitorizați pentru a evalua progresia leziunilor lor și nu trebuie să primească tratament major în afara cazului când devin simptomatici.

Metastazele simptomatice implică frecvent oasele ce nu susțin greutatea, în special coloana vertebrală și coastele. În aceste cazuri, iradierea leziunilor de obicei ameliorează simptomatologia. Câmpurile de iradiere nu trebuie restricționate la leziunile responsabile de simptome. Leziunile osoase simptomatice răspund doar ocazional la chimioterapia sistemică, dar metastazele osoase din cancerul mamar răspund bine uneori la terapia hormonală.

Metastazele simptomatice de la nivelul oaselor de susținere (de exemplu femurul) necesită considerații speciale. Dacă leziunea este mare și dacă există dovada distrugerii corticalei, stabilizarea profilactică și iradierea sunt utilizate uneori, când speranța de viață a pacientului este de cel puțin 2 luni. Stabilizarea include fixarea osoasă metalică pe cale chirurgicală (de exemplu cu tijă intramedulară), înlocuirea articulației, repararea cu metil metacrilat sau fixarea externă sau un ghips. Radioterapia este în general administrată postoperator. Ca alternativă, leziunea poate fi tratată doar prin iradiere, dar pacientul trebuie atent monitorizat pentru semne de fracturi patologice. Fractura patologică a unui os de susținere trebuie să fie stabilizată, cu excepția cazurilor când riscul chirurgical este mare sau speranța de viață a pacientului este mică, maximalizând calitatea vieții pacientului și reducând costurile de spitalizare sau de tratament în ambulator. Pacienții cu fracturi vertebrale care au compresie pe măduva spinării necesită tratament prompt pentru a evita paralizia. Tratamentul poate necesita laminectomie decompresivă și iradiere postoperatorie, sau doar iradiere, în funcție de extinderea bolii și starea medicală generală a pacientului.

Tegument, țesut subcutanat și ganglioni limfatici la distanță. Acestea sunt cele mai frecvente locuri de metastazare la distanță și adesea primul semn de diseminare hematogenă. Metastazele din piele și țesut subcutanat au în general 0,5-2,0 cm diametru și sunt rapid detectabile prin examinarea fizică. Metastazele ganglionare limfatice la distanță pot apărea în orice regiune. Majoritatea metastazelor ganglionare superficiale sunt ușor de diagnosticat prin examenul fizic. Metastazele intratoracice sunt de obicei depistate pe radiografia toracică, cu CT sau tomografii utilizate ca teste de confirmare, iar metastazele ganglionare abdominale sunt în general detectate prin CT sau ecografie. Aceste leziuni sunt tratate, în special când sunt simptomatice și izolate, prin excizie chirurgicală (dacă sunt localizate superficial) sau radioterapie. Alte tratamente includ imunoterapia intralezională cu BCG, chimioterapia regională (perfuzia izolată a extremităților) sau sistemică sau hormonoterapia, în special când există leziuni multiple sau metastaze viscerale simultane.

Tractul gastrointestinal. Unele cancere, în special melanoamele, pot metastaza în tractul gastrointestinal, în mod frecvent cu localizare multiplă. Implicarea gastrointestinală precoce cauzează de obicei simptome persistente dar nespecifice, cum sunt disconfortul epigastric, greața, anorexia sau pierderea în greutate. Majoritatea manifestărilor clinice comune sunt rezultatul sângerării cronice (anemie, anorexie și pierdere în greutate), al obstrucției intestinului subțire (durere abdominală, greață și vomă) și al sângerării acute (hematemeză sau melenă). De exemplu, un pacient cu melanom metastatic la nivelul tractului gastrointestinal se prezintă tipic cu un complex de simptome gastrointestinale, testul de sângerare ocultă în scaun pozitiv și anemie.

Metastazele gastrointestinale sunt dificil de depistat prin investigații radiologice, a căror utilizare de rutină nu este indicată pentru screening. Imediat după examinarea clinică trebuie efectuat un test de sângerare ocultă în scaun. Deși cu o specificitate limitată, un rezultat pozitiv constituie o indi-

cație pentru mai multe investigații, utilizând tranzitul baritat, colonoscopia, esofagogastroduodenoscopia (EGD) sau CT abdominal și pelvin. Noile investigații, cum sunt PET și scanarea cu anticorpi monoclonali radiomarcați, pot fi utile în identificarea localizării generale a metastazelor. Anemia persistentă fără identificarea unei leziuni poate necesita investigații suplimentare, cum ar fi enterocliza intestinului subțire, scintigrafia sau angiografia, cu o posibilă embolizare pentru a controla o sângerare persistentă dintr-o leziune inoperabilă.

Transfuzia sangvină repetată poate fi indicată pentru anemia persistentă la pacienții care au metastaze viscerale nerezecabile sau pentru cei la care o cercetare minuțioasă nu a reușit să identifice o sursă de sângerare. Chimioterapia poate fi luată în considerare la pacienții cu multiple leziuni gastrointestinale, însă excizia chirurgicală trebuie evaluată pentru metastazele gastrointestinale izolate, dacă starea pacientului este bună. Chirurgia este recomandată pentru majoritatea pacienților care au complicații acute ca obstrucția, sângerarea masivă sau perforația, deoarece alternativa este de a lăsa pacientul să moară. Decizia finală depinde de starea generală clinică a pacientului, dar simptomele pot fi ameliorate cu succes în majoritatea cazurilor și supraviețuirea după excizia chirurgicală este în medie de 4 până la 8 luni.

TRATAMENTUL PSIHOLOGIC ȘI REABILITAREA

Medicul poate ușura teama față de boală a pacientului suferind de cancer printr-o comunicare liberă și deschisă. Suportul psihologic și educația sunt necesare pentru pacient pentru a trata orice deficiență care poate rezulta din terapie. Exemplele includ instruirea pentru a îngriji un anus iliac după chirurgia curativă a unui cancer colonic și rectal, și adresarea către grupuri nespecializate afiliate American Cancer Society pentru a sfătui pacientul anxios cu o imagine corporală alterată ca urmare a unei mastectomii.

Este imposibil de a prezice evoluția exactă a oricărei tumori maligne. Pacienții cu un prognostic prost sunt ocazional vindecați printr-o terapie agresivă, iar regresiile spontane sunt uneori observate la pacienții cu metastaze. Din contră, unii pacienți cu boală aparent localizată pot muri din cauza unui cancer diseminat în câteva luni. Nesiguranța viitorului este una dintre cele mai dificile modificări pe care pacienții suferind de cancer și familiile lor le înfruntă. Este încurajator să accentuăm că șansa de vindecare crește la fiecare lună după succesul tratamentului pentru neoplasmul primar, în special în cazul unor tumori cum este carcinomul cu celule scuamoase al plămânului sau faringelui. Celelalte neoplasme care cresc mai încet, cum sunt cancerul de sân și melanomul, pot reapărea după un interval liber de boală de 10-20 de ani, deși ratele de recurență scad cu timpul. Recunoașterea faptului că un cancer este o boală cronică reprezintă un aspect important al conduitei terapeutice. Urmărirea consecventă, pe termen lung, oferă ocazii pentru liniștire și de obicei poate garanta detectarea recurenței într-un stadiu precoce.

Unii pacienți se gândesc la ce este mai rău, dar nu vor să audă adevărul de la medicul lor. Totuși, o minciună nu este niciodată potrivită, chiar dacă este cerută de familie. Neadevărurile creează frecvent bariere între pacienți și familiile lor, ce pot duce la izolarea psihologică a pacienților, care sunt incapabili să-și discute temerile și anxietățile cu cei de care au cea mai mare nevoie. Adevărul blând și optimist este în general cea mai bună abordare, chiar și atunci când tratamentul cancerului primar a eșuat și pacientul este catalogat ca incurabil. Sprijinul real și constant este realmente mai important pentru pacient și familie în acest stadiu de boală decât într-unul precoce. Există tot mai multe dovezi că pacienții tolerează perspectiva morții mult mai bine atunci când sunt susținuți de preocuparea continuă a medicului și de sprijinul său activ.

Unii pacienți incurabili sunt incapabili să accepte realitatea situației. În acest caz, este esențial ca un membru responsabil al familiei să fie informat. Durata de viață a pacientului incurabil este atât de incertă încât predicțiile trebuie evitate. În cazul în care, așa cum se întâmplă frecvent, rudele insistă asupra unei estimări, un prognostic combinat minim-maxim, cum ar fi de la 6 luni la 2 ani, va ajuta familia să accepte această nesiguranță.

Scopul de bază în îngrijirea unui pacient suferind de cancer avansat este de a prelungi viața utilă, dar nu suferința inutilă. Pacientului trebuie să-i fie permis să moară cu demnitate atunci când tratamentul activ nu mai poate fi benefic.

CHIRURGIA ÎN VIITOR

Tot mai multe date sugerează că operația chirurgicală ar trebui să fie mai degrabă ultima decât prima intervenție terapeutică. Chirurgia efectuată după chimioterapie și radioterapie poate îndepărta celulele canceroase care sunt rezistente la aceste tratamente. Chimioterapia și radioterapia înainte de chirurgie pot să micșoreze masa tumorală pentru a fi excizată și cresc posibilitatea unei conservări de organ. Există rezultate promițătoare din trialuri preliminare utilizând aceste concepte în sarcoamele osoase și de țesuturi moi, cancerul mamar avansat local și alte neoplasme.

Chirurgia poate fi considerată o formă de imunoterapie. Orice manevră terapeutică ce reduce masa tumorală poate inversa imunosupresia asociată tumorii, modificând balanța imunitară în favoarea pacientului. Imunosupresia asociată tumorii este cauzată de antigenele eliberate în sânge dintr-un neoplasm în creștere și de factorii umorali produși de neoplasm sau ca răspuns la acesta. Chirurgia cancerului îndepărtează efectiv masa celulară canceroasă care produce imunodepresia și permite refacerea răspunsului imun al pacientului. O dată ce masa tumorală a fost îndepărtată, sistemul imun al pacientului poate face față oricărei micrometastaze silențioase clinic. Rezecția chirurgicală a unei tumori aparent localizate poate afecta favorabil relația organism-tumoră și poate chiar să vindece pacientul cu metastaze la distanță infraclinice. Prin reducerea numărului de celule tumorale crește și potențialul curativ al tratamentelor sistemice.

Descoperirea precoce

În multe neoplasme, prognosticul depinde de statusul regiunilor ganglionilor limfatici care drenează tumora primară. Extensia și momentul disecției ganglionare limfatice este controversat. Limfadenectomia santinelă, o tehnică promițătoare pentru detectarea precoce a metastazelor ganglionare, se află în curs de investigare în trialuri multicentrice. Detectarea ganglionului santinelă (adică primul ganglion limfatic ce drenează o tumoră primară) a fost introdusă pentru melanom și începe să fie aplicată în carcinomul mamar și alte neoplasme. Inițial, tehnica se baza pe injectarea de colorant albastru de metil la nivelul tumorii și depistarea

vizuală a acestuia de-a lungul limfaticelor către stația ganglionară. Marcarea ganglionului santinelă este facilitată acum prin adăugarea unui izotop radioactiv la colorant și monitorizarea traseului lui printr-o gamma probă manipulabilă.

Chirurgia radioimunoghidată (RIGS) utilizând anticorpi monoclonali de la șoareci (MAb) îi permite chirurgului să localizeze intraoperator leziunile maligne și boala diseminată nedetectate anterior. Este eficientă în special în localizarea carcinoamelor primare și secundare colorectal, gastric și ovarian. Pentru RIGS, MAb este conjugat cu ^{125}I, care are un timp de înjumătățire de aproximativ 60 de zile. MAb radiomarcat este administrat intravenos cu aproximativ 2 săptămâni înainte de intervenția chirurgicală. Pentru a evita captarea radioactivă de către glanda tiroidă, este administrată o soluție suprasaturată de iodură de potasiu cu 2 zile înainte de MAb care se continuă timp de 3 săptămâni. În timpul intervenției chirurgicale, chirurgul manipulează un dispozitiv gamma-detector, care constă într-un cristal de detecție, un preamplificator și un procesor de semnal cu afișare digitală. Acest dispozitiv produce semnale audibile și numerice așa cum se întâlnesc în celulele tumorale radiomarcate. El îi permite chirurgului să definească marginile tumorale, să cerceteze leziunile maligne care au scăpat detecției anterioare prin CT sau radiografiei toracice, și să examineze în întregime acele locuri care pot conține celule tumorale.

Bibliografie

Epidemiologie

Doll R, Peto R: *The Causes of Cancer*. New York, Oxford University Press, 1986.

Knudson AG Jr: Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 68:820, 1971.

MacMahon B, Trichopoulos D: *Epidemiology: Principles and Methods*, a 2-a ed., Boston, Little, Brown, 1996.

Parker SL, Tong, et al: Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 47:5, 1997.

Mecanisme de transformare malignă

Aaltonen, LA, Peltomaki P, et al: Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 260:812, 1993.

Adams PD, Kaelin WG: Transcriptional control by E2F. *Semin Cancer Biol* 6:99, 1995.

Anderson RE: The delayed consequences of exposure to ionizing radiation: Pathology studies at the Atomic Bomb Casualty Commission, Hiroshima and Nagasaki, 1945-1970. *Hum Pathol* 61:1942, 1971.

Ausprunk DH, Folkman J: Migration and proliferation of endothelial cells in preformed and newly formed blood vessels during tumor angiogenesis. *Microvasc Res* 14:53, 1977.

Aznavoorian S, Murphy AN, et al: Molecular aspects of tumor cell invasion and metastasis. *Cancer* 71:1368, 1993.

Aznavoorian S, Stracke ML, et al: Signal transduction for chemotaxis and haptotaxis by matrix molecules in tumor cells. *J Cell Biol* 110:1427, 1990.

Banda MJ, Knighton DR, et al: Isolation of a nonmitogenic angiogenesis factor from wound fluid. *Proc Natl Acad Sci USA* 79:7773, 1982.

Beatson GT: On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: Suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Lancet* 2:104, 2:162, 1896.

Biggs J, Hersperger E, et al: A Drosophila gene that is homologous to a mammalian gene associated with tumor metastasis codes for a nucleoside diphosphate kinase. *Cell* 63:933, 1990.

Bittner JJ: Some possible effects of nursing on the mammary gland tumour incidence in mice. *Science* 84:162, 1936.

Boise LH, Gonzales Garcia M, et al: bcl-x, a bcl-2 related gene that functions as a dominant regulator of apoptotic cell death. *Cell* 74:597, 1993.

Bonfiglio TA, Stoler MH: Human papillomavirus and cancer of the uterine cervix. *Hum Pathol* 19:621, 1988.

Brown PD, Levy AT, et al: Independent expression and cellular processing of Mr 72,000 type IV collagenase and interstitial collagenase in human tumorigenic cell lines. *Cancer Res* 50:6184, 1990.

Cannon-Albright LA, Goldgar DE, et al: Assignment of a locus for familial melanoma, MLM, to chromosome 9p13-p22. *Science* 258:1080, 1992.

Cesarman E, Chang Y, et al: Kaposi's sarcoma-associated herpesviruslike DNA sequences in AIDS-related body cavity-based lymphomas. *N Engl J Med* 332:1186, 1995.

Ciardiello F, Kim N, et al: Differential expression of epidermal growth factor-related proteins in human colorectal tumors. *Proc Natl Acad Sci Usa* 88:7792, 1991.

De Lellis RA: Multiple endocrine neoplasia syndromes revisited. *Lab Invest* 72:494,1995.

Denissenko MF, Pao A, et al: Preferential formation of benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in p53. *Science* 274:430, 1996.

Doll R, Hill A: Smoking and carcinoma of the lung: Preliminary report. *Br Med J* 2:739, 1950.

Dorudi S, Hart IR: Mechanisms underlying invasion and metastasis. *Curr Opin Oncol* 5:130, 1993.

Durst M, Kleinheinz A, et al: The physical state of human papillomavirus type 16 DNA in benign and malignant genital tumors. *J Gen Virol* 66:1515, 1985.

Easton DF: Cancer risks in A-T heterozygotes. *Int J Radiat Biol* 66:S177, 1994.

Fidler IJ, Hart IR: Biological diversity in metastatic neoplasms: Origins and implications. *Science* 217:998, 1982.

Folkman J, Klagsburn M: Angiogenic factors. *Science* 235:442, 1987.

Folkman J, Shing Y: Angiogenesis. *J Biol Chem* 267:10931, 1992.

Folkman J, Watson K, et al: Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *Nature* 339:58, 1989.

Ford D, Easton DF, et al: Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet* 343:692, 1994.

Foulds L: The natural history of cancer. *J Chron Dis* 8:2, 1958.

Friend S: p53: A glimpse at the puppet behind the shadow play. *Science* 265:334, 1994.

Frost P, Chernajovsky Y: Transformation injury and the unicellular phenotype of malignant cells. *Cancer Metastasis Rev* 9:93, 1990.

Goustin AS, Leof EB: Growth factors and cancer. *Cancer Res* 46:1015, 1986.

Gruis NA, Weaver-Feldhaus J, et al: Genetic evidence in melanoma and bladder cancers that p16 and p53 function in separate pathways of tumor suppression. *Am J Pathol* 146:1199, 1995.

Gusterson BA, Gelber RD, et al: Pronostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. *J Clin Oncol* 10:1034, 1992.

Han J, Sabbatini P, et al: The E1B 19K protein blocks apoptosis by interacting with and inhibiting the p53-inducible and death-promoting Bax protein. *Genes Dev* 10:461, 1996.

Hansson J: Inherited defects in DNA repair and susceptibility to DNA-damaging agents. *Toxicol Lett* 64:141, 1992.

Harrington EA, Bennett MR, Evan GI: c-Myc-induced apoptosis in fibroblasts is inhibited by specific cytokines. *EMBO J* 13:3286, 1994.

Haynes HA, Mead KW, Goldwyn RM: Historical background of skin cancer, în DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (editori): *Cancer: Principles and Practice of Oncology,* a 2-a ed., Philadelphia, JB Lippincott, 1985, pp 1343-1344.

Hermeking H, Eick D: Mediation of c-Myc-induced apoptosis by p53. *Science* 265:2091, 1994.

Hilger C, Velhagen H, et al: Diversity of hepatitis B virus X gene-related transcripts in hepatocellular carcinoma, a novel polyadenylation site on viral DNA. *J Virol* 65:4284, 1991.

Hoff SD, Matsushita Y, et al: Increased expression of sialyl-dimeric Le^x antigen in liver metastases of human colorectal carcinoma. *Cancer Res* 49:6883, 1989.

Horak ER, Leek R, et al: Angiogenesis, assessed by platelet/endothelial cell adhesion molecule antibodies, as indicator of node metastases and survival in breast cancer. *Lancet* 340:1120, 1992.

Humphries MJ, Olden K, Yamada KM: A synthetic peptide from fibronectin inhibits experimental metastasis of murine melanoma cells. *Science* 233:467, 1986.

Ingber D, Fujita T, et al: Synthetic analogues of fumagillin that inhibit angiogenesis and suppress tumour growth. *Nature* 348:555, 1990.

Ito M, Yasui W, et al: Growth inhibition of transforming growth factor beta on human gastric carcinoma cells: Receptor and postreceptor signaling. *Cancer Res* 52:295, 1992.

Jen J, Powell SM, et al: Molecular determinants of dysplasia in colorectal lesions. *Cancer Res* 54:5523, 1994.

Kamb A: Cell-cycle regulators and cancer. *Trends Genet* 11:136, 1995.

Kamb A, Shattuck-Eidens D, et al: Analysis of the p16 gene, CDKN2, as a candidate for the chromosome 9p melanoma susceptibility locus (MLM). *Nat Genet* 8:23, 1994.

Kandel J, Bossy-Wetzel E, et al: Neovascularization is associated with a switch to the export of bFGF in the multistep development of fibrosarcoma. *Cell* 66:1095, 1991.

Kane SE, Gottesman M: The role of cathepsin L in malignant transformation. *Semin Cancer Biol* 1:127, 1990.

Kerbel RS: Growth dominance of the metastatic cancer cell: Cellular and molecular aspects. *Adv Cancer Res* 55:87, 1990.

Kinzler KW, Nilbert MC, et al: Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science* 253:661, 1991.

Knudson AG Jr: Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 68:820, 1971.

Kohl NE, Conner MW, et al: Development of inhibitors of protein farnesylation as potential chemotherapeutic agents. *J Cell Biochem* S22:145, 1995.

Larsson C, Skogseid B, et al: Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature* 332:85, 1988.

Leone A, Flatow U, et al: Reduced tumor incidence, metastatic potential, and cytokine responsiveness of nm23-transfected melanoma cells.*Cell* 65:25, 1991.

Leppert M, Dobbs M, et al: The gene for familial polyposis coli maps to the long arm of chromosome 5. *Science* 238:1411, 1987.

Levy MZ, Allsopp RC, et al: Telomere end-replication problem and cell aging. *J Mol Biol* 225:951, 1992.

Lindblom A, Tannergard P, et al: Genetic mapping of a second locus predisposing to hereditary non-polyposis colon cancer. *Nat Genet* 5:279, 1993.

Liotta LA, Mandler R, et al: Tumor cell autocrine motility factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 83:3302, 1986.

Liotta LA, Rao CN, Barsky SH: Tumor invasion and the extracellular matrix. *Lab Invest* 49:636, 1983.

Liotta LA, Steeg PS, et al: Cancer metastasis and angiogenesis: An imbalance of positive and negative regulation. *Cell* 64:327, 1991.

Liotta LA, Tryggvason K, et al: Metastatic potential correlates with enzymatic degradation of basement membrane collagen. *Nature* 284:67, 1980.

Liu B, Parsons R, et al: Analysis of mismatch repair genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *Nature Med* 2:169, 1996.

Lynch HT, Krush AJ: Cancer Family "G" revisited, 1895-1970. *Cancer* 27:1505, 1971.

Lynch HT, Shaw MW, et al: Hereditary factors in cancer: Study of two large Midwestern kindreds.*Arch Int Med* 117:206, 1966.

Majewski S, Jablonska S: Epidermodysplezia verruciformis as a model of human papillomavirus-induced genetic cancer of the skin. *Arch Dermatol* 131:1312, 1995.

Malkin D, Li FP, et al: Germline p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 250:1233, 1990.

Markowitz S, Wang J, et al: Inactivation of the type II TGF-receptor in colon cancer cells with microsatellite instability. *Science* 268:1336, 1995.

Marx J: Learning how to suppress cancer. *Science* 261:1385, 1993.

Matutes E, Catovsky D: Mature T cell leukemias and leukemia/limphoma syndromes: Review of our experience of 175 cases. *Leuk Lymphoma* 4:81, 1991.

Moller P, Hammerling G: The role of surface HLA-A,B,C molecules in tumour immunity. *Cancer Surv* 13:101, 1992.

Moore PS, Chang Y: Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and without HIV. *N Engl J Med* 332:1181, 1995.

Munemitsu S, Albert I, et al: Regulation of intracellular b-catenin levels by the adenomatous polyposis coli (APC) tumor-suppressor protein. *Proc Natl Acad Sci* 92:3046, 1995.

Newman B, Austin MA, et al: Inheritance of human breast cancer: Evidence for autosomal dominant transmission in high-risk families. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:3044,1988.

Nobori T, Miura K, et al: Deletions of the cyclin-dependent kinase-4 inhibitor gene in multiple human cancers. *Nature* 368:753, 1994.

Olson JS: *The History of Cancer: An Annotated Bibliography.* Greenwood Press, NY, 1989, pp 23-24.

Ossowski L, Reich E: Antibodies to plasminogen activator inhibit human tumor metastasis. *Cell* 35:611, 1983.

Pachnis V, Mankoo B, Costantini F: Expression of the c-ret protooncogene during mouse embryogenesis. *Development* 119:1005, 1993.

Painter RB: Radioresistant DNA syntesis: An intrinsic feature of ataxia telangiectasia. *Mutat Res* 84:183, 1981.

Palefsky J: Human papillomavirus-associated malignancies in HIV-positive men and women. *Curr Opin Oncol* 7:437, 1995.

Parshad R, Sanford KK, Jones GM: Chromosomal radiosensitivity during the G2 cell-cycle period of skin fibroblasts from individuals with familial cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 82:5400, 1985.

Peltomaki P, Aaltonen LA, et al: Genetic mapping of a locus predisposing to human colorectal cancer. *Science* 260:810, 1993.

Polverini PJ, Liebovich JS: Induction of neovascularization in vivo and endothelial proliferation in vitro by tumor-associated macrophages. *Lab Invest* 51:635, 1984.

Prasad CJ: Pathobiology of human papillomavirus. *Clin Lab Med* 15:685, 1995.

Purtilo DT, Grierson HL: Methods of detection of new families with X-linked lymphoproliferative disease. *Cancer Genet Cytogenet* 51:143, 1991.

Rastinejad F, Polverini PJ, Bouck NP: Regulation of the activity of a new inhibitor of angiogenesis by a cancer suppressor gene. *Cell* 56:345, 1989.

Rous P: A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumour cells. *J Exp Med* 13:397, 1911.

Rouslahti E, Pierschbacher MD: New perspectives in cell adhesion: RGD and integrins. *Science* 238:491, 1987.

Saiki I, Murata J, et al: The inhibition of murine lung metastasis by synthetic polypeptides [poly(arg-gly-asp) and poly(tyr-ile-gly-ser-arg)] with a core sequence of adhesion molecules. *Br J Cancer* 59:194, 1989.

Savitsky K, Bar-Shira A, et al: A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 268:1749, 1995.

Sharpe WD: The New Jersey Radium Dial Painters: A classic in occupational carcinogenesis. *Bull Hist Med* 52:560, 1979.

Shay JW, Wright WE: Telomerase activity in human cancer. *Curr Opin Oncol* 8:66, 1996.

Sherr CJ: Mammalian G1 cyclins. *Cell* 73:1059, 1993.

Shpitz B, Hay K, et al: Natural history of aberrant crypt foci. *Dis Colon Rectum* 39:763, 1996.

Singletary KW, Parker HM, Milner JA: Identification and in vivo formation of 32p-postlabeled rat mammary DMBA-DNA adducts. *Carcinogenesis* 11:1959, 1990.

Smith CA, Farrah T, Goodwin RG: The TNF receptor superfamily of cellular and viral proteins: Activation, costimulation, and death. *Cell* 76:959, 1994.

Smith KJ, Johnson KA, et al: The APC gene product in normal and tumor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:2846, 1993.

Sporn MD, Roberts AB: Peptide growth factor and inflammation, tissue repair, and cancer. *J Clin Invest* 78:329, 1986.

Steeg PS, Bevilacqua G, et al: Evidence for a novel gene associated with low tumor metastatic potential. *J Natl Cancer Inst* 80:200, 1988.

Stracke ML, Krutzsch HC, et al: Identification, purification, and partial sequence analysis of autotaxin, a novel motility-stimulating protein. *J Biol Chem* 277:2524, 1992.

Swift M, Morrell D, et al: Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia telangiectasia. *N Engl J Med* 325:1831, 1991.

Szabo CI, King M-C: Inherited breast and ovarian cancer. *Hum Mol Genet* 4:1811, 1995.

Tanabe KK, Ellis LM: Expression of CD44R1 adhesion molecule in colon carcinomas and metastases. *Lancet* 341:725, 1993.

Taraboletti G, Roberts D, et al: Platelet thrombospondin modulates endothelial cell adhesion, motility, and growth: A potential angiogenesis regulatory factor. *J Cell Biol* 111:765, 1990.

Thomas JA, Crawford DH, Burke M: Clinicopathologic implications of Epstein-Barr virus related B cell lymphoma in immunocompromised patients. *J Clin Pathol* 48:287, 1995.

Thornberry NA, Bull HG, et al: A novel heterodimeric cysteine protease is required for interleukin-1b processing in monocytes. *Nature* 356:768, 1992.

Tsujimoto Y, Cossman J, et al: Involvement of the bcl-2 gene in human follicular lymphoma. *Science* 228:1440, 1985.

Vasen HFA, Mecklin JP, et al: The International Collaborative Group on HNPCC. *Lancet* 345:1183, 1995.

Vaux DL, Cory S, Adams JM: Bcl-2 gene promotes hematopoietic cell survival and cooperates with c-myc to immortalize pre-B cells. *Nature* 335:440, 1988.

Vleminckx K, Vakaet L Jr, et al: Genetic manipulation of E-cadherin expression by epithelial tumor cells reveals an invasion suppression role. *Cell* 66:107, 1991.

Vogelstein B, Fearon ER, et al: Genetic alterations during colorectal tumor development. *N Engl J Med* 319:525, 1988.

Vogelstein B, Fearon ER, et al: Allelotype of colorectal carcinomas. *Science* 244:207, 1989.

Vousden KH: Regulation of the cell cycle by viral oncoproteins. *Semin Cancer Biol* 6:109, 1995.

Warthin AS: Heredity with reference to carcinoma. *Arch Int Med* 12:546, 1913.

Weidner KM, Behrens J, et al: Scatter factor: Molecular characteristics and effect on the invasiveness of epithelial cells. *J Cell Biol* 111:2097, 1990.

Weidner N, Folkman J, et al: Tumor angiogenesis: A new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 86:635, 1992.

Wilhelm SM, Collier IE, et al: Human skin fibroblast stromelysin: Structure, glycosylation, substrate specificity, and differential expression in normal and tumorigenic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:6725, 1987.

Wood S Jr: Pathogenesis of metastasis formation observed in vivo in the rabbit ear chamber. *Arch Pathol* 66:550, 1958.

Woodruff MFA: Tumour clonality and its biologic significance. *Adv Cancer Res* 50:197, 1988.

Wyllie AH, Kerr JF, Currie AR: Cell death: The significance of apoptosis. *Int Rev Cytol* 68:251, 1980.

Zhu DZ, Cheng CF, Pauli BU: Mediation of lung metastasis of murine melanomas by a lung-specific endothelial cell adhesion molecule.. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:9568, 1991.

zur Hausen H: Viruses in human cancers. *Science* 254:1167, 1991.

Generalități

Balch CM, Houghton A, et al (editori): *Cutaneous Melanoma,* a 2-a ed., Philadelphia, JB Lippincott, 1992.

Bitran JD, Golumb HM, et al (editori): *Lung Cancer: A Comprehensive Treatise.* Orlando, FL, Grune & Stratton, 1988.

Bland KI: *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases.* Philadelphia, WB Saunders, 1991.

DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (editori): *Cancer: Principles and Practice of Oncology,* a 5-a ed., Philadelphia, JB Lippincott, 1997.

DiSaia PJ, Creasman WT (editori): *Clinical Gynecologic Oncology,* a 4-a ed., St. Louis, CV Mosby, 1992.

Economou SG, Witt TR, et al (editori): *Adjuncts to Cancer Surgery.* Philadelphia, Lea & Febiger, 1991.

Eilber FR, Nizze A, Morton DL: Sequential evaluation of general immune competence in cancer patients: Correlation with clinical course. *Cancer* 35:660, 1975.

Frykberg ER, Bland KI, Copeland EM: The detection and treatment of early breast cancer. *Adv Surg* 23: 119, 1990.

Haskell CM (editor): *Cancer Treatment,* a 4-a ed., Philadelphia, WB Saunders, 1995.

Hays DM (editor): *Pediatric Surgical Oncology: The Principles and Practices of the Pediatric Surgical Specialities.* Orlando, FL, Grune & Stratton, 1986.

Hellmann K, Carter SK (editori): *Fundamentals of Cancer Chemotherapy.* New York, McGraw-Hill, 1987.

Holland JF, Bast RC, et al (editori): *Cancer Medicine,* a 4-a ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1997.

Larson DL, Ballantyne AJ, Guillamondegui OM (editori): *Cancer in the Neck: Evaluation and Treatment.* New York, Macmillan, 1986.

McKenna RJ, Murphy GP (editori): *Fundamentals of Surgical Oncology.* New York, Macmillan, 1986.

Moosa AR, Schimpff SC, Robson MC (editori): *Comprehensive Textbook of Oncology,* a 2-a ed., vol. 1. Baltimore, Williams & Wilkins, 1991.

Morton DL, Eilber FR (editori): *The Soft Tissue Sarcomas.* Orlando, FL, Grune & Stratton, 1987.

Ollila DW, Essner R, et al: Surgical resection for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Arch Surg* 131:975, 1996.

Pitot HC (editor): *Fundamentals of Oncology,* a 3-a ed., New York, Marcel Dekker, 1986.

Rosenberg SA: Gene therapy of cancer. *Important Adv Oncol,* p 17, 1992.

Roth JA, Ruckdeschel JC, Weisenburger TH (editori): *Thoracic Oncology,* Philadelphia, WB Saunders, 1989.

Sclafani LM, Brennan MF: Nutritional support in the cancer patient, în Fischer JE (editor): *Total Parenteral Nutrition,* a 2-a ed., Boston, Little, Brown, 1991, p 323.

Shiu MH, Brennan MR (editori): *Surgical Management of Soft Tissue Sarcoma.* Philadelphia, Lea & Febiger, 1989.

Staren ED, Szeluga DJ, Doolas A: Hyperalimentation of the cancer patient, în Economou SG, Witt TR, Deziel DJ, Saclarides TJ, Staren ED, Bines SD (editori): *Adjuncts to Cancer Surgery.* Philadelphia, Lea & Febiger, 1991, p. 631.

Storm FK (editor): *Hyperthermia in Cancer Therapy.* Chicago, Year Book Medical Publishers, 1985.

Yeatman TM, Weber RS, Balch CM: The contemporary management of skin cancers, în Copeland EM, Howard RJ, et al (editori): *Current Practice of Surgery,* New York, Churchill Livingstone, 1993.

Chirurgia cancerului

Ames F, Balch CM: Management of local and regional recurrence after mastectomy or breast-conserving treatment, în Cady B, Bland KL (editori): *The Surgical Clinics of North America.* Philadelphia, WB Saunders, 1990, p 1115.

Ames FC, Balch CM, McCarthy WH: Axillary lymph node dissection, in Balch CM, Houghton AN, Milton GW, Sober A, Soon S-J (editori): *Cutaneous Melanoma,* a 2-a ed., Philadelphia, JB Lippincott, 1992, p 384.

Attiyeh FF, Stearns MW: Second-look laparotomy based on CEA elevations in colorectal cancer. *Cancer* 47:2119, 1981.

Austgen TR, Souba WW, Bland KI: Reoperation for colorectal carcinoma. *Surg Clin North Am* 71:175, 1991.

Balch CM: Surgical oncology in the 21st Century. *Arch Surg* 127:1272, 1992.

Battifora H: Recent progress in the immunohistochemistry of solid tumors. *Semin Diagn Pathol* 1:251, 1984.

Brennan MF: Surgical management of peripancreatic cancer, în Karakousis CP, Copeland EM III, Bland KI (editori): *Atlas of Surgical Oncology.* Philadelphia, WB Saunders, 1995.

Burrows L, Tartter P: Effect of blood transfusion on colonic malignancy recurrence rate. *Lancet* 2:662, 1982.

Butler J, Attiyeh FF, Daly JM: Hepatic resection for metastases of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 162:109, 1986.

Cameron JL, Gayler BW, Zuidema GD: The use of Silastic transhepatic stents in benign and malignant biliary strictures. *Ann Surg* 188:552, 1978.

DeLellis RA, Dayal Y: The role of immunohistochemistry in the diagnosis of poorly differentiated malignant neoplasms. *Semin Oncol* 14:173, 1987.

DeMeester TR, Albertucci M: Surgical therapy, în Bitran JD, Golumb HM, Little AG, Weichselbaum RR (editori): *Lung Cancer: A Comprehensive Treatise.* Orlando, FL, Grune & Stratton, 1988, p 135.

Detsky AS, Abrams HB, et al: Predicting cardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery. *J Gen Intern Med* 1:211, 1986.

Devereux DF, Thibault L, et al: The quantitative and qualitative impairment of wound healing by adriamycin. *Cancer* 43:932, 1979.

Doerr RJ, Abdel-Nabi H, Krag D, et al: Radiolabeled antibody imaging in the management of colorectal cancer: Results of a multicenter clinical study. *Ann Surg* 214:118, 1991.

Douglass HO, Moertel CG, et al: Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med* 315:1294, 1986.

Edwards MJ, Balch CM: Surgical aspects of lymphoma, în Tompkins RK, Balch CM, Cameron JL, et al (editori): *Advances in Surgery.* Chicago, Year Book Medical Publishers, 1989, vol. 22, p. 225.

Fisher B, Redmond C, et al: Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 320:825, 1989.

Giuliano AE, Kirgan DM, et al: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 220:391, 1994.

Gucalp R: Management of the febrile neutropenic patient with cancer. *Oncology* 5:137, 1991.

Haagensen CD, Feind CR, et al: *The Lymphatics in Cancer.* Philadelphia, WB Saunders, 1972.

Herrera M, Chu TM, Holyoke ED: Carcinoembryonic antigens (CEA) as a prognostic and monitoring test in clinically complete resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg* 183:5, 1986.

Hodgkin JE: Preoperative assessment of respiratory function. *Respir Care* 29:496, 1984.

Holmes EC: Adjuvant treatment in resected lung cancer. *Semin Surg Oncol* 6:255, 1990.

Hooten TM, Haley RW, et al: The joint associations of multiple risk factors with the occurrence of nosocomial infection. *Am J Med* 70:960, 1981.

Hughes K, Scheele J, Sugarbaker PH: Surgery for colorectal cancer metastatic to the liver. *Surg Clin North Am* 69:339, 1989.

Karakousis CP, Emrich LJ, et al: Feasibility of limb salvage in soft tissue sarcomas with selective combination of modalities. *Eur J Surg Oncol* 17:71, 1991.

Koss LG: Aspiration biopsy: A tool in surgical pathology. *Am J Surg Pathol* 12:43, 1988.

Martin EW Jr, Mojzisik CM, et al: Radioimmunoguided surgery using monoclonal antibody. *Am J Surg* 156:396, 1988.

McCormack P: Surgical resection of pulmonary metastases. *Semin Surg Oncol* 6:297, 1990.

McKearn TJ: Immunoscintigraphy in cancer. *Cont Surg* 42:292, 1993.

Merke DE, McGuire WL: Ploidy, proliferative activity, and prognosis: DNA flow cytometry of solid tumors. *Cancer* 65:1194, 1990.

Morton DL, Wen DR, et al: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127:392, 1992.

NIH Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 264:1444, 1990.

Ota D, Alvarez L, et al: Perioperative blood transfusion in patients with colon carcinoma. *Transfusion* 25:392, 1985.

Parker SL, Tong T, et al: Cancer statistics, 1996. *CA Cancer J Clin* 46:5, 1996.

Pollock RE, Kroll SS, Balch CM: Surgical procedures for advanced local and regional malignancy of the breast, în Bland K, Copeland E (editori): *The Breast.* Philadelphia, WB Saunders, 1990, p 948.

Pommier R, Woltering EA: Follow-up of patients after primary colorectal cancer resection. *Semin Surg Oncol* 7:133, 1991.

Roberts DG, Lepore V, et al: Long-term follow-up of operative treatment for pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 3:292, 1989.

Roh M, Balch CM, et al: *Atlas of Advanced Oncologic Surgery.* Philadelphia, Gower, 1990.

Rosenberg SA, Kent H, et al: Prospective randomized evaluation of the role of limb-sparing surgery, radiation therapy, and adjuvant chemoimmunotherapy in the treatment of adult soft tissue sarcomas. *Surgery* 84:62, 1978.

Saltzman DA, Snyder CL, et al: Aggressive metastasectomy for pulmonic sarcomatous metastases: A follow-up study. *Am J Surg* 166:543, 1993.

Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A: Hepatic metastases from colorectal carcinoma: Impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg* 77:1241, 1990.

Sherry RMN, Pass HI, et al: Surgical resection of metastatic renal cell carcinoma and melanoma after response to interleukin-2-based immunotherapy. *Cancer* 69:1850, 1992.

Skinner KA, Eilber FR, et al: Surgical treatment and chemotherapy for pulmonary metastases from osteosarcoma. *Arch Surg* 127:1065, 1992.

Sondak VK, Economou JS, Eilber FR: Soft tissue sarcomas of the extremity and retroperitoneum: Advances in management. *Adv Surg* 24:333, 1991.

Turnbull ADM, Starnes HF Jr: *Surgical Emergencies in the Cancer Patient.* Chicago, Year Book Medical Publishers, 1987.

Wagner JS, Adson MA, et al: The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 199:502, 1984.

Williard WC, Hajdu SI, et al: Comparison of amputation with limb-sparing operations for adult soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg* 215:269, 1992.

Yeatman TJ, Bland KI: The basis for surgical decisions in the management of in situ breast cancer. *Compr Ther* 16:12, 1990.

Oncologie radiologică

Fletcher GH: Radiation therapy of cancers of the head and neck, în McKenna RJ, Murphy GP (editori): *Fundamentals of Surgical Oncology.* New York, Macmillan, 1986, p. 258.

Fu KK: Biological basis for the interaction of chemotherapeutic agents and radiation therapy. *Cancer* 55:2123, 1985.

Gunderson LL, Rich TA, Tepper JE: Radiation therapy of gastrointestinal cancer, în McKenna RJ, Murphy GP (editori): *Fundamentals of Surgical Oncology.* New York, Macmillan, 1986, p. 282.

Hall EJ: Radiation biology. *Cancer* 55:2051, 1985.

Johnson R: Introduction to radiation oncology, în McKenna RJ, Murphy GP (editori): *Fundamentals of Surgical Oncology.* New York, Macmillan, 1986, p. 255.

Kaplan HS: Historic milestones in radiobiology and radiation therapy. *Semin Oncol* 6:479, 1979.

Little AG: Principles of radiation oncology, în Bitran JD, Golumb HM, Little AG, Weichselbaum RR (editori): *Lung Cancer: A Comprehensive Treatise.* Orlando, FL, Grune & Stratton, 1988, p 55.

Montague ED, Fletcher GH: Radiation therapy of breast cancer, în McKenna RJ, Murphy GP (editori): *Fundamentals of Surgical Oncology.* New York, Macmillan, 1986, p. 268.

Peters LJ: Basic principles of radiobiology in head and neck oncology, în Larson DL, Ballantyne AJ, Guillamondegui OM (editori): *Cancer in the Neck: Evaluation and Treatment.* New York, Macmillan, 1986, p. 75.

Weichselbaum RR, Chen G, Hallahan DE: Biological and physical basis of radiation oncology, în Holland JF, Bast RC, Morton DL, Frei E, Kufe DW, Weichselbaum RR (editori): *Cancer Medicine,* a 4-a ed., Baltimore, Williams and Wilkins, 1997, p. 697-726.

Chimioterapia

Calabresi P, Schein PS, Rosenberg SA: *Medical Oncology: Basic Principles and Clinical Management of Cancer.* New York, Macmillan, 1985.

Chabner BA: The oncologic end game (Karnofsky Memorial Lecture). *J Clin Oncol* 4:625, 1986.

Chabner BA, Collins JM (editori): *Cancer Chemotherapy: Principles and Practice.* Philadelphia, JB Lippincott, 1990.

Creaven PJ: Pharmacologic principles of cancer chemotherapy, în McKenna RJ, Murphy GP (editori): *Fundamentals of Surgical Oncology.* New York, Macmillan, 1986, p 233.

Crown J, Norton L: Adjuvant systemic therapy for early breast cancer. *Semin Surg Oncol* 7:271, 1991.

Einhorn LH: Testicular cancer as a model for a curable neoplasm: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res* 41:3275, 1981.

Erlichman C: Potential applications of therapeutic drug monitoring in treatment of neoplastic disease by antineoplastic agents. *Clin Biochem* 19:101, 1986.

Kellen JA (editor): *Alternative Mechanism of Multidrug Resistance in Cancer.* Boston, Birkhauser, 1995.

Kellen JA (editor): *Reversal of Multidrug Resistance in Cancer.* Boca Raton, FL, CRC Press, 1994.

Lavie Y, Cao H, et al: Accumulation of glucosylceramides in multidrug-resistant cancer cells. *J Biol Chem* 271:19530, 1996.

Pazdur R: Adjuvant chemotherapy of tumors of the gastrointestinal tract, în Economou SG, Witt TR, Deziel DJ, Saclarides TJ, Staren ED, Bines SD (editori): *Adjuncts to Cancer Surgery.* Philadelphia, Lea & Febiger, 1991, p. 467.

Schabel FM Jr: The use of tumor growth kinetics in planning "curative" chemotherapy of advanced solid tumors. *Cancer Res* 29:2384, 1969.

Schnipper LE: Clinical implications of tumor-cell heterogeneity. *N Engl J Med* 314:1423, 1986.

Tannock IF: Experimental chemotherapy and concepts related to the cell cycle. *Int J Radiat Biol* 49:335, 1986.

Terapia multimodală

Balch CM, Singletary SE: Clinical decision making in early breast cancer. *Ann Surg* 217:207, 1993.

Bitran JD, Golomb HM, et al: The multimodality approach to lung cancer, în Bitran JD, Golumb HM, Little AG, Weichselbaum RR (editori): *Lung Cancer: A Comprehensive Treatise.* Orlando, FL, Grune & Stratton, 1988, p. 3.

Brennan MF, Casper ES, et al: The role of multimodality therapy in soft-tissue sarcoma. *Ann Surg* 214:328, 1991.

Rosen G, Murphy ML, et al: Chemotherapy, en bloc resection, and prosthetic bone replacement in the treatment of osteogenic sarcoma. *Cancer* 37:1, 1976.

Suit HD, Todoroki T: Rationale for combining surgery and radiation therapy. *Cancer* 55:2246, 1985.

Suit HD, Todoroki T: Rationale for the laboratory and clinical basis for combining radiation and surgery in the treatment of primary malignant disease, în McKenna RJ, Murphy GP (editori): *Fundamentals of Surgical Oncology.* New York, Macmillan, 1986, p. 329.

Reabilitarea și conduita psihologică

Fink DJ: Cancer rehabilitation, în McKenna RJ, Murphy GP (editori): *Fundamentals of Surgical Oncology.* New York, Macmillan, 1986, p. 345.

McGuire DB, Yarbro CH (editori): *Cancer Pain Management.* Orlando, FL, Grune & Stratton, 1987.

Osoba D (editor): *Effect of Cancer on Quality of Life.* Boca Raton, FL, CRC Press, 1991.

Penn RD: Neurosurgical techniques for pain control in cancer patients, în Economou SG, Witt TR, Deziel DJ, Saclarides TJ, Staren ED, Bines SD (editori): *Adjuncts to Cancer Surgery.* Philadelphia, Lea & Febiger, 1991, p. 622.

Terapia biologică

Balch CM, Pellis N: Clinical immunology and biological therapy of human cancer, în Najarian JS (moderator): *Proceedings from the 1990 Surgical Research and Education Symposium.* Chicago, American College of Surgeons, 1991, p. 13.

Bast RC Jr, Mills GB, et al: Tumor immunology, in Holland JF, Bast RC, Morton DL, Frei E, Kufe DW, Weichselbaum RR (editori): *Cancer Medicine,* a 4-a ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, p. 207-242.

DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (editori): *Biologic Therapy of Cancer,* Philadelphia, JB Lippincott, 1991.

Economou JS, Staren ED: Immune modulators in the treatment of cancer, în Economou SG, Witt TR, Deziel DJ, Saclarides TJ, Staren ED, Bines SD (editori): *Adjuncts to Cancer Surgery.* Philadelphia, Lea & Febiger, 1991, p. 575.

Irie RF, Morton DC: Regression of cutaneous metastatic melanoma by intralesional injection with human monoclonal antibody to ganglioside GD2. *Proc Natl Acad Sci USA* 83:8694, 1986.

Lotze MT, Matory YL, et al: Clinical effects and toxicity of interleukin-2 in patients with cancer. *Cancer* 58: 2764, 1986.

Morton DL: Changing concepts of cancer surgery: Surgery as immunotherapy. *Am J Surg* 135:367, 1978.

Morton DL, Barth A: Vaccine therapy for malignant melanoma. *CA Cancer J Clin* 46:225, 1996.

Rosenberg SA: Karnofsky Memorial Lecture: The immunotherapy and gene therapy of cancer. *J Clin Oncol* 10:180, 1992.

Rosenberg SA, Lotze MT, et al: Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 313:1485, 1985.

Wong JH, Irie RF, Morton DL: Human monoclonal antibodies: Prospects for the therapy of cancer. *Semin Surg Oncol* 5:448, 1989.

CAPITOLUL 10

Transplantul

Hans W. Sollinger, Anthony M. D'Alessandro, Mark H. Deierhoi, Munci Kalayoglu, Allan D. Kirk, Stuart J. Knechtle, Jon S. Odorico, Bruce A. Reitz și David D. Yuh

Introducere
Imunologia transplantului și imunosupresia
- Terminologie
- Contextul istoric
- Vedere generală asupra imunității
- Caracteristici genetice și structurale ale antigenelor implicate în transplant
- Biologia antigenelor implicate în transplant
- Definirea clinică a antigenelor implicate în transplant
- Caracteristici genetice și structurale ale receptorilor antigenelor implicate în transplant
  - Receptori
  - Anticorpi
- Biologia recunoașterii și distrugerii antigenelor implicate în transplant
- Sindroamele clinice de rejet
- Imunosupresia
- Xenotransplantul

Grefele vasculare și nervoase
Pancreasul
Intestinul
Ficatul
Organele toracice
- Transplantul de cord
  - Transplantul cardiac pediatric
- Transplantul pulmonar și cardio-pulmonar
  - Transplantul pulmonar și cardio-pulmonar pediatric

Rinichiul
Conservarea organului

INTRODUCERE

Transplantul reprezintă procesul de prelevare a unei grefe-celule, țesuturi sau organe-de la un individ-donorul-și plasarea acesteia la un alt individ-receptorul sau gazda. Dacă grefa este plasată în locul ei anatomic, procedeul este numit transplant *ortotopic* (de exemplu, transplantul cardiac, hepatic). Dacă grefa este plasată în alt loc, procedeul este numit transplant heterotopic (de exemplu, transplant renal, pancreatic). Relația genetică dintre donor și receptor este descrisă prin următorii termeni: *singenic*, care se referă la transplantul realizat între indivizi care aparțin aceleiași specii și sunt identici din punct de vedere genetic sau între indivizi gemeni identici. În această situație aranjamentele genetice ale donorului și receptorului sunt identice, iar fenomenul de respingere a grefei nu apare. Transplantul între indivizi aparținând aceleiași specii, dar diferiți din punct de vedere genetic se referă la transplantul *alogenic*, de tipul transplantului de țesuturi sau organe între două rase diferite de animale experimentale (de exemplu, de la șobolani rasa ACI la șobolani rasa Lewis). La indivizii umani, toate transplanturile cu excepția acelora realizate între gemenii identici, sunt alotransplanturi. Transplanturile între membri ce aparțin unor specii diferite (de exemplu, de la porc la om) se referă la transplanturile *xenogenice*. Dacă o grefă (de exemplu, pielea) este transplantată dintr-un loc în altul la același individ, avem un *autotransplant*.

Deși încercările de realizare a transplanturilor datează din timpuri vechi, dezvoltarea impetuoasă a transplantului modern a avut loc în al II-lea Război Mondial și în timpul Bătăliei pentru Anglia. Piloții forțelor aeriene regale britanice, deseori prezentau arsuri severe ca urmare a prăbușirii avioanelor. Rata mortalității asociată arsurilor este în funcție de mărimea ariei de tegument lezată și rata de supraviețuire poate fi crescută dacă pielea arsă este înlocuită. Din această cauză, medicii englezi au folosit transplantul de piele de la alte persoane donatoare ca formă de terapie. Oricum, încercările de înlocuire a țesutului cutanat afectat cu tegument de la persoane donatoare fără legătură cu receptorul au fost însoțite de un eșec constant. După o perioadă de câteva zile, țesutul cutanat transplantat se necroza și era îndepărtat de către organismul gazdă. Această problemă a incitat o serie de cercetători, inclusiv pe câștigătorul premiului Nobel, sir Peter Medawar, să studieze transplantul de țesut cutanat pe modele de animale experimentale. Cercetările sale, realizate în colaborare cu Gibson, au reprezentat baza biologiei transplantului modern. Medawar a putut stabili că eșecul grefei tegumentare a fost determinat de un proces numit ulterior, *rejet imunologic*, care a fost mediat de leucocitele organismului receptor. Studiile ulterioare realizate de Gowens au evidențiat că limfocitele joacă un rol major în rejetul transplantului.

La sfârșitul anilor 1940, Medawar ia cunoștință de o observație făcută de doctorul Ray Owen de la Universitatea Wisconsin. Owen a observat că viței gemeni neidentici care au împărțit placenta în viața intrauterină, sunt purtători iluzorii

de eritrocite marcate genetic, pentru tot restul vieții. Când s-au realizat grefe de țesut cutanat între acești gemeni neidentici, nu au fost urmate de rejet. Medawar a concluzionat în urma acestor experiențe că antigenul prezentat organismului imatur în timpul dezvoltării intrauterine sau imediat după naștere ar avea drept rezultat apariția fenomenului de toleranță imunologică pe termen lung. Billingham, Brent și Medawar au verificat această ipoteză prin injectarea de hematii de la șoareci din rasa A la șoareci nou-născuți din rasa B. Ulterior, când șoarecii din rasa B au primit grefe de țesut cutanat de la șoarecii din rasa A, acestea au fost acceptate indefinit, fără necesitatea unei terapii imunosupresive. Conceptul stării de toleranță indusă la organismele receptoare a organelor transplantate este și în prezent principala preocupare a cercetărilor privind transplantul, după aproape 50 ani de la descoperirea inițială efectuată de Medawar.

A devenit evident încă de la începutul anilor 1950 că transplantul renal la oameni este urmat de un fenomen rapid și violent de rejet, la câteva zile după transplant, și nu a fost surprinzător faptul că primul transplant renal încununat de succes a fost realizat între gemeni identici. Aceste studii asupra transplantului renal cu donor în viață au fost realizate la Boston de către Murray, Hume și Merrill. Primele încercări de a prelungi supraviețuirea receptorului în cadrul transplantului renal între indivizi neidentici, au inclus radioterapia și utilizarea de 6-mercaptopurina. Ulterior, prin adăugarea de corticosteroizi, s-a realizat o îmbunătățire a supraviețuirii. La începutul anilor 1960, Woodruff a descris efectul imunosupresiv al serului antilimfocitar. Acest antiser a fost indus prin injectarea de țesut limfoid de la donator la alte specii (iepuri, capre, cai). Acest antiser obținut distruge sau inhibă funcția limfocitelor organismului receptor.

O dată ce clinicienii au fost convinși că se poate realiza o imunosupresie corespunzătoare, înlocuirea organului aflat într-un stadiu final de insuficiență a intrat în faza de investigație. În 1963 primul transplant hepatic a fost realizat de Starzl în Denver, și deși aceste cercetări au fost în majoritatea lor lipsite de succes, au fost stabilite o mulțime de principii tehnice care ghidează în prezent transplantul hepatic. Câțiva ani mai târziu, sir Roy Calne în Cambridge a inițiat cel de-al doilea mare program mondial al transplantului hepatic. Astăzi, peste 200 de programe, în întreaga lume, efectuează transplantul hepatic.

Primul transplant pancreatic a fost realizat în 1966 în Minneapolis de către Kelly, Lillehei și Merkel. Mulți ani, transplantul pancreatic a rămas un mod de terapie fără succes pentru tratarea diabetului în stadiu final, dar la începutul anilor '80, prin perfecționarea tehnicilor chirurgicale și introducerea unor noi imunosupresive, de tipul cyclosporinei A, a apărut o îmbunătățire a rezultatelor transplantului pancreatic. Rata de supraviețuire la 1 an în transplanturile simultane de pancreas și rinichi, în Statele Unite, este de aproximativ 80%. La un an după primul transplant de pancreas, a fost realizat primul transplant de cord de către Christiaan Barnard la Cape Town, în Africa de Sud. Primul receptor a supraviețuit doar o perioadă scurtă de timp, dar al doilea a supraviețuit aproape 2 ani, acest succes stimulând întreaga lume chirurgicală în realizarea transplanturilor cardiace. Multe dintre aceste transplanturi, au fost practicate în centre necorespunzătoare, de aceea rezultatele au fost slabe timp de câțiva ani. Lucrarea științifică sistematică realizată de grupul de cercetători de la Stanford și coordonatorul lor, dr. Norman Shumway este responsabilă de succesul actual realizat în cadrul transplantului de cord.

Respingerea organului transplantat a rămas obstacolul major până la sfârșitul anilor 1970, când un nou medicament, cyclosporina A, descoperită de Jean Borel, a revoluționat transplantul de organe. După introducerea cyclosporinei, supraviețuirea grefei a crescut cu 15-30%. La scurt timp după aceasta, primul anticorp monoclonal devenit disponibil din punct de vedere comercial pentru uzul clinic, OKT 3, a fost testat pentru efectul său în tratamentul rejetului acut al organului transplantat. Studiile clinice realizate de către Cosimi, la Massachusetts General Hospital, au arătat că acest anticorp a avut o eficiență crescută în împiedicarea rejetului acut în transplantul renal, o caracteristică ce a fost confirmată ulterior și în cazul transplanturilor cardiac, pancreatic și hepatic.

Perioada anilor 1985-1995 a fost caracterizată de introducerea unei multitudini de noi agenți imunosupresivi. Descrierea inițială a tacrolimus-ului (FK506, Prograf) de către Ochiai, în Japonia, a fost urmată de studii clinice extensive ce au demonstrat că acest agent este la fel de eficient ca și cyclosporina și în unele cazuri i s-a demonstrat superioritatea netă în reducerea incidenței rejetului transplantului. Un nou antimetabolit, mycophenolate mofetil (CellCept) a fost testat pentru prima dată la Universitatea din Wisconsin, și alte studii clinice efectuate pe scară largă au demonstrat că acest medicament, în combinație cu cyclosporina, reduce incidența episoadelor de rejet.

Alți noi agenți testați în cadrul studiilor clinice includ rapamycin (sirolimus), mizoribine și leflunomide. Este încă incert dacă aceste medicamente vor realiza un beneficiu superior substanțelor folosite în practica clinică curentă. Anticorpii monoclonali sunt încă testați pentru utilizarea lor în inducerea tratamentului sau în tratamentul rejecției acute.

Cei peste 40 de ani de experiență clinică în transplantul de organe au dovedit că efectele secundare ale tratamentului imunosupresiv prelungit au o contribuție crescută la apariția morbidității și mortalității post-transplant. Scopul final, așa după cum a fost concluzionat de Medawar, Brent și Billingham, rămâne inducerea stării de toleranță imunologică pe termen lung în absența unei terapii imunosupresive prelungite. În ultimii ani, experiențele pe animale au demonstrat posibilitatea oamenilor de știință de a testa noile strategii de realizare a acestui deziderat. Aceste strategii vor fi curând testate și pe subiecți umani.

IMUNOLOGIA TRANSPLANTULUI ȘI IMUNOSUPRESIA

Allan D. Kirk și Hans W. Sollinger

Nici un alt domeniu medical nu a fost atât de intim legat de descoperirile științifice, ca cel al transplanturilor de organe. O dată ce descoperirile tehnice marcante realizate de Alexis Carrel în 1902 au permis realizarea de rutină a anastomozelor vasculare, a fost clară existența unei insuficiențe în efectuarea transplantului de țesuturi între indivizi neidentici din punct de vedere genetic. Această insuficiență a fost denumită cu termenul de *rejet* și studiul său a reprezentat punctul de pornire al majorității descoperirilor din imunologie. Componentele sistemului imun sunt larg recunoscute nu doar pentru importanța lor în rejetul grefelor, dar și pentru rolul jucat în stările de șoc, proliferare tumorală, afecțiuni

autoimune și răspunsul sistemic la traumatism. Înțelegerea imunologiei este esențială pentru înțelegerea completă a biologiei chirurgiei moderne.

Terminologie

Un *epitop* reprezintă unitatea moleculară a recunoașterii imune specifice. În general, este format dintr-un fragment de carbohidrați sau peptide cu o configurație stereochimică bine definită. Termenul de *antigen* este folosit pentru a descrie un epitop ce conține molecule care pot fi legate de unul din cele două tipuri de receptori limfatici: *receptorii limfocitelor T* (TCR), sau *anticorpii* (sau *imunoglobulinele*) limfocitelor B. Antigenele pot conține câțiva epitopi.

Organele transplantate între indivizi neidentici din punct de vedere genetic, dar care aparțin aceleiași specii sunt denumite *alografe* (termenul de *homografă* a fost utilizat în literatură de demult). Gradul în care alografa prezintă aceleași molecule reglatoare ale sistemului imun ca și organismul receptor, se referă la histocompatibilitatea grefei. Aceasta reprezintă descrierea similarităților unui grup de gene de pe cromozomul 6 cunoscut sub denumirea de *complex major de histocompatibilitate* (MHC, cunoscut la ființele umane și ca *antigen uman leucocitar* [HLA]). Structura MHC a fost descrisă detaliat. Două clase diferite de produse ale genelor MHC sunt sintetizate, *clasa I* și *clasa II*. Importanța produselor genelor MHC este evidențiată prin polimorfismul lor. Deși majoritatea genelor sunt identice la o specie dată, produsele genelor polimorfe diferă în detaliu, în ciuda structurii de bază identice. Cât timp MHC este polimorf, el poate servi ca un antigen la alt individ. Antigenele derivate din diferite molecule ale MHC, în cadrul aceleiași specii, sunt numite *aloantigene*. Alografele care sunt compatibile cu HLA al organismului receptor sunt denumite alografe HLA-identice și acelea compatibile cu jumătate dintre locusurile de la nivelul HLA sunt denumite *haploidentice*. Alografele HLA- identice diferă din punct de vedere genetic și sunt diferențiate de *izografe*. Izografele sunt organe transplantate între indivizi gemeni monozigoți (identici) și sunt din punct de vedere imunologic fără semnificație. *Xenografele* reprezintă organe transplantate de la o specie la alta (ele au fost înainte descrise ca heterografe).

Contextul istoric

Fenomenul de rejet al țesuturilor transplantate a fost recunoscut de o serie de cercetători la începutul anilor 1900, începând cu Carrel și Guthrie. Carrel a primit premiul Nobel pentru contribuțiile inițiale. Succesul tehnic al alografelor vascularizate a fost rapid urmat de observația lui Murphy că limfocitele au fost decisive în acest proces. În anii 1940 studiile clasice ale lui Peter Medawar asupra grefelor cutanate la iepuri au demonstrat că rejetul a fost un eveniment controlat genetic donor-specific, fiind mediat de limfocite și monocite și guvernat de antigene multiple legate de transplant. El a arătat că imunitatea ar putea fi stimulată prin expunerea anterioară la țesuturi ale organismului donor, altele decât țesutul transplantat, astfel încât aceasta să fie recunoscută de către sistemul imun al gazdei, iar diviziunea celulelor active a fost necesară pentru amplificarea răspunsului organismului gazdă. Bazându-se pe observațiile lui Owen, Medawar și colegii săi au demonstrat că imunitatea transplantului a fost dobândită în cursul ontogenezei, mai degrabă decât ar fi fost o caracteristică înnăscută a organismului gazdă, și că obstacolele în calea transplantului nu sunt absolute. Ca și descoperirile lui Carrel, și cele ale lui Medawar au fost recunoscute de Comitetul Nobel. Mitchison a demonstrat importanța limfocitelor în procesul de rejet, reușind să inducă un răspuns imun împotriva transplantului prin transfuzia de leucocite. Într-o perioadă de 10 ani, problema a fost definită, efectorul identificat și soluția găsită. Aceste investigații au reprezentat începutul imunologiei moderne a transplantului și au servit ca bază pentru toate cercetările ulterioare.

Următoarele două decade au fost marcate de un progres extraordinar în înțelegerea bazelor genetice ale recunoașterii imunologice. Investigațiile de bază asupra imunogeneticii MHC au început cu descrierea de către Gorer și Snell a sistemului H-2 la cobai, un locus genetic care se segregă în cazul supraviețuirii tumorilor transplantate. Curând după aceea Amos a arătat că acest sistem eritrocitar există și la nivelul leucocitelor și determină producția de anticorpi față de antigenele codificate de sistemul H-2. Acest răspuns umoral, mediat de anticorpi devine important în stabilirea legăturii cu sistemul H-2 la ființele umane. Dausset a folosit această descoperire, împreună cu observația sa că anticorpii ar putea fi generați prin expunerea la antigen fie prin transfuzii, fie prin sarcină, pentru stabilirea primului sistem de identificare serologică a antigenelor umane implicate în transplant, antigenele Mac. Acest sistem a folosit serul de la femei multipare pentru liza celulelor bazată pe diferențele dintre antigenele de pe suprafața celulelor limfocitare. Aceste diferențe s-a dovedit ulterior a fi bazate pe polimorfismul moleculelor clasei I (HLA-B). Acest sistem a fost urmat rapid de sistemul 4a4b al lui van Rood și sistemul LA al lui Payne. Snell și Dausset au împărțit premiul Nobel pentru observațiile lor, perpetuând modelul descoperirilor fundamentale în imunobiologia transplantului.

Polimorfismul clasei II a MHC a fost definit în această perioadă. Bach a demonstrat că limfocitele vor prolifera ca răspuns la contactul cu limfocitele unui individ cu alt fond genetic. Acest fenomen, cunoscut sub denumirea de cultură mixtă de limfocite (MLC), s-a dovedit a fi bazat pe diferențele dintre moleculele clasei a II-a a MHC și a fost definit ca HLA-D.

Aceste descoperiri au fost expuse în cursul unei serii de seminarii în perioada anilor 1964-1970, organizate în scopul integrării numărului crescut de sisteme într-unul singur, un sistem unificat. Stimulate de progresele rapide în definirea polimorfismului HLA, s-au dezvoltat și au fost aplicate pe scară largă metode de definire serologică rapidă a HLA, în principal testul de limfocitotoxicitate al lui Terasaki și îmbunătățirile aduse testului MLC al lui Bach. Aceasta a avut drept consecință definiția curentă a HLA ca fiind cele șase locusuri de pe cromozomul 6, ce codifică două molecule legate la suprafața celulară: clasa I (HLA-A, B și C) și clasa II (HLA-DR, DP și DQ).

În anii '70 descoperirile din cadrul tehnicilor de biologie moleculară au permis stabilirea bazei genetice a polimorfismului HLA, conducând la descoperirea lui Bjorkman și Brown asupra structurii tridimensionale a antigenelor HLA. Aceste metode au permis definirea aspectelor fundamentale în recunoașterea antigenelor. O deosebită importanță au avut contribuțiile lui Tonegawa,câștigător al Premiului Nobel, care a arătat că receptorii antigenelor au fost generați printr-o nouă aranjare complexă a genelor somatice din limfocitele T și B. Aceste studii au permis examinarea naturii fundamentale a toleranței neonatale descrisă pentru prima dată de Medawar.

Descrierea HLA a cristalizat o serie de investigații fundamentale în imunologie, în cursul anilor 1980. Funcția și structura receptorilor limfocitelor T, importanța moleculelor de adeziune și semnalizarea co-stimulatoare în activarea limfocitelor T, precum și elucidarea mediatorilor solubili ai activării celulelor, citokinele, au fost rezultatele cercetărilor acestei perioade. Toate acestea au condus la o înțelegere satisfăcătoare a mecanismului rejetului alogrefei și a funcțiilor fiziologice ale limfocitelor.

Legătura strânsă dintre comunitatea științifică de bază și clinicienii pionieri în transplant a fost subliniată printr-o aplicare rapidă a noilor descoperiri în cadrul problemei rejetului de organ. Observațiile clinice au ajutat foarte mult la înțelegerea importanței observațiilor de bază. După stabilirea bazei genetice a fenomenului de rejet al transplantului, Murray a aplicat conceptul prin realizarea cu succes a transplantului unui rinichi între gemeni monozigoți (identici). Importanța diviziunii limfocitelor a fost rapid identificată și exploatată. Elion și Hitchings au identificat un analog de 6-mercaptopurină, azatioprina, care inhibă metabolismul acizilor nucleici ai limfocitelor. A fost aplicat inițial, experimental, de Calne și Murray, și apoi, clinic, de către Murray și a permis prima alogrefă încununată de succes la subiecți umani. Elion și Hitchings au fost premiați de Comitetul Nobel în 1988 și Murray în 1990.

Cea mai semnificativă descoperire în cadrul imunosupresiei a fost ciclosporina, realizată de Borel în 1976. Acest inhibitor selectiv al activării limfocitelor T a fost rapid recunoscut de White și Calne și aplicat în transplantul renal. Aprobarea acestui medicament în 1983 a permis efectuarea cu succes a transplantului de rutină, nu doar pentru rinichi, ci și pentru alte organe. Succesul ciclosporinei a fost benefic și în cazul biologiei limfocitelor T, deoarece ea a stimulat o mulțime de investigații necesare înțelegerii funcției citokinelor și a semnalizării la nivelul receptorilor transmembranari.

Arsenalul de astăzi pentru combaterea rejetului organului transplantat este vast și variat. Rareori se întâmplă în prezent pierderea unei alogrefe printr-un fenomen de rejet acut. Cercetările viitoare trebuie să se concentreze asupra afecțiunilor cronice ale persoanelor, tot mai numeroase, ce au suferit un transplant. Ideal, conceptul de toleranță imunologică specifică descris pentru prima oară în urmă cu 50 de ani va fi înțeles în curând, și va permite transplantul în absența imunosupresiei.

Vedere generală asupra imunității

Imunitatea la vertebrate are două componente distincte, dar complementare, pentru combaterea bolii: imunitatea înnăscută și cea dobândită. Aceste două tipuri de imunitate diferă în ceea ce privește gradul de specificitate cu care receptorii sau proteinele leagă agenții patogeni. Sistemele înnăscute folosesc proteine codificate de linia germinativă care au o specificitate limitată, dar sunt larg reactive împotriva componentelor comune ale microorganismelor patogene, de exemplu, lipopolizaharide din componența germenilor gram-negativi sau alți glicoconjugați. Imunitatea dobândită se bazează pe receptorii antigenelor formați prin reordonarea genelor liniei germinative, ceea ce conduce la interacțiuni cu specificitate crescută, în special în activitatea celulelor B și T. Aceste reorganizări apar în timpul ontogenezei pentru a asigura adaptarea receptorilor eliberați în periferie la moleculele MHC ale fiecărui individ. Polimorfismul MHC conduce la o serie de receptori, unică la fiecare individ. Evoluția lui ne asigură că populația este adaptată să facă față unui spectru larg de agenți patogeni și a minimizat posibilitatea de extensie a epidemiilor.

Marca imunității dobândite este recunoașterea și îndepărtarea *specifică* a nonself-ului. Mecanismele înalt specializate pentru identificarea microorganismelor patogene și a celulelor transformate din țesutul normal au evoluat pentru facilitarea atingerii acestui scop. Agentul patogen este recunoscut ca o entitate specifică, nu doar ca un nonself și o înregistrare a întâlnirii organismului cu acesta va induce un răspuns mult mai rapid la viitoarele contacte, fenomen cunoscut sub denumirea de memorie imunologică. Antigenele sunt peptide sau carbohidrați, ce conțin epitopi și reprezintă fragmente de celule patogene sau corpi străini, recunoscute de sistemul imun dobândit. Recunoașterea antigenului este mediată de limfocite, celule T și B, fiecare dintre ele fiind dotate cu receptori pentru depistarea antigenelor specifice. Celulele T protejează celulele corpului împotriva alterărilor induse de mutații sau infecții virale (imunitate celulară) și de antigenele fixate pe proteine care au fost procesate de celulele corpului. Celulele B asigură protecția împotriva microorganismelor infecțioase extracelulare și a materialului străin corpului (imunitate umorală) și recunosc antigenele în starea lor nativă, neprocesată. Atât celulele B, cât și celulele T reorganizează configurația liniei germinative a genomului lor în timpul ontogenezei, cu formarea a peste 10^{11} clone de celule, fiecare folosite la recunoașterea unui antigen specific. Abilitatea individului de recunoaștere a unui antigen dat este determinată înainte de naștere.

Celulele T folosesc un receptor specific, receptorul celulelor T (TCR), pentru recunoașterea antigenelor peptidice procesate, legate de moleculele MHC. Celulele self „contaminate" cu antigene peptidice sunt identificate în scopul eliminării lor din organism. Acest proces de legare este întărit prin *molecule de adeziune*, care cresc afinitatea legării și comunică informații despre natura legării lor la celulele T. Celulele parenchimatoase exprimă moleculele clasei I MHC. Aceste molecule ale clasei I MHC afișează peptidele din componența lor, de exemplu peptidele implicate în procesele celulare normale sau în replicarea virală, care sunt legate de celulele T ce exprimă o moleculă de adeziune cu afinitate specială pentru clasa I, molecula CD8. Celulele hematopoetice exprimă moleculele clasei a II-a MHC. Aceste molecule afișează peptidele care au fost fagocitate din spațiile extracelulare din jur și se leagă de celulele T care au exprimat o moleculă de adeziune cu afinitate pentru CD4 - clasa II. În condiții fiziologice, celulele T $CD4^+$ sunt primele alertate în caz de invazie a organismului de către *celule prezentatoare de antigen* (APC) și activează celulele T $CD8^+$ pentru căutarea celulelor organismului infectate de agentul respectiv. Multe alte molecule de adeziune controlează deplasarea celulelor imune prin organism, monitorizează orientarea lor spre ariile specifice de inflamație și întăresc nespecific interacțiunea TCR-MHC.

Celulele B leagă antigenele solubile și secretă formele solubile ale receptorului lor, cunoscute sub denumirea de *anticorpi*, care leagă moleculele străine. Materialul care este legat de un anticorp este opsonizat în scopul distrugerii de către celulele imunității înnăscute – celulele fagocite neavând capacitatea de diferențiere a self-ului de nonself – în special macrofage, monocite și leucocite polimorfonucleare (PMN). Aceasta crește eficiența prin care APC captează și prezintă germenii patogeni celulelor T. Legarea anticorpilor de supra-

față activează o cascadă de enzime cu caracter destructiv cunoscute sub denumirea de sistem *complement*. Aceasta conduce la distrugerea membranei de care complementul este fixat și o nouă opsonizare pentru preluarea APC. Imunitatea specifică este completată de mecanismele de apărare înnăscute care, odată activate, distrug într-o manieră mai nediscriminatorie.

Procesul imun în întregime este facilitat prin amplificarea răspunsului unei celule la un antigen. *Cytokinele* (cunoscute sub denumirea de interleukine [IL]) (vezi Tabel 10-1) sunt polipeptide care sunt eliberate de o mulțime de tipuri de celule și activează sau inhibă celulele imune adiacente. Alte substanțe solubile eliberate în timpul răspunsului imun cresc fluxul sangvin în zonă și expunerea la limfocite și la sistemul imun înnăscut. Prototipul de cytokină ce activează celulele T este IL-2.

În timp ce fiecare component al sistemului imun are un rol bine definit în apărarea organismului împotriva bolii, răspunsul imun față de o alografă este complex. Nu există o presiune selectivă pentru a dezvolta un mod de respingere a țesutului grefat. Răspunsul imun față de o alografă este rezultatul incompatibilității dintre setul de receptori al organismului gazdă și polimorfismul MHC al organismului donor. Mecanismele efectoare care s-au dezvoltat pentru a contracara infecțiile virale, fungice și bacteriene, precum și acelea ce previn procesele maligne și autoimune, toate intră în scenă după efectuarea transplantului. Sistemele imune înnăscute și dobândite sunt implicate în fenomenul de rejet, iar procesul de contracarare a rejetului limitează apărarea împotriva altor entități patogene.

Fenomenul de rejet, ca și imunitatea fiziologică, poate fi împărțit într-un mecanism umoral și unul celular. Rejetul umoral al unei grefe poate fi consecința anticorpilor existenți în circulație anterior expunerii, sau a anticorpilor dobândiți după expunere. Acest tip de rejet implică legarea anticorpilor specifici de țesutul provenit de la organismul donor, cu MHC diferit față de gazdă, și ulterior activarea cascadei complementului și a lizei celulare. Rejetul celular este consecința incompatibilității celulelor T ale donorului cu ale receptorului. Celulele T recunosc moleculele MHC ale organismului donor (atât cele intacte, cât și cele procesate și prezentate de APC) ca antigene, identifică celulele contaminate și le elimină. Aceste două categorii de fenomene de rejet nu se exclud reciproc.

Caracteristicile genetice şi structurale ale antigenelor implicate în transplant

Antigenele principale responsabile de rejetul alografei umane sunt acelea codificate la nivelul regiunii HLA a cromozomului 6 (Fig. 10-1). Proteinele polimorfe codificate de acest locus, care afectează direct fenomenul de rejet al transplantului sunt molecule ce aparțin clasei I (HLA-A, B și C) și clasei a II-a (HLA-DR, DP și DQ). Genele clasei I cu polimorfism limitat (E, F, G, H și J) nu sunt identificate în mod frecvent. Alte gene codificate de către HLA sunt factorii de necroză tumorală α și β, componente ale cascadei complementului (moleculele clasei a III-a), proteina șocului termic HSP 70 și genele necesare pentru prezentarea peptidelor claselor I și II celulelor T ale organismului (proteine transportor de peptide TAP 1 și TAP 2, și proteaze proteozomice LMP 2 și LMP 7). Deși alte gene polimorfe, denumite *antigene minore de histocompatibilitate*, există la nivelul genomului, aceste antigene sunt mai importante în transplantul de măduvă osoasă decât în cel al organelor parenchimoase. Chiar și indivizii HLA identici sunt supuși fenomenului de rejet pe baza acestor diferențe minore. Antigenele de grup sangvin ale sistemului ABO trebuie să fie considerate antigene polimorfe implicate în transplant, iar biologia lor este critică pentru rejetul umoral.

Fiecare moleculă din clasa I este codificată de către o singură genă polimorfă care se combină cu o proteină β_2-microglobulină nonpolimorfă (β_2M, de pe cromozomul 15), pentru exprimare. Polimorfismul fiecărei molecule din clasa I este extrem, cu 30-50 alele per locus. Moleculele clasei a II-a sunt alcătuite din două lanțuri, α și β, și indivizii diferă nu doar prin alelele reprezentative ale fiecărui locus, dar și prin numărul de locus-uri prezente în regiunea clasei a II-a HLA. Polimorfismul clasei a II-a este accentuat prin combinarea lanțurilor α și β și prin asamblarea de lanțuri hibride de la un locus al clasei a II-a la altul. Așa după cum secvența HLA variază, se modifică și capacitatea diferitelor peptide de a se lega de molecule și a fi prezentate spre recunoaștere celulelor T. Această diversitate extremă crește probabilitatea ca un anumit peptid patogen să se potrivească perfect în situsul de legare al acestor molecule prezentatoare de antigen, împiedicând un singur agent viral să scape detectării de către celulele T ale unei întregi populații. Importanța structurii claselor I și II este subliniată de legătura dintre alotipurile HLA și multe afecțiuni virale și autoimune.

În timp ce structura HLA devine din ce în ce mai complexă, importanța clinică a regiunii este ușor de înțeles prin legile genetice mendeliene. Recombinarea la nivelul locus-ului este neobișnuită, interesând aproximativ 1% dintre molecule și, prin urmare, tipul HLA al descendenților este predictiv. Unitatea care se moștenește reprezintă haplotipul, care constă într-un cromozom 6 și o copie a fiecărui locus al claselor I si II (HLA-A, B, C, DR, DP și DQ). Caracteristicile genetice ale HLA sunt importante în special în înțelegerea transplantului cu donator viu, înrudit (LRD). Fiecare copil moștenește un haplotip de la fiecare părinte; probabilitatea existenței unui individ înrudit, HLA-identic este de 25%. Indivizii înrudiți haploidentici există în 50% din cazuri și cei complet diferiți în 25% din cazuri. Părinții sunt haploidentici cu copiii lor. Gradul de potrivire HLA crește dacă părinții sunt homozigoți pentru o genă alelă dată, pe care o transmit tuturor copiilor. Dacă părinții prezintă aceleași gene alele, procentul de moștenire a lor de către urmași crește la 50%. Moștenirea HLA este afectată de dezechilibrul de legare, sau de probabilitatea ca anumite gene ale clasei I sau II să fie localizate pe același cromozom.

Structura tridimensională a moleculelor clasei I (HLA-A, B și C) a fost elucidată pentru prima oară în 1987 și este prezentată în Fig. 10-2. Clasa I este exprimată ca un lanț alfa transmembranar unic, codificat MHC, în combinație cu β_2M. Lanțul alfa are trei domenii, alfa 1, 2 și 3. Caracteristica structurală a moleculelor clasei I este prezența unui șanț format din două helixuri α montate pe suport reprezentat de un lanț β-pliat, în domeniile alfa 1 și 2. În acest șanț, un peptid alcătuit din nouă aminoacizi, format din fragmente de proteine sintetizate în reticulul endoplasmatic al celulei, este înălțat pentru a fi prezentat celulelor T. Aproape toate secvențele semnificative polimorfe ale clasei I sunt localizate în regiunea șanțului de legare a peptidelor și în zona care intră în contact direct cu celulele T. Variația secvenței de la interfața HLA: TCR reprezintă esența aloreactivității. Moleculele clasei I se găsesc pe suprafața tuturor celulelor nucleate, cu excepția neuronilor.

Structura tridimensională a moleculelor clasei II (HLA-DR, DP și DQ) a fost dedusă din secvența omoloagă a moleculelor clasei I și a fost demonstrată în final prin

Tabel 10-1

Caracteristicile unor cytokine umane

Cytokine	*Nume alternativ*	*Sursa*	*Tipuri de celule țintă*	*Acțiune*
IFN-α şi IFN-β	–	Celule T active, celule endoteliale, macrofage, fibroblaşti	Celule T şi B activate, celule NK şi LAK	Induc stare antivirală, acțiune antitumorală, induc febră, stimulează exprimarea clasei I şi II MHC, diferențierea şi proliferarea celulelor B activate şi acțiunea celulelor NK, inhibă acțiunea celulelor T şi LAK
IFN-γ	–	Celule T activate, celule LAK	Celule plasmatice şi B activate sau în repaus, celule NK, endoteliale şi LAK, macrofage	Induce stare antivirală, acțiune antitumorală, induce febră, stimulează exprimarea clasei I şi II MHC, stimulează diferențierea şi proliferarea celulelor B activate şi activitatea celulelor NK şi LAK, activează macrofagele şi celulele endoteliale, stimulează schimbarea izotipului IgG2a
TGF-β	–	Celule T, macrofage, celule NK	Monocite, fibroblaşti	Chemotactic pentru fibroblaşti şi monocite, induce remodelarea matricei extracelulare, reparația şi fibroza ei, induce diferențierea celulelor B schimbarea izotipului, proliferarea celulelor T şi angiogeneza
TNF	–	Celule T activate, celule LAK, macrofage	Celule T de repaus, celule T şi B activate, celule plasmatice, stem şi endoteliale, fibroblaşti, macrofage, eozinofile	Induce stare antivirală, acțiune antitumorală, induce febra, stimulează exprimarea clasei I MHC, activează macrofage, granulocite, eozinofile şi celule endoteliale, acțiune chemotactică şi angiogenică
IL-1	Pirogen endogen	Celule T şi B activate, celule LAK, celule endoteliale, macrofage, fibroblaşti	Celule T şi B de repaus, şi activate celule plasmatice, stem şi endoteliale, eozinofile, fibroblaşti, macrofage	Induce stare antivirală, acțiune antitumorală, febră, stimulează diferențierea şi proliferarea celulelor B activate, activează şi stimulează proliferarea celulelor T, activează granulocitele şi celulele endoteliale şi hematopoeza
IL-2	Factor de creştere al celulelor T	Celule T activate, celule LAK	Celule T activate, celule B activate şi de repaus, celule NK şi LAK, macrofage	Activează macrofagele, celule T, NK şi LAK, stimulează diferențierea celulelor B activate, stimulează proliferarea celulelor B şi T activate, induce febra
IL-3	Multi-CSF	Celule T activate	Celule stem, celule B activate, eozinofile	Stimulează hematopoeza, proliferarea celulelor B activate şi acțiunea eozinofilelor
IL-4	Factor 1 stimulator al celulelor B	Celule T activate	Celule T activate, celule B activate şi de repaus, celule plasmatice, LAK macrofage	Activează macrofagele, celulele T şi B, stimulează diferențierea celulelor B activate, stimulează proliferarea celulelor B şi T activate, induce receptorii IgE pe celulele B, stimulează schimbarea izotipului IgE şi IgG1
IL-5	Factor 2 de creştere al celulelor B	Celule T activate	Celule B activate şi de repaus, celule plasmatice, eozinofile	Stimulează schimbarea izotipului IgA şi acțiunea eozinofilelor
IL-6	Factor 2 de stimulare a celulelor B, factor de diferențiere a celulelor B, Interferon-beta2	Celule T activate, celule endoteliale, fibroblaşti, macrofage	Celule T activate, celule B de repaus, celule stem	Activează celulele T, stimulează diferențierea celulelor B activate şi proliferarea celulelor T şi B activate
IL-7	–	Celule T activate	Celule T activate şi B de repaus	Stimulează celulele T activate şi proliferarea celulelor B de repaus
IL-8	–	Celule T activate	Granulocite	Stimulează acțiunea granulocitelor, acțiunea chemotactică
IL-9	–	Celule T activate	Celule T	Stimulează proliferarea celulelor T
IL-10	–	Macrofage, celule B şi T	Macrofage, celule B şi T	Inhibă eliberarea de cytokine din macrofage, induce diferențierea celulelor B schimbarea izotipului, induce exprimarea clasei a II-a, stimulează celulele T
IL-11	–	Celule stromale din măduva osoasă	Celule stem hematopoetice	Stimulează megacariocitele şi maturarea celulelor stem ale liniei celulelor B
IL-12	–	Celule NK şi macrofage	Celule T	Induce maturarea celulelor T şi acțiune citotoxică
G-CSF	–	Celule endoteliale, fibroblaşti, macrofage	Granulocite	Stimulează acțiunea granulocitelor şi hematopoeza
M-CSF	–	Macrofage	Macrofage	Activează macrofagele
GM-CSF	–	Celule endoteliale, fibroblaşti, celule T activate	Celule stem, granulocite, macrofage, eozinofile	Activează macrofagele, stimulează granulocitele şi eozinofilele şi hematopoeza

Cytokinele sunt polipeptide secretate care mediază comunicarea celulară autocrină şi paracrină, dar nu leagă antigenele. Ele includ acei componenți anterior denumiți cu termenul de interleukine şi lymfokine. IFN = interferon; TGF = factor de creştere tumorală; TNF = factor de necroză tumorală; IL = interleukina; CSF = factor stimulator al coloniilor; LAK = celule Killer activate de limfokine; NK = natural Killer.

Sursa: Bazat pe consensul clasificării cytokinelor elaborat de British Cytochine Group (Burke F, Naylor MS şi alții: The cytokine wall chart. *Immunol Today* 14:165, 1993.)

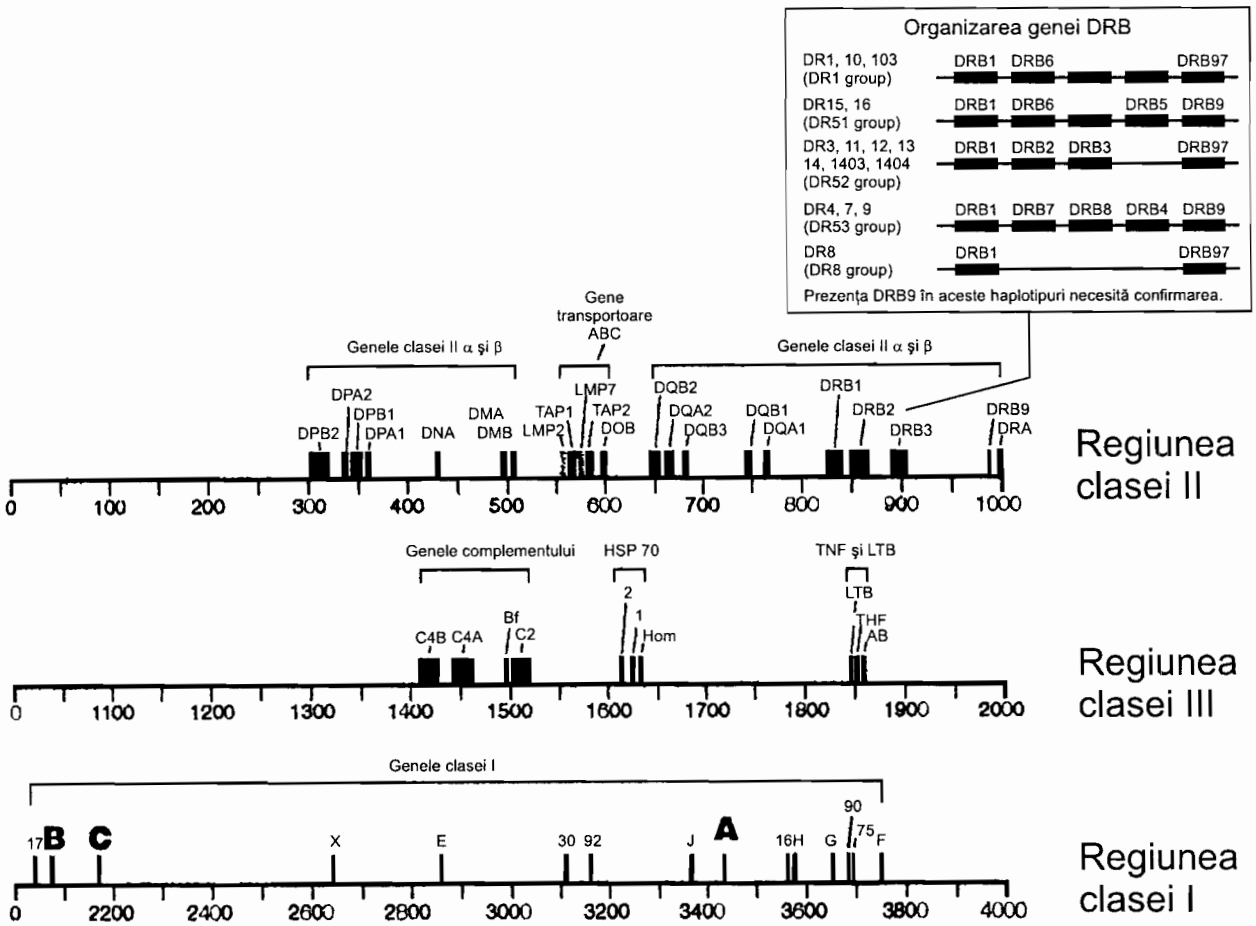


Fig. 10-1. Complexul major de histocompatibilitate uman (HLA). O hartă rezumativă a locusului MHC uman de pe cromozomul 6. O copie a acestui locus este moștenită de la fiecare genitor, fiecare codificând secvențele antigenelor majore implicate în transplant HLA-A, B, C (regiunea clasei I), HLA-DR, DP și DQ (regiunea clasei II). Anexă: polimorfismul locusurilor lanțului beta DR.

cristalografie cu raze X. Caracteristicile structurale ale moleculelor clasei II sunt în mod frapant similare cu cele ale moleculelor clasei I (vezi Fig. 10-2). În particular, șanțul și platforma de legare a peptidelor sunt prezente și ținute la distanță de suprafața celulei prin două subunități. Clasa I este reprezentată de un singur lanț cu trei domenii care se bazează pe o subunitate non-MHC codificată pentru exprimarea (β_2M); clasa II este alcătuită din două lanțuri, alfa și beta, codificate MHC, fiecare cu câte două domenii. Pentru clasa II situsul de legare a peptidelor este format din domeniile alfa 1 și beta 1. Acest loc este ocupat de o peptidă derivată din proteinele de endocitoză (spre deosebire de proteinele formate de celulă, așa cum este cazul șanțului clasei I). Aceste fragmente peptidice sunt rezultatul degradării proteolitice a materialului extracelular capturat și sunt substanțial mai lungi (până la 23 de aminoacizi) decât peptidele clasei I. Ca și pentru clasa I, secvența polimorfă a clasei II este localizată la nivelul regiunii interfeței TCR. Moleculele clasei II se găsesc în principal pe celulele sistemului imun cu care ne naștem, în special la nivelul fagocitelor, de tipul celulelor dendritice, macrofage și monocite, dar pot apare și pe alte celule parenchimatoase prin sinteza cytokinelor în timpul răspunsului imun sau a leziunii.

O altă diferență importantă legată de secvență, între moleculele claselor I și II este localizată la nivelul subunităților de suport (domeniul alfa 3 pentru clasa I și domeniul beta 2 pentru clasa II). O buclă se extinde spre exterior și servește ca un loc de legare pentru moleculele accesorii asociate cu receptorul celulelor T. Molecula CD8 accesorie TCR se leagă selectiv de bucla moleculelor clasei I, în timp ce molecula CD4 accesorie se leagă de bucla moleculelor clasei II. În acest mod celulele T antrenate în recunoașterea inițială a agenților străini și amplificarea răspunsului imun (celule T helper $CD4^+$), se leagă de celulele cu capacitate de a captura și prezenta aceste antigene. Similar, celulele T care supraveghează organele parenchimatoase ale organismului cu scopul de a semnaliza agenții patogeni pătrunși intracelular și a distruge celulele infectate (celule T citotoxice $CD8^+$) sunt echipate pentru realizarea acestui proces.

Biologia antigenelor implicate în transplant

Rolul fiziologic al moleculelor MHC este dublu: de a furniza mecanismul de control al celulelor T la nivelul celulelor parenchimatoase și interfața dintre celulele imune înnăscute (APCS) și celulele T. Din motive structurale detaliate mai sus, moleculele clasei I au rol principal, iar moleculele clasei II au rol secundar. Transplantul de organ nu este un proces fiziologic, ci o situație artificială. Răspunsul celular T la oricare din clasele de molecule MHC poate genera un episod de rejet.

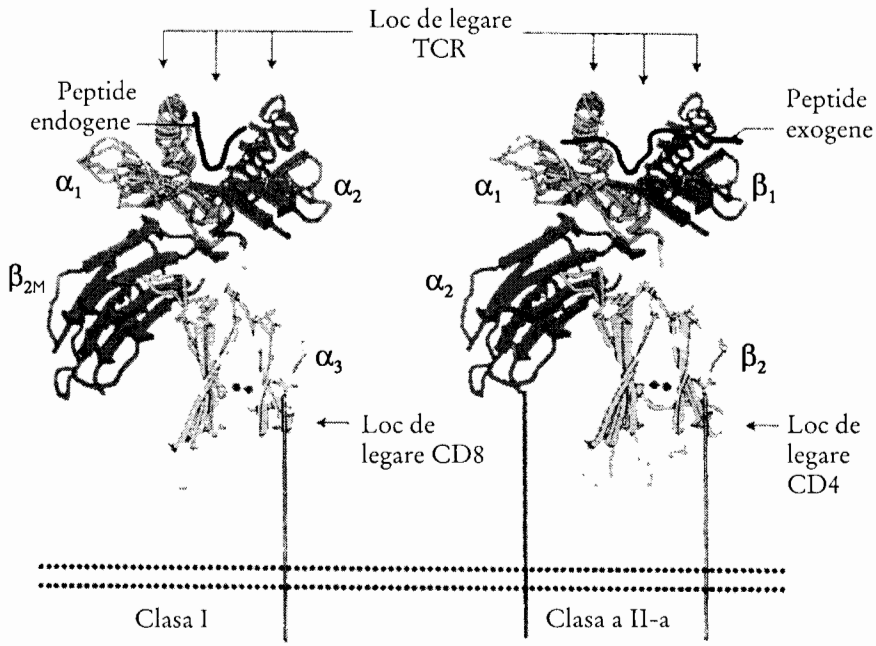


Fig. 10-2. Structura tridimensională a moleculelor clasei I și II a MHC. Este prezentată structura celor două clase majore ale antigenelor implicate în transplant. De notat că în timp ce moleculele clasei I sunt formate dintr-un singur lanț combinat cu β_2-microglobulina (β_2M), și moleculele clasei II prezintă două lanțuri separate, structura generală este foarte asemănătoare. Două helixuri alfa formează un șanț pe vârful unui lanț beta pliat prezentând antigenele peptidice pentru legarea TCR. Peptidele prezentate de moleculele clasei I sunt scurte (≈ 9 aminoacizi) și derivate din proteinele endogene. Peptidele prezentate de moleculele clasei II au lungime variabilă (până la 22 de aminoacizi) și sunt derivate din proteinele exogene înglobate de celulă. Situsurile de legare pentru moleculele accesorii ale celulelor T, de tip CD4 și CD8, sunt de asemenea prezentate. Ele reglează tipul celulei T care poate lega orice moleculă MHC.

Ansamblul clasei I depinde de asocierea lanțului alfa cu beta 2M și ocuparea șanțului peptidic de către o peptidă nativă. Moleculele incomplete nu sunt exprimate. Toate peptidele sintetizate de către o celulă sunt candidate la prezentare, deși alterarea secvenței în această regiune favorizează unele secvențe. Prezentarea moleculelor clasei I umane se face pe suprafața tuturor celulelor nucleate aflate în contact cu sângele, permițând sistemului imun dobândit să controleze sinteza proteinelor. Celulele T se dezvoltă pe baza capacității lor de a se lega fără activare de molecule MHC self, prezentatoare ale peptidelor self. Alterările conținutului peptidic, de exemplu, prin apariția sintezei de peptide virale, induc activarea. În cazul transplantului, această alterare este posibilă nu doar cu peptide, dar și cu moleculele de prezentare. În timpul dezvoltării lor celulele T interpretează orice legare stabilită drept necorespunzătoare ca fiind demnă de distrucția celulei prezentatoare. Moleculele clasei I sunt legate doar de celulele T ce exprimă CD8, iar celulele T $CD8^+$ au capacități citotoxice sporite pentru distrucția celulelor infectate.

Ansamblul moleculelor clasei a II-a necesită asocierea unui lanț alfa și a unuia beta în combinație cu o proteină temporară numită lanț invariant. Această a treia proteină acoperă șanțul de legare a peptidelor până când moleculele clasei a II-a sunt excluse din reticulul endoplasmatic și sunt sechestrate la nivelul endozomului în curs de formare. Proteinele care sunt înglobate de celulele fagocite sunt degradate în același timp cu îndepărtarea lanțului invariant, permițând peptidelor din surse externe să fie asociate cu și prezentate de moleculele clasei a II-a. Pe această cale sistemul imun dobândit poate controla și accepta proteinele rămase libere în circulație. Celulele T care leagă moleculele clasei a II-a sunt $CD4^+$ și au capacitate sporită de activare a celulelor T $CD8^+$ și a celulelor β sintetizatoare de anticorpi. Când este depistat un peptid necorespunzător, celulele T $CD4^+$ eliberează citokine care recrutează celulele $CD8^+$ în regiunea respectivă pentru a controla dacă celulele învecinate prezintă intracitoplasmatic peptide inadecvate. Celulele β sunt stimulate să elibereze anticorpi ce fixează peptidele inadecvate și ajută la îndepărtarea lor de către sistemul imun înnăscut. Citokinele eliberate de celulele $CD4^+$, în special interferonul-gamma, induc exprimarea moleculelor clasei a II-a la suprafața celulelor locale și amplifică exprimarea locală a moleculelor clasei I. Acest fenomen crește șansele ca celulele infectate să fie detectate. În cazul organelor transplantate, ca cele cu molecule clasa I, un peptid anormal sau o moleculă clasa a II-a străină pot conduce la activarea celulelor T. Leziunea ischemică apărută în momentul transplantului accentuează potențialul de activare a celulelor T de către MHC străin, deoarece determină o suprareglare a moleculelor ambelor clase I și a II-a.

Deși s-a dovedit că, compatibilitatea HLA donor-receptor îmbunătățește rezultatele după transplantul renal, cardiac și pancreatic, o asemenea corelație nu există în cadrul transplantului hepatic. Compatibilitatea poate reduce supraviețuirea generală. Motivele pentru aceasta sunt determinate de natura dual a HLA-ului în fiziopatologia afecțiunilor hepatice. Rejetul grefei hepatice mediat de celulele T este, din punct de vedere al mecanismului, similară cu a altor organe; de altfel, fenomenul de rejet este redus prin îmbunătățirea compatibilității HLA. Rolul fiziologic al HLA este de

prezentare a peptidelor virale celulelor T care inițiază distrucția celulelor infectate de virus. Compatibilitatea HLA potențează inflamația în cursul reinfecției virale după transplant pentru hepatita virală și crește șansele de recurență clinică a afecțiunii originale. Similar, afecțiunile autoimune mediate de celulele T, ca de exemplu ciroza biliară primitivă, se bazează din punct de vedere etiologic pe recunoașterea de către celulele T a peptidelor HLA prezentate. Recurența afecțiunilor autoimune poate fi potențată. Descoperirile viitoare privind stările patologice specifice agravate de unele incompatibilități HLA pot fi utile pentru selectarea tipurilor compatibile.

Definirea clinică a antigenelor implicate în transplant

Nu există nici o îndoială că o compatibilitate MHC cât mai bună posibil între organismul donor și cel receptor, reduce riscul fenomenului de rejet acut. Totuși, dat fiind timpul scurt, compatibilitatea pretransplant este posibilă doar în cazul transplantului renal de la cadavre sau a alogrefelor de la persoane vii, înrudite. Alte organe sunt caracterizate MHC, retrospectiv. Pe măsură ce imunosupresia s-a îmbunătățit, importanța relativă a compatibilității MHC, chiar și în cazul alotransplanturilor renale, a scăzut. Când se determină destinația unui organ, o importanță semnificativă o are starea clinică a receptorului și poziția lui pe lista de așteptare. Gradul de compatibilitate trebuie luat în considerare când se distribuie alografe renale și când se evaluează disfuncția de organ după alotransplant.

Din punct de vedere istoric, polimorfismul MHC a fost definit prin folosirea a două probe biologice: proba limfocitotoxicității și MLC. Ambele probe definesc epitopii MHC, dar nu definesc clar antigenul în întregime sau diferențierea genetică exactă care apare. Metodele actuale identifică genotipul prin care se diferențiază secvența de nucleotide a MHC al fiecărui individ.

Proba limfocitotoxicității s-a practicat prin recoltarea de ser de la donori cu anticorpi anti-MHC cu specificitate cunoscută, și amestecul lui cu limfocite prelevate de la individul în cauză. Complement de la iepure este adăugat cu un colorant vital, de tipul albastrului tripan, care nu pătrunde în celulele cu membrane intacte. Dacă anticorpii se leagă de MHC, ei activează complementul, induc ruptura membranei celulare și invazia colorantului intracelular. Examinarea microscopică a celulelor poate evidenția prezența antigenilor MHC la suprafața celulelor. Această probă a fost extrem de valoroasă, dar este limitată de natura reactivilor. Anticorpii se leagă la nivelul epitopilor. Prezența unui epitop nu exclude prezența unui alt epitop care poate diferi de tipul de MHC dorit. Mulți anticorpi reacționează încrucișat cu antigenele MHC, altele decât cele față de care se dezvoltă. Modelul acestor reacții încrucișate este relativ bine stabilit, și folosirea unui spectru larg de anticorpi permite definirea rezonabilă a locus-ului genetic în cauză.

Testul MLC este realizat prin incubarea celulelor T ale receptorului cu celulele T ale donatorului iradiate, în prezența ^{3}H-timidinei. Dacă celulele diferă la nivelul locus-ului MHC al moleculelor clasei a II-a, celulele receptorului proliferează și încorporează radioizotopul în noile celule. Această încorporare poate fi detectată și cuantificată. Deși polimorfismul clasei a II-a este detectat prin această probă, sunt necesare câteva zile pentru o probă completă (proba limfocitotoxicității necesită 4-6 ore). Folosirea probei MLC ca o probă prospectivă este limitată la donorii în viață, înrudiți. Receptorul antigenului este reactivul biologic al acestei probe și baza genetică pentru reacție poate fi dedusă dintr-o serie de reacții.

Secvența locusurilor HLA clasei I și II a permis folosirea a o serie de metode genetice pentru testarea histocompatibilității. Acestea includ polimorfismul fragmentului restrictiv (RFLP), hibridizarea oligonucleotidelor și amplificarea specifică-polimorfism folosind reacția în lanț a polimerazei și secvența primerilor specifici (PCR-SSP). Metoda PCR-SSP este cea mai frecvent aplicată pentru determinarea moleculelor clasei II. Metodele serologice sunt predominante pentru determinarea moleculelor clasei I, datorită complexității polimorfismului secvenței clasei I. E puțin probabil ca polimorfismul secvenței care nu alterează interfața TCR : MHC să afecteze supraviețuirea alogrefei; precizia crescută a determinismului molecular poate aduce mai multe informații decât cele clinice evidente.

Caracteristicile genetice și structurale ale receptorilor antigenelor implicate în transplant

Receptorii

Două tipuri celulare s-au dovedit a avea capacitatea de a se lega specific de antigene: celulele T și B. Receptorii lor sunt similari ca dezvoltare genetică, dar diferă în ceea ce privește tipurile de antigene legate. Receptorii pentru antigene ai celulelor T leagă antigenele peptidice care au fost prelucrate de celule și combinate cu moleculele MHC, iar receptorii pentru antigene ai celulelor B, cunoscuți și ca anticorpi, leagă antigenele în forma lor liberă, în fluidul extracelular. Receptorii celulelor T sunt fixați; receptorii celulelor B pot fi secretați și acționează la distanță de celula secretantă.

Receptorii celulelor T (TCR). Sinteza TCR este fundamentală pentru înțelegerea aloreactivității și a nonreactivității față de self. Celulele T se formează la nivelul ficatului fetal și a măduvei osoase și migrează în timus în timpul primului trimestru al dezvoltării fetale. În acest stadiu, nu există TCR sau molecule accesorii. După intrarea în timus, celulele T sunt supuse unei rearanjări a ADN care codifică TCR (Fig.10-3). Această serie de deleții genetice și recombinări este coordonată de către două gene activatoare ale recombinării, RAG-1 și RAG-2. Patru locusuri diferite sunt implicate (α și δ pe cromozomul 14 și β și γ pe cromozomul 7), fiecare dintre ele formată dintr-o regiune variabilă, foarte polimorfă (V), joncțională (J) și/sau diversitate (D) și o regiune constantă bine conservată (C). Procesul de recombinare leagă aleator regiunile C, V, D și J între ele, formând lanțuri funcționale de tip α, β, γ sau δ. Primele recombinări se realizează între locusurile gama și lamda, și dacă procesul este încununat de succes, se formează TCR $\gamma\delta$. Dacă acest eveniment nu se produce, se vor recombina regiunile α și β cu formarea unui TCR $\alpha\beta$. Aproximativ 95% dintre celule progresează spre exprimarea unui TCR $\alpha\beta$. Ordonarea rearanjamentului genetic recapitulează evoluția TCR, deoarece celulele T care exprimă TCR $\gamma\delta$ au funcții mult mai primitive, incluzând recunoașterea proteinelor șocului termic, și o acțiune similară cu a celulelor natural killer (NK) și recunoașterea MHC.

Indiferent de genele folosite, celulele fiecărui individ se recombină, pentru a exprima un singur TCR cu specificitate unică. Rearanjamentele apar la întâmplare în toate celulele T, având drept rezultat o populație de celule T capabile de a lega

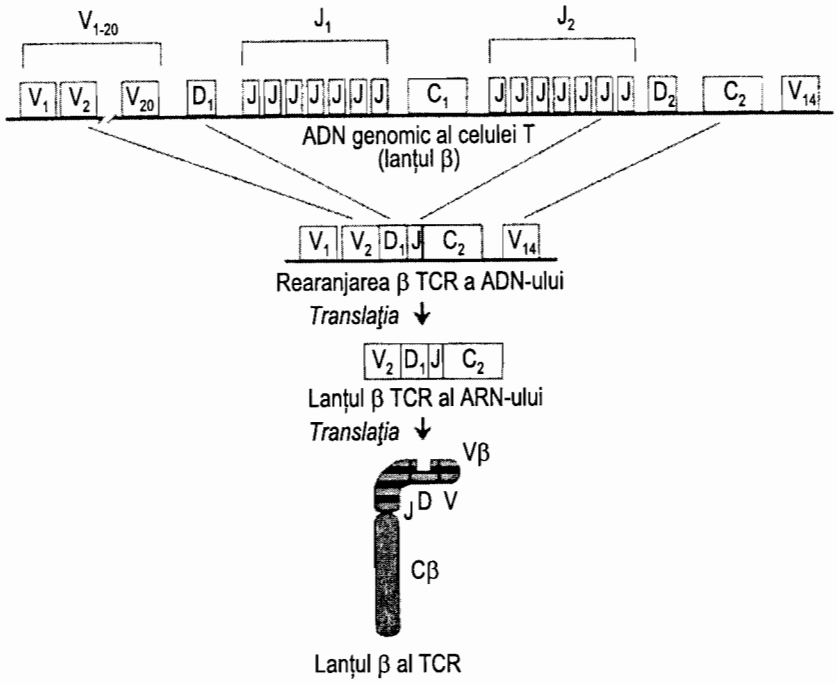


Fig. 10-3. Rearanjamentul genetic ce conduce la formarea unui spectru divers de receptori pentru antigene ai celulelor T. ADN-ul genomic este recombinat sub controlul enzimatic specific în interiorul celulelor T în timpul maturării intratimice a celulelor T. Segmente aleatorii de la nivelul regiunilor numite variabilă (V), de legătură (J), diversitate (D) și constantă (C) se unesc cu formarea unei gene unice responsabilă de transcripția unui sigur lanț TCR. Lanțul beta TCR este reprezentat mai sus. Rearanjamente similare sunt necesare pentru formarea lanțurilor α, γ și δ ale TCR, precum și pentru formarea lanțurilor greu și ușor ale receptorilor pentru antigene ale celulelor B (anticorpi).

10^9 determinanți diferiți – în special toate combinațiile MHC și peptide. Dezvoltarea acestor celule T permite exprimarea tipurilor CD4 și CD8, crescând spectrul de legare al populației de molecule, ce include și pe cele ale claselor I și II ale MHC. Dacă această populație ar fi eliberată nemodificată, ea s-ar lega de toate celulele proprii, s-ar activa și ar distruge organismul. Pentru a evita eliberarea celulelor T self-reactive, celulele în curs de dezvoltare suferă, după recombinare, un proces cunoscut sub denumirea de selecție timică. Celulele interacționează cu epiteliul timic cortical ce exprimă MHC. Dacă legarea nu interesează moleculele MHC propriu, celulele sunt nefolositoare pentru individ deoarece sunt incapabile de a se lega și funcționa în periferie. Toate celulele care nu se pot lega sunt supuse *apoptozei* sau autodistrugerii programate, un proces denumit selecție pozitivă. Celulele ce supraviețuiesc selecției pozitive ajung în medulara timică și pierd fie CD4 fie CD8. Dacă apare fenomenul de legare a moleculelor MHC self la nivel medular cu o afinitate extrem de crescută și rezultă apoptoza, fenomenul este denumit selecție negativă. Natura precisă a pragului acestei afinități implică cel mai frecvent interacțiunea cu celulele hematopoetice, care se află în timus și simulează APCS. Doar celulele eliberate în periferie pot lega moleculele MHC proprii fără activare. Orice peptid străin întâlnit alterează afinitatea care a fost prestabilită la nivelul timusului, având drept rezultat activarea celulelor T. Moleculele MHC care nu fac parte din „educarea timică" a celulelor T, vor fixa TCR cu o afinitate inadmisibilă și conduc la activare. Acest fenomen definește aloreactivitatea.

În plus față de selecția timică, există o serie de mecanisme de modificare periferică a repertoriului celulelor T. Multe dintre acestea sunt folosite pentru îndepărtarea celulelor T după realizarea răspunsului imun și supresarea clonelor activate. O moleculă cunoscută sub denumirea de Fas (CD98) este exprimată la nivelul celulelor T activate. In condiții corespunzătoare, legarea acestui antigen de ligandul său conduce la apoptoză. Această metodă este dependentă de legarea TCR și starea de activare a celulelor T. Ligandul Fas, pe lângă rolul său reglator poate servi ca barieră moleculară față de invazia de către celulele T a unor situsuri imunologice privilegiate. Complementare acestei metode deleționale de control a spectrului TCR, sunt mecanismele nondeleționale care anergizează selectiv (fac areactive) clonele specifice de celule T. Un grup important de receptori mediatori ai acestei funcții este reprezentat de perechea CD 28:B7. Legarea de TCR conduce la activare doar dacă molecula costimulatoare B7 este legată de ligandul său CD28, în general prezent pe APC. În absența legării, celula este oprită până ce este legată IL-2 exogenă. Legarea unei molecule proprii la TCR în absența prezentării unui antigen corespunzător sau a inflamației activate, conduce la reactivitate față de self.

Manipularea spectrului TCR prin mecanisme centrale (timic) sau periferice, este responsabilă de fenomenul descris de Medawar ca toleranță. Înțelegerea lui va da naștere unor metode necesare acceptării specifice a alogrefelor.

Rezultatul final al sintezei TCR este un receptor heterodimeric transmembranar cu un situs de legare pentru combinația MHC: peptide. Receptorul este combinat cu o moleculă accesorie de legare (CD4 sau CD8) și un complex de semnalizare transmembranară, cunoscut sub denumirea de CD3.

Anticorpi

Anticorpii, numiți și imunoglobuline (Ig), se formează în celulele B, într-un mod asemănător cu formarea TCR în celulele T, deși maturarea se produce în măduva osoasă, nu

în timus, și continuă în periferie. Cinci locusuri diferite ale lanțului greu (μ, γ , α, ε, δ) de pe cromozomul 14 și două locusuri ale lanțului ușor (κ pe cromozomul 2 și λ pe cromozomul 2) , fiecare cu regiunile V, D, J și C sunt combinate aleator de către aparatele RAG-1 și RAG-2 pentru a forma un receptor funcțional al antigenului. Anticorpii au o structură de bază formată din patru lanțuri, două dintre ele sunt lanțuri grele identice, iar celelalte două sunt lanțuri ușoare identice. Lanțurile grele definesc tipurile de imunoglobuline ca fiind IgM, IgG, IgA, IgE sau IgD. Această structură formează două situsuri identice de legare a antigenului unite printr-o regiune comună denumită porțiunea Fc a anticorpului (Fig. 10-4). Porțiunea Fc este legată de receptorii Fc la nivelul fagocitelor sistemului imun cu care ne naștem, facilitând fagocitoza, urmată de distrugerea antigenului și transformarea peptidelor antigenice. Porțiunea Fc a IgM și unele clase de IgG servesc la activarea complementului. Mecanismul de reglare a toleranței celulelor B există, deși este mai puțin înțeles decât cel al toleranței celulelor T. Spre deosebire de TCR, locusurile Ig sunt supuse unui proces de alterare continuă după stimularea celulelor B, cu creșterea afinității și funcției anticorpilor secretați. În cursul procesului de alterare cunoscut drept schimbarea izotipului, genele Ig își modifică utilitatea inițială a lanțului greu din tipul IgM (folosit pentru elaborarea răspunsului inițial și al liniei de bază împotriva carbohidraților antigenici obișnuiți) în unul din cele patru tipuri, fiecare având o înaltă specializare pentru un scop propus. IgG devine cel mai semnificativ mediator solubil al opsonizării și este anticorpul dominant rezultat prin alostimulare. IgA sunt sintetizate pentru realizarea răspunsului imun mucos, IgE pentru realizarea imunității mediate de mastocite și IgD ca anticorp legat de celule. O dată ce clona celulară este activată, regiunile D și J ale genei utilizate sunt supuse unui proces de adiție aleator prin acțiunea deoxinucleotid-transferazei terminale (TdT), și a unui proces de alterare lentă a codificării genei locusului de legarea antigenului. Acest proces, numit maturarea afinității, are drept rezultat clonele care au alterat afinitatea pentru antigen. Aceste clone cu afinitate crescută pentru antigen, sunt menținute pentru un răspuns mai puternic în eventualitatea în care antigenul respectiv este reîntâlnit. Indivizii cu expunere anterioară la un aloantigen sunt mult mai predispuși a avea clone de celule B care au suferit mutații pentru a forma un complex genetic care exprimă un IgG cu afinitate extrem de crescută. Pentru evitarea rejetului umoral sever al grefei, trebuie efectuată testarea screening pentru acești anticorpi înaintea realizării transplantului.

Biologia recunoașterii și distrugerii antigenelor implicate în transplant

Activarea celulelor T. Celulele T pot răspunde direct antigenelor implicate în transplant, prin legarea TCR de moleculele MHC străine exprimate pe țesuturile transplantate, sau indirect, prin întâlnirea cu APC care au fagocitat fragmente din țesuurile alogrefei și au procesat antigenele pentru exprimarea la nivelul MHC propriu. Indiferent de sursa de activare a MHC, activarea următoare a celulelor se realizează pe aceeași cale ca și cea pentru funcția fiziologică a celulelor T. Acest proces a fost explorat în aproape toți pașii critici urmați pentru prevenirea rejetului acut și înțelegerea lui este cheia pentru folosirea rațională a agenților imunofarmacologici.

Legarea inițială a celulelor T de APC sau de o celulă endotelială este nespecifică și mediată prin moleculele de adeziune. Aceste molecule, incluzând ICAM-1, VCAM-1, LFA-1 și alte molecule din familia integrinelor, sunt suprareglate în funcție de activarea APC. Aceasta crește probabilitatea ca o celulă T cu specificitate adecvată să se lege și să devină activată. O dată ce adeziunea nespecifică s-a realizat, poate apare recunoașterea MHC.

Deoarece numărul antigenelor potențiale este mare, iar antigenele proprii par a se deosebi puțin de antigenele străine, fenomenul de legare TCR a evoluat astfel încât o interacțiune unică cu o moleculă MHC nu este suficientă pentru a produce activarea. O celulă T trebuie să înregistreze un semnal de la aproximativ 8000 de interacțiuni ale ligandului TCR cu același antigen înainte de inițierea activării. Celulele T de repaus au o densitate scăzută de TCR, care de obicei este realizată printr-o legare secvențială și internalizare după câteva ore. Întâlnirile tranzitorii nu sunt suficiente.

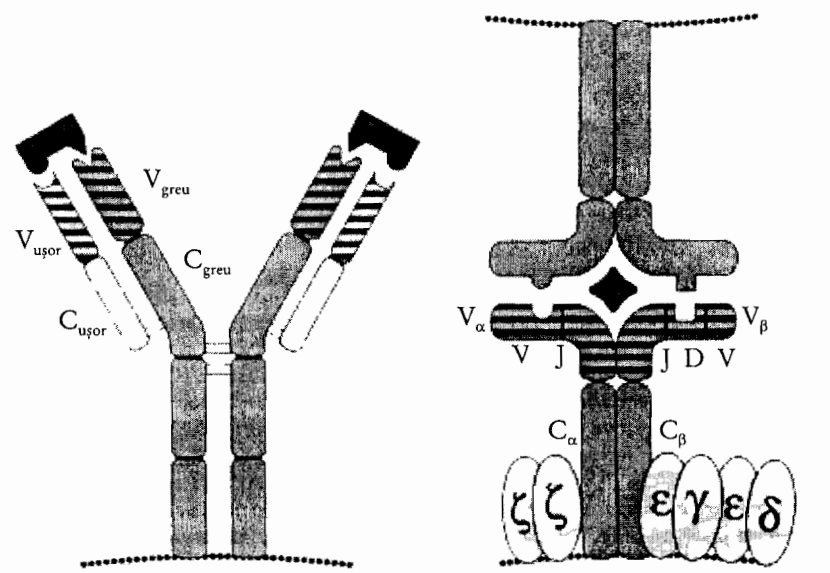


Fig. 10-4. Structura generală a receptorilor pentru antigene. Cele două tipuri de receptori folosite de către celulele sistemului imun dobândit pentru recunoașterea specifică a antigenului. Receptorul pentru antigen al celulelor B (stânga) este un anticorp alcătuit din două lanțuri ușoare identice legate prin legături disulfidice de două lanțuri identice grele, astfel formând două situsuri identice de legare a antigenului solubil. Receptorul pentru antigen al celulelor T (dreapta) este asociat cu o unitate de transducție a semnalului alcătuită din 5 lanțuri, numită CD3 (reprezentată prin subunitățile $\xi_2\varepsilon_2\gamma\delta$). Există un singur situs de legare a antigenului pentru recunoașterea antigenului peptidic transformat, legat de o moleculă MHC. Ariile haşurate reprezintă regiunile cu cea mai mare variabilitate structurală.

TCR transmite mesajul său celulei prin inițierea activității proteinei tirozin-kinaza intracitoplasmatică (PTK). Aceste PTK includ $p56^{lck}$ (pe CD4 sau CD8), $p59^{Fyn}$ și ZAP70, ultimele două dintre acestea fiind asociate cu complexul proteic transmembranar asociat TCR, cunoscut sub denumirea de CD3 (Fig.10-5). Semnalele repetitive de legare activează până la urmă γ-fosfokinaza (PLC-γ 1 care, în schimb, hidrolizează lipidul membranar fosfatidil inozitol bifosfat (PIP2), eliberând inozitol trifosfat (IP3) și diacilglicerolul (DAG). IP3 se leagă de reticulul endoplasmatic, ducând la eliberarea calciului care induce legarea calmodulinei și activarea calcineurinei. Calcineurina defosforilează factorul de transcripție al cytokinelor importante (NF-AT), cu inițierea promptă a transcripției IL-2. IL-2 este eliberată și legată de celulele T în cadrul unei bucle a sistemului autocrin, potențând activarea de către DAG a proteinkinazei C (PKC). PKC este important în activarea multor gene reglatoare ale momentelor critice ale diviziunii celulare.

Pe lângă angajarea TCR, un semnal secundar confirmator este necesar pentru activarea celulelor T. Acesta este cel mai probabil realizat de molecula CD28 de la suprafața celulelor T. Ea se leagă de moleculele de pe APC, cunoscute ca moleculele B7 (B7-1 sau CD80 și B7-2 sau CD86). Legarea CD28 potențează direct fosforilarea tirozinei indusă de TCR, permițând transducția mai eficientă a semnalului și scazând numărul de legări necesare activării celulelor T de la 8000 la aproximativ 1500. Exprimarea B7 pare a diferenția celulele care exprimă MHC cu funcție APC importantă (așanumitele APC „profesionale", de tipul celulelor dendritice și macrofagelor) de cele cu o capacitate scăzută de a prezenta antigenele. Un receptor secundar, CTLA-4, acționează prin reglarea negativă a CD28, în timp ce molecula de suprafață gp39 se leagă de CD40 la nivelul celulelor B și macrofagelor și suprareglează B7 și potențează co-stimularea. Co-stimularea poate controla dacă un semnal TCR determină activare sau repaus. Acest control joacă un rol important în cadrul toleranței proprii a organismului.

Activarea este dependentă și de prezența unui semnal „de pericol". Activarea spontană a celulelor T este împiedicată, deoarece ea necesită ca un fenomen de legare să se desfășoare

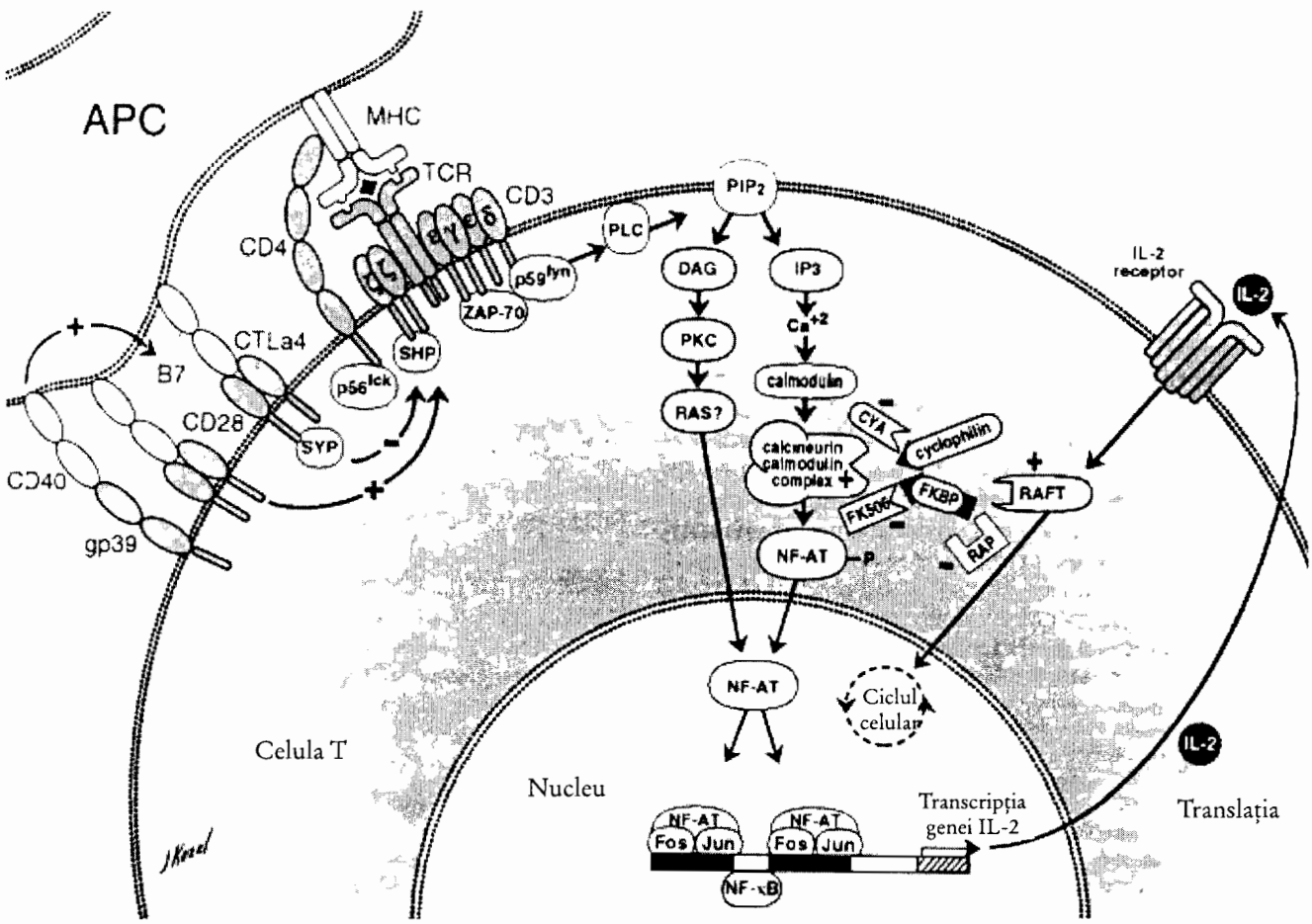


Fig. 10-5. Activarea receptorilor celulari T prin interacțiunea lor cu MHC și moleculele de adeziune, și mecanismul de acțiune a imunosupresorilor selectați. TCR leagă o moleculă MHC (este reprezentată cea de clasa II). Acest eveniment este stabilizat de o moleculă accesorie (CD4 sau CD8, în funcție de clasa MHC). Molecula costimulatoare gp39 suprareglează expresia moleculelor costimulatoare APC de tip B7, modificând balanța reglării negative prin CTLa4 spre reglare pozitivă prin CD28. Aceasta potențează transmiterea semnalului și activarea NF-AT, care în schimb induce sinteza de IL-2. IL-2 acționează la nivelul buclei autocrine, influențând ciclul de diviziune al celulei. Cyclosporina (CyA) și tacrolimusul (FK 506) blochează transmiterea semnalului prin blocarea proteinelor care potențează sistemul calcineurin/calmodulin, ciclophilina și respectiv proteina de legare a FK. Rapamycina (RAP) blochează transmiterea semnalului receptorului IL-2 prin blocarea interacțiunii dintre RAFT și proteina de legare a FK.

la nivelul unui situs agresionat. Acest semnal poate fi inițiat de celulele dendritice activate prin fagocitoza materialului lezat sau opsonizat și este în strânsă legătură cu circuitul de costimulare CD28/CTLA-4.

Amplificarea celulelor T. O dată activarea inițiată, cytokinele, în special IL-2 și interferonul γ (IFN-γ), creează un mediu propice recrutării altor celule T implicate în răspuns și potențării expansiunii clonale. Citokinele, în special IFN-γ, induc exprimarea de către țesutul nonlimfoid a moleculelor clasei II și suprareglarea exprimării moleculelor clasei I. Activarea celulelor B este mediată de sinteza de citokine. Citokinele sunt responsabile de o mulțime de simptome sistemice de tipul febrei și stării generale de rău, asociate cu rejetul sever al grefei.

Celulele T, o dată activate, dezvoltă unul din cele două fenotipuri bazate pe exprimarea citokinelor. Celulele T mediatoare ale răspunsului citotoxic, de tipul hipersensibilității întârziate (DTH), exprimă IL-2, IL-12, IL-15 și IFN-γ și au fost numite celule Th1. Celulele T implicate în răspunsul umoral sau eozinofilic exprimă IL-4, IL-5, IL-10 și IL-13 și au fost numite celule Th2. Această dihotomie este susținută prin faptul că o mulțime de citokine Th1 au un lanț receptor comun numit γ ,care nu este folosit de citokinele tipului Th2. Deși studiul extensiv a arătat că expresia diferitelor citokine alterează caracterul răspunsului efector pe scară populațională, predominanța unei anumite citokine se bazează mai curând pe exprimarea deviată de-a lungul unui continuu, decât ca expansiunea absolută a unei singure linii celulare. Acest fapt este adevărat în special în prezența agenților imunosupresivi. Deși s-a arătat că răspunsurile fiziologice apărute față de germenii patogeni se aliniază sub forma unor profile citokinice discrete, această diviziune este mai puțin validă în timpul rejetului transplantului. Imunosupresia produce modele artificiale ale exprimării genetice, având drept rezultat modele nefiziologice ale secreției citokinelor. Răspunsurile variază în funcție de organele țintă implicate în rejet. Rinichii sunt infiltrați de celulele T în contextul unui mediu Th1 plus IL-10, iar ficatul are o infiltrație eozinofilică semnificativă și o cantitate crescută de IL-5. Modelele inflamatorii întâlnite în timpul rejetului alografei rezultă prin fenomenul de amplificare mediat de citokine, dar variază considerabil în funcție de alți factori.

În ultima fază a fenomenului de rejet, răspunsul inflamator recrutează celule cu acțiune citotoxică nespecifică asupra organului. Celulele T care exprimă γδ TCR, de tipul celulelor killer limfokin-activate, sunt activate pentru a distruge țesuturile de vecinătate, într-o manieră MHC-nerestrictivă. IL-8 eliberată de macrofagele activate și celulele T recrutează PMN pentru îndepărtarea țesutului necrotic.

Citotoxicitatea mediată de celulele T. Celulele T își asumă unul din cele două roluri: de amplificare sau de efector citotoxic. Funcția de amplificare, în general, este realizată de celulele $CD4^+$, deoarece aceste celule sunt cele mai potrivite pentru comunicarea cu APC care exprimă moleculele clasei II. Citotoxicitatea este cel mai bine mediată de celulele $CD8^+$, deoarece ele se leagă de MHC-urile tuturor celulelor nucleate. În cazul situației artificiale reprezentată de transplantul de organ, atât celulele $CD4^+$ cât și $CD8^+$ pot fi mediatori ai citotoxicității. Acest fenomen apare printr-un mecanism secretor Ca^{2+}-dependent sau un mecanism de legare Ca^{2+}-independent. Fluxul de Ca^{2+} care apare în cursul activării, determină exocitoza granulelor citolitice. Aceste granule conțin o proteină litică numită *perforină* și serin-proteaze numite *granzime*. Polimerizarea perforinei în prezența Ca^{2+} extracelular induce defecte la nivelul membranei celulei țintă, permițând acțiunea de liză celulară a granzimei. În absența Ca^{2+}, celulele T pot induce apoptoza celulei țintă. Apoptoza reprezintă fenomenul de moarte programată care implică fragmentarea conținutului nuclear. Apare în condițiile în care Fas de suprafață este legat de ligandul său. Celulele T citotoxice suprareglează ligandul Fas pentru activare.

După activare, apare citotoxicitatea nonMHC-restrictivă, mediată de celulele T. Aceasta permite utilizarea celulelor T activate în aria de inflamație, fără ca un TCR specific al antigenului, să ia parte la procesul de apărare, sau, în cazul rejetului transplantului, să participe la imunitatea nocivă. Mecanismele distrugerii directe, mediate de celulele T a microorganislelor sau a țesuturilor care nu exprimă MHC, rămân încă incomplet elucidate. Celulele T care exprimă γδ TCR sunt efectori importanți ai citotoxicității non MHC restrictive. Acest tip de acțiune este indus printr-o concentrație crescută de IL-2, care poate fi relevantă la nivelul alogrefei respinse. Acest tip de distrugere poate fi implicat în rejetul indus de infecții sau traumatisme ale organului transplantat și este cu siguranță prezent în timpul rejetului sever MHC-direcționat.

Activarea celulelor B și expansiunea clonală. Celulele B recunosc antigenul în forma sa nativă fără a necesita transformarea și prezentarea acestuia moleculelor MHC. Anticorpii de suprafață legați de antigene conduc la proliferarea celulelor B și diferențierea în celule plasmatice. Ca și celulele T, pragul pentru activarea celulelor B este crescut. Acesta poate fi scăzut cu un factor 100, de semnale costimulatoare primite de complexul transmembranar CD19/CD21. Celulele B pot internaliza antigenele legate de anticorpii de suprafață și îi transformă, pentru a-i prezenta celulelor T. Ele pot primi semnale de la celulele T pe calea legării gp39 a celulelor T, mediată CD40. Acest semnal suprareglează exprimarea moleculelor B7 de pe celulele B și facilitează prezentarea antigenului și costimularea celulelor T. Astfel, celulele B pot lega antigenul aflat în circulație și pot iniția răspunsul celulelor T față de un antigen încorporat în țesuturile corpului. Celulele plasmatice (celule B activate) se diferențiază histologic prin aparatele lor Golgi hipertrofiate. Ele secretă cantități crescute de anticorpi monoclonali (anticorpi cu specificitate unică). În timpul procesului de activare, specificitatea anticorpilor este alterată prin maturarea afinității, așa după cum s-a detaliat anterior.

În plus față de secreția după expunerea la un antigen, anticorpii pot fi prezenți în circulație, fiind implicați în inițierea răspunsului la agenții patogeni comuni. Expunerea la antigen conduce la maturarea afinității celulelor B și schimbarea izotipului, și sinteza anticorpilor IgG cu afinitate crescută. Anticorpii care apar în mod natural sunt anticorpii de tip IgM cu afinitate scăzută, și se consideră că ei răspund la un spectru larg de epitopi carbohidrați, aflați pe suprafața multor agenți patogeni bacterieni comuni. Anticorpii naturali sunt responsabili de răspunsurile la antigenii ABO și rejetul discordant al xenografelor.

Citotoxicitatea mediată prin anticorpi. Anticorpii facilitează distrugerea și îndepărtarea celulelor antigenice. O dată ce se fixează pe un antigen, anticorpul servește ca loc de ancorare a componentei C1q a complementului. Pe calea cunos-

cută drept *cascada clasică de activare a complementului*, două porțiuni Fc ale anticorpului se leagă și inițiază activarea fracțiunii C3, C1q-mediată, enzima centrală de activare a cascadei complementului. Aceasta conduce la formarea complexului membranar de atac (MAC) a fragmentelor polimerizate C5, C6, C7, C8 și C9, având drept consecință ruptura membranei celulei țintă și liza acesteia. În plus, o serie de produși rezultați din clivajul fracțiunii C3 servesc ca agenți chemotactici pentru fagocite și ca opsonine ce potențează fagocitoza antigenilor. Anticorpii servesc și ca opsonine. Majoritatea celulelor fagocitice au receptori pentru fragmentul Fc al IgG și în mod activ înglobează ținte acoperite de anticorpi, în procesul cunoscut ca *citotoxicitate celulară anticorp-dependentă* (ADCC).

Anticorpii legați de endoteliu, și activarea ulterioară a complementului, alterează starea de activare a celulelor endoteliale. Aceasta conduce la retracție celulară și expunerea matricei subiacente, care potențează activarea și agregarea trombocitară. Activarea endotelială alterează mediul său anticoagulant în favoarea unuia procoagulant. Heparina sulfat, ca și trombomodulina sunt eliberate. Acestea previn activarea proteinei C trombomodulin-activată și interacțiunea proteinei C activate cu proteina S. Rezultatul este tromboza microvasculară, marcă a celor două tipuri de rejet a grefelor anticorp-mediate: rejetul hiperacut și rejetul vascular acut.

Sindroamele clinice de rejet

Rejetul a fost clasificat ca hiperacut, acut sau cronic, pe baza fiziopatologiei generale și modalităților efectorii ale sistemului imun interesat. Dintre acestea, doar rejetul acut poate fi cu succes reconvertit. Deși rejetul hiperacut nu are tratament, este unul dintre fenomenele cel mai posibil de prevenit. Rejetul cronic rămâne încă o problemă dificilă.

Rejetul hiperacut. Rejetul hiperacut (HAR) este cauzat de presensibilizarea organismului receptor la un antigen al donorului. Se dezvoltă în intervalul de câteva minute până la câteva ore ce urmează fenomenului de reperfuzie a grefei. Anticorpii circulanți prezenți anterior efectuării transplantului, rezultat al expunerii anterioare la aloantigenele donorului sau antigenele de grup sangvin ABO, se leagă de țesuturile provenite de la organismul donor. Acest fenomen inițiază procesul de liză celulară complement-mediată și induce o stare procoagulantă, ce are drept rezultat o tromboză imediată a grefei. Expunerea, de obicei, se realizează prin transplant, transfuzie sau sarcină. Deși nu există un tratament al rejetului hiperacut, o înțelegere minuțioasă a cauzei lui a determinat efectuarea de teste screening preoperatorii, numite limfocitotoxicitate încrucișată și compatibilitate ABO. Aceste două teste identifică combinația donor-receptor, în cadrul căreia HAR ar putea fi evitată. Încrucișarea este practicată prin amestecul celulelor (celule T neactivate care exprimă antigene MHC de suprafață din clasa I de molecule, dar nu și din clasa a II-a) de la organismul donor cu ser de la receptor, în prezența complementului. Fenomenul de liză indică prezența de anticorpi direcționați împotriva celulelor organismului donor. Există o mulțime de variații ale acestui test, fiecare detectând o serie de tipuri de anticorpi împotriva unei varietăți de antigene provenite de la organismul donor. Oricum, doar detectarea anticorpilor IgG direcționați împotriva moleculelor MHC ale clasei I reprezintă un test pozitiv și o contraindicație de efectuare a transplantului. Verificarea preoperatorie a compatibilității ABO și o încrucișare negativă previne în mod eficient rejetul hiperacut în 99,5% din cazurile de transplant.

O variantă de HAR întârziată, cunoscută sub numele de rejet vascular, este mediată de factorii umorali. Rejetul vascular apare în condițiile existenței în circulație a aloanticorpilor nocivi la niveluri plasmatice nedetectabile prin probele încrucișării, chiar dacă presensibilizarea a avut loc. O nouă expunere conduce la o nouă stimulare a celulelor B cu memorie, responsabile de sinteza anticorpilor donor-specifici. Rezultatul este funcționarea inițială a grefei, urmată de deteriorarea acesteia în sau în jurul celei de-a treia zile postoperatorii. Imunosupresia accentuată cu steroizi, combinată cu depleția nespecifică a anticorpilor prin plasmafereză, ocazional este încununată de succes în atenuarea rejetului vascular. Rejetul vascular apare și prin sinteza de novo a anticorpilor indusă de activarea celulelor B dependentă de celulele T.

Rejetul acut. Rejetul acut este cauzat în special de celulele T și apare după o perioadă de zile sau săptămâni. Poate apare în orice moment după primele 5 zile postoperator, dar este mult mai frecvent întâlnit în primele 6 luni, și este inevitabil rezultatul unui alotransplant dacă nu este folosită imunosupresia directă împotriva celulelor T. Pentru inițierea rejetului acut, celulele T leagă antigenul prin intermediul TCR proprii direct sau după fagocitoza țesuturilor provenite de la donor și reprezentarea peptidelor MHC de către APC propriu. Acest fenomen conduce la activarea celulară, așa după cum s-a descris anterior. Rezultatul este o infiltrare masivă a grefei cu celule T, cu distrugerea organului (Fig. 10-6).

Rinichii pot fi conservați suficient de mult timp pentru a permite alocarea organului unui organism receptor care să fie cât mai apropiat de MHC-ul organismului donor. Pentru alte organe compatibilitatea nu poate fi stabilită astfel. Incidența rejetului acut scade cu diminuarea diferențelor de la nivelul MHC, dar orice incompatibilitate crește riscul pacientului de distrugere a grefei mediată de celulele T și mandatează imunosupresia celulară T specifică. Ca și HAR rezultat în urma presensibilizării umorale, presensibilizarea la nivelul celulelor T determină o formă accelerată de rejet celular mediat de celulele T cu memorie.

Tratamentul conduce la restaurarea cu succes a funcției grefei în 90-95% dintre cazuri, iar insuficiența tratamentului are drept rezultat, aproape în toate cazurile, pierderea grefei. Recunoașterea promptă a fenomenului de rejet acut este imperativă. Majoritatea episoadelor de rejet acut la pacienții cu terapie imunosupresivă modernă sunt asimptomatice, până ce apar efectele secundare ale disfuncției de organ. În acel moment, fenomenul de rejet este bine stabilit și dificil de prevenit. Din acest motiv, monitorizarea fenomenului de rejet acut trebuie să fie intensă, în special în timpul primului an după transplant. Disfuncția inexplicabilă a grefei necesită biopsia promptă a acesteia și evaluarea în scopul depistării infiltratului limfocitar și a necrozei parenchimului acesteia caracteristică rejetului acut. Rejetul acut al ficatului transplantat este caracterizat prin infiltrat eozinofilic în plus față de cel limfocitar.

Rejetul cronic. Spre deosebire de rejetul acut și hiperacut, rejetul cronic (CR) este puțin înțeles. Este un fenomen insidios, apărând după o perioadă de luni sau ani, și deoarece mecanismul fiziopatologic nu este bine definit, el nu are tratament. Imunosupresia accentuată nu este eficientă în reconvertirea sau întârzierea progresiei rejetului cronic. Diferențierea lui de rejetul acut prin biopsie este importantă.

Fig. 10-6. Histologia fenomenului de rejet acut. Microfotografie a probei de biopsie renală cu celule T colorate în negru (metoda cu imunoperoxidază), care arată infiltrarea rinichiului cu celule T activate și afectare tubulară renală.

Rejetul acut poate fi suprapus peste CR, tratamentul pentru rejetul acut putând restabili funcția parțială a grefei. Din punct de vedere histologic, CR tinde să prezinte anomalii; indiferent de organul afectat, se caracterizează prin înlocuirea parenchimului cu țesut fibros cu un infiltrat limfocitar relativ difuz. Organele tapetate cu țesut epitelial prezintă o dispariție a celulelor epiteliale și distrugere endotelială. Fenomenul de rejet cronic este legat de recunoașterea MHC de către sistemul imun al organismului receptor, dar și factorii neimunologici par a avea un rol în progresia lui. Evoluția în timp, histologia și natura refractară a CR sugerează că distrugerea tisulară mediată celular nu este un mecanism primar. Efectele cumulative induse de recunoașterea imună medie subclinică prin intermediul verigilor sistemului imun, și expunerea la factorii solubili, incluzând citokinele fibrogenetice, acționează asupra epiteliului și endoteliului fragil. Fenomenul de rejet cronic necesită un nou transplant.

Imunosupresia

În absența unei supresii a sistemului imun, toate alogrefele sunt distruse. Redundanța și plasticitatea sistemelor imune dobândit și înnăscut previn orice manipulare prin care se împiedică distrugerea grefei. Așa cum recunoașterea alogrefei este mediată de un sistem imun format în scopul depistării și eliminării agenților patogeni microbieni sau, într-o măsură, a celulelor transformate malign, mijloacele ce alterează acest sistem afectează rețeaua vitală de apărare. Nici o intervenție imunosupresivă nu este specifică alogrefei; toate manevrele ce previn pierderea alogrefei cresc riscul de infecție sau malignitate a organismului receptor. Utilizarea selectivă a câtorva agenți imunosupresivi, acționând prin diferite mecanisme sinergice, este necesară pentru prevenirea cu succes a fenomenului de rejet, fără a îndepărta complet mijloacele de apărare ale organismului.

În cazul tuturor organelor, evenimentele ce apar în cursul transplantării sunt cele mai critice în stabilirea stării de absență a răspunsului imun necesară supraviețuirii pe termen lung a grefei. Din această cauză, imunosupresia este extrem de intensă în perioada postoperatorie imediată și în stadiile următoare. Această stare a sistemului imun al organismului receptor este cunoscută ca inducție a imunosupresiei. De obicei implică eliminarea completă a răspunsului celulelor T și nu poate fi menționată timp îndelungat fără apariția consecințelor letale. Medicamentele folosite pentru prevenirea rejetului acut pe parcursul vieții pacientului sunt numite imunosupresive de menținere. Acești agenți sunt bine tolerați dacă sunt dozați corespunzător. Toți au efecte secundare care cresc riscul infecției și a malignității. Imunosupresivele folosite pentru reconvertirea unui episod de rejet acut sunt numite agenți de salvare. Ei sunt similari agenților folosiți în terapia de inducție.

Corticosteroizii. Corticosteroizii, în special preparatele steroide cu efect glucocorticoid, rămân de bază în prevenirea și tratamentul rejetului alogrefei. Folosite singure, ele sunt ineficiente în prevenirea rejetului alogrefei, dar în combinație cu alți agenți descriși în continuare, cresc semnificativ supraviețuirea grefei. Doze crescute de steroizi sunt folosite ca agenți de salvare în tratamentul rejetului celular acut. Deși steroizii au un efect imunosupresiv dorit, ei pot contribui într-un mod semnificativ la apariția morbidității induse de transplant.

În ciuda folosirii de zeci de ani a steroizilor ca agenți antiinflamatori, mecanismul efectului imunosupresiv al glucocorticoizilor nu a fost complet elucidat. Glucocorticoizii se leagă de un receptor intracelular după pătrunderea nespecifică în citoplasmă. Complexul receptor-ligand pătrunde în nucleu, unde acționează ca o proteină de legare a ADN-ului și intensifică transcripția câtorva gene, cea mai importantă dintre ele fiind probabil IκB α. Această proteină se leagă de și inhibă funcționarea NF-κB, un activator cheie al cytokinelor proinflamatorii. În consecință, steroizii inhibă mecanismul primar prin care limfocitele amplifică răspunsul lor. Efectele rezultate sunt variabile. Steroizii blochează transcripția IL-1 și a TNF-α. Ei blochează sinteza IFN-γ, migrația PMN și eliberarea enzimei lizozomale de către PMN. Fosfolipaza A2 și ulterior întreaga cascadă a acidului arahidonic, sunt inhibate. Suprareglarea MHC este diminuată de steroizi. Prin blocarea răspunsului leucocitelor la agenții chemotactici și inhibarea acțiunii vasodilatatorilor, de tipul histaminei și prostaciclinei, steroizii exercită un efect profund de diminuare a răspunsului inflamator și proliferării celulelor T. Ei nu au o influență semnificativă asupra producerii de anticorpi.

Hidrocortizonul (cortizolul) este glucocorticoidul endogen major. Numeroși steroizi sintetici au un potențial antiin-

flamator mai mare și un efect mineralocorticoid mai redus decât cortizolul. În plus, timpul de înjumătățire plasmatic al fiecărui preparat variază. Cea mai frecvent folosită formă de steroizi este prednisonul sau substituentul lui cu administrare intravenoasă, metilprednisolonul.

Efectele adverse ale terapiei cu steroizi sunt numeroase. Pacienții care au primit steroizi de menținere au un ax hipotalamo-hipofizo-suprarenalian supresat. Când apare stresul exercitat de o afecțiune sau o leziune severă, acești pacienți necesită acoperire cu un preparat steroidian în doză egală cu capacitatea suprarenaliană endogenă. Aceasta nu trebuie să depășească 50mg hidrocortizon la fiecare 8 ore. Complicațiile acute includ afectarea toleranței organismului la glucoză, vindecarea tardivă a plăgilor, retenția hidro-electrolitică ce poate exacerba hipertensiunea și efectele SNC, de tipul insomniei, depresiei, nervozității și euforiei. Aceste evenimente, de obicei, pot fi ameliorate prin scăderea progresivă a dozei de steroizi. Efectele secundare cronice ale corticosteroizilor includ sindromul Cushing (obezitate centrală, acnee, vergeturi, hirsutism, modificări faciale), cataractă, emaciere musculară, și retardarea creșterii în perioada prepubertară. Pacienții prezintă o creștere a tendinței de formare a ulcerului peptic. Osteoporoza rezultă prin efectele combinate ale inhibării formării matricei osoase și inhibarea absorbției intestinale a calciului. Tendința actuală în cadrul transplanturilor este de a minimiza doza de steroizi folosită (limitând efectele secundare) prin adăugarea de doi până la patru alți agenți imunosupresivi. Există alte categorii de pacienți care nu necesită steroizi de menținere, de tipul acelora cu donori HLA-identici. În plus, ar trebui luat în considerare istoricul rejetului transplantului la pacienți; la pacienții care au supraviețuit un an în absența unui episod de rejet se poate lua în considerare întreruperea tratamentului cu steroizi.

Agenții antiproliferativi. ***Azatioprina.*** Antimetabolitul azatioprină a fost primul agent farmaceutic imunosupresiv folosit în transplantul de organe, și rămâne o parte integrantă a multor protocoale imunosupresive actuale. Azatioprina este supusă conversiei hepatice, inițial fiind transformată în 6-mercaptopurina (6-MP), și apoi în 6-tio-inozin monofosfat (6-tIMP). Acești derivați inhibă sinteza ADN prin alchilarea precursorilor ADN și inducerea alterărilor cromozomiale prin interferența cu mecanismele de refacere a ADN. Ei inhibă conversia enzimatică a inozin monofosfatului (IPM) la adenozin monofosfat (AMP) și guanozin monofosfat (GMP). Efectul principal este de depleție a adenozinei celulare. Efectele azatioprinei sunt relativ nespecifice; ea acționează nu doar asupra proliferării limfocitare și a PMN, ci și asupra diviziunii rapide a celulelor.

Azatioprina inhibă în mod eficient rejetul când se administrează ca un agent de întreținere, dar, spre deosebire de steroizi, nu are nici o valoare ca agent de salvare sau inducție. Se administrează în doză de 1-3 mg/Kgc/zi. Toxicitatea lui se manifestă în principal la nivelul măduvei osoase, mucoasei intestinale și ficatului. Doza se scade în condițiile unei diminuări a numărului total al leucocitelor sau se oprește administrarea în cazul dezvoltării leucopeniei (de obicei un număr mai mic de 3000/µl). În prezența infecției, azatioprina este contraindicată pentru a nu împiedica răspunsul fiziologic al sistemului imun. Deoarece azatioprina este un hepatotoxic, utilizarea ei este limitată în caz de disfuncție hepatică și este rar folosită în transplantul de ficat. Mycofenolat mofetilul a câștigat popularitate ca un antimetabolit purinic mult mai specific.

Mycofenolat mofetil. Mycofenolat mofetilul (MMF) (RS-61443) este un agent imunosupresiv potent folosit la adulți. Este un ester morpholinoetilic al acidului mycofenolic (MPA), un inhibitor noncompetitiv, reversibil al IMP dehidrogenazei. Această modificare îmbunătățește biodisponibilitatea MPA.

Metabolismul fiziologic purinic necesită ca GMP să fie sintetizat pentru sinteza ulterioară a guanozin trifosfat (GTP) și deoxiguanozin monofosfat (dGTP). GTP este necesar pentru sinteza ARN și dGTP pentru sinteza ADN. GMP se formează din IMP prin acțiunea IMP dehidrogenazei, MMF împiedicând un pas critic în sinteza ARN și ADN. O importanță majoră o reprezintă prezența unei „căi salvatoare" pentru sinteza GMP în majoritatea celulelor cu excepția limfocitelor (hipoxantin guanin fosforibosyl transferaza catalizează sinteza directă a GMP din guanozină). MMF exploatează diferența dintre limfocite și alte țesuturi de la nivelul organismului, inclusiv PMN, pentru realizarea efectelor imunosupresive relativ selective. MMF blochează răspunsul proliferativ atât al limfocitelor B, cât și al celor de tip T, inhibă sinteza anticorpilor și previne generarea celulelor T citotoxice. MMF, de asemenea, suprimă puternic răspunsul in vitro al celulelor B cu memorie.

MMF nu determină nefrotoxicitate sau hepatotoxicitate la doze imunosupresive, iar potențialul supresiv medular este mai redus decât cel al azatioprinei. Iritația gastrointestinală medie, sub formă de diaree și greață, a fost raportată. Datorită toxicității sale reduse la ființele umane și a efectului său antiproliferativ asupra celulelor T și B, MMF a fost evaluat într-un studiu clinic multicentric pe subiecți cu alotransplant renal, comparându-l, în combinație cu prednisonul și cyclosporina, cu azatioprina, prednisonul și cyclosporina. Rezultatele au arătat că MMF a scăzut rata rejetului biopsic-demonstrat sau a eșecului tratamentului de la 48% la 31% și a scăzut și necesitatea agenților antilimfocitari în cadrul terapiei de salvare de la 20% la aproximativ 5-10%, în funcție de doza de MMF folosită. MMF a înlocuit azatioprina la pacienții cu risc crescut de rejet. MMF este eficient ca și agent de salvare. În comparație cu dozele crescute de metilprednisolon, în tratamentul rejetului biopsic-demonstrat, MMF a redus incidența pierderii grefei la 45% și a riscului rejetului recurent la 50%. MMF poate interacționa cu tacrolimus, potențând efectul și posibil și efectele secundare ale acestui drog.

Inhibitorii de calcineurin. ***Cyclosporina.*** În 1976 Borel a demonstrat capacitățile imunosupresive celulare T ale ciclosporinei A, un endecapeptid ciclic izolat din ciuperca *Tolypocladium inflatum Gams*. În 1983 cyclosporina a fost aprobată pentru a fi folosită în Statele Unite. Utilizarea ei a avut drept consecință o creștere spectaculoasă a rezultatelor tuturor transplanturilor de organ, dar în special a transplantului hepatic și cardiac. Ea a rămas ca agent imunosupresiv principal în cadrul majorității protocoalelor terapeutice de menținere.

Mecanismul de acțiune al cyclosporinei este mediat în special prin capacitatea acesteia de legare a cyclophilinei, o proteină citoplasmatică. Cyclophilina este o cis-trans peptidil-prolil izomerază esențială pentru plierea corespunzătoare a lanțurilor proteice (cunoscută ca o rotamază sau o imunophilină). Această funcție a cyclophilinei nu este esențială pentru efectele imunosupresive ale cyclosporinei, dar poate fi în legătură cu efectele toxice secundare ale drogului. Complexul cyclosporină-cyclophilină se leagă cu o afinitate crescută de complexul calcineurin-calmodulin și blochează rolul său în cadrul fosforilării calciu-dependente și în activarea factorului

de reglare a transcripției NF-AT. Aceasta previne transcripția genei pentru IL-2 și a altor gene obligatorii pentru activarea celulelor T. Rolul ciclophilinei în cadrul citotoxicității celulare este întrerupt, probabil. Ciclosporina inhibă reversibil răspunsurile imune mediate de limfocitele T, dar nu împiedică recunoașterea antigenului de către celulele T, și efectele sale pot fi contracarate de către IL-2 exogenă (sau în cursul unui episod de rejet, ambientală). Din acest motiv, o dată ce IL-2 este prezentă la nivelul grefei, ciclosporina este ineficientă. Ciclosporina activează doar ca un agent de menținere și este ineficientă ca și agent de salvare.

Ciclosporina este un polipeptid ciclic, insolubil în soluții apoase, dar solubil în lipide și solvenți organici. Un preparat sub formă de microemulsie este disponibil în prezent deoarece a îmbunătățit natura lipofilică a ciclosporinei. De obicei se administrează oral, dar poate fi administrată și intravenos prin injectare lentă. În timp ce absorbția gastrointestinală a ciclosporinei depinde de lichidul biliar (o preocupare importantă în cadrul transplantului hepatic), absorbția ei în forma de microemulsie nu depinde de el. Ciclosporina este metabolizată de către enzimele citocromului P-450 hepatic, și nivelurile sangvine sunt crescute de către inhibitorii citocromului P-450 (ketoconazol, eritromicină, blocanții canalelor de calciu) și scăzute de către inductorii citocromului P-450 (rifanpicina, fenobarbital, fenitoin). Insuficiența hepatică scade clearence-ul ciclosporinei, deoarece 90% dintre metaboliții săi sunt eliminați prin bilă. Insuficiența renală nu alterează semnificativ clearence-ul ciclosporinei, deoarece doar 6% din doza administrată se elimină prin urină.

Ciclosporina determină nefrotoxicitate în funcție de doza administrată, deoarece are un efect vasoconstrictor pe arteriolele renale proximale. Ciclosporina tinde să crească rezistența vasculară la nivelul rinichiului și poate întârzia fenomenul de rezoluție al necrozei tubulare acute sau al insuficienței hepatorenale. Un efect suplimentar constă într-o reacție idiosincrazică ce produce un sindrom hemolitic uremic. Hiperkalemia poate fi o consecință a efectelor sale la nivelul tubilor renali proximal și distal. Utilizarea îndelungată cauzează în 30% din cazuri reducerea funcției renale, care de obicei poate fi reversibilă prin oprirea administrării drogului. Hipertensiunea este un efect advers frecvent, dar de obicei poate fi tratată eficient. Ciclosporina determină frecvent efecte locale neurologice constând în tremur, parestezii, migrenă, depresie, confuzie, somnolență și, rareori, convulsii. Hipertricoza facială, a brațelor și spatelui se întâlnește la 50% dintre pacienți. Hiperplazia gingivală poate apare, de asemenea. Hepatotoxicitatea cu creșterea bilirubinei și a aminotransferazelor serice poate apare, la fel de bine ca și creșterea fosfatazei alcaline osoase. Toxicitatea renală apare de obicei înaintea celei hepatice.

Tacrolimus. Tacrolimusul (FK 506) este un macrolid sintetizat din *Streptomyces tsukubaensis,* care a fost descoperit în 1984 în Japonia în cursul unei cercetări pentru noi agenți imunosupresivi. Kino și colaboratorii săi au demonstrat primii caracteristicile imunosupresive ale substanței in vitro, în 1987. Tacrolimusul, ca și ciclosporina, blochează efectele NF-AT, previne transcripția cytokinelor și blochează activarea celulelor T. Ținta intracelulară este o proteină imunofilă diferită de cyclophilină, cunoscută ca proteină de fixare a FK (FK-BP), efectul tacrolimusului fiind aditiv celui al ciclosporinei, și utilizarea combinată a tacrolimusului și ciclosporinei produce o toxicitate crescută. Tacrolimusul este de 100 de ori mai puternic în blocarea sintezei de IL-2 și IFN-γ față de ciclosporină. Ca și ciclosporina, efectele tacrolimusului sunt relativ T-specifice, dar în plus față de rolul său ca agent de întreținere, tacrolimusul și-a dovedit și capacitatea de agent de salvare. Profilul efectelor adverse ale tacrolimusului este similar cu acela al ciclosporinei, în ceea ce privește toxicitatea renală și hepatică. Neurotoxicitatea, sub forma tremorului și a tulburărilor statusului mental, este oarecum mai pronunțată, ca și efectul său diabetogen. Efectele adverse cosmetice sunt substanțial reduse. Tacrolimusul este extrem de eficient în transplantul hepatic, fiind medicamentul de elecție. Entuziasmul utilizării lui la copii, în special la cei mici, a fost temperat de o rată crescută a afecțiunilor limfoproliferative post-transplant (PTLD), ce numără aproximativ 40% în unele studii. Acest lucru poate reflecta lipsa de experiență în dozarea substanței.

Preparatele antilimfocitare. ***Globulina antilimfocitară.*** Globulina antilimfocitară (ALG) este un ser policlonal sintetizat prin inocularea organismelor aparținând speciilor heterologe cu limfocite umane, colectând apoi plasma și purificând fracțiunea IgG. Timocitele sunt folosite mai mult decât limfocitele, și se obține globulina antitimocitară (ATG). Cea mai frecventă specie inoculată este calul și ATGAM este preparatul cel mai larg utilizat. Serurile de la iepuri și capre sunt de asemenea folosite. ATGAM marchează mediatorul central al fenomenului de rejet acut, celulele T, prin fixarea pe multipli epitopi ai acestui tip celular și promovarea clearence-ului lor prin liza complement-mediată, fagocitoza opsonin-indusă și înglobarea receptorilor cheie de suprafață. Deoarece ATGAM este policlonal (compus din anticorpi cu specificitate multiplă), anticorpii față de celulele T și B, și probabil și alte celule, sunt prezenți. Doar o mică fracțiune serică este estimată a fi activă din punct de vedere biologic împotriva limfocitelor T. Unul dintre efectele adverse predominante este reprezentat de trombocitopenia severă, care poate rezulta din reactivitatea încrucișată cu trombocitele și astfel se limitează utilizarea substanței.

Doza uzuală de ATGAM este de 10-20 mg/Kgc/zi, administrată intravenos, doza putând fi ajustată în funcție de toxicitate. Durata uzuală a tratamentului este de 10-14 zile, dar aceasta poate varia. ATGAM ar trebui administrată printr-o linie centrală pentru a evita fleboscleroza și printr-un filtru pentru a preveni administrarea agregatelor insolubile care se pot forma în timpul depozitării. Administrarea ar trebui realizată lent (în decurs de 4-6 ore) pentru limitarea intensității oricăror reacții adverse. Orice antecedent de alergie la cai sau la produse ale acestora ar trebui exclus înainte de administrarea ATGAM. Testările cutanate intradermice sunt utile, dar anafilaxia este rară.

ATGAM este cel mai frecvent folosit ca parte integrantă a protocoalelor multidrog de inducere a imunosupresiei în cadrul transplanturilor renale, ce conțin ciclosporină, azatioprină sau mycofenolat mofetil și prednison. Limitarea dozei fiecărui drog utilizat, care reduce și efectele secundare, este normală în cursul terapiei multidrog. ATGAM este deseori folosit secvențial cu ciclosporina sau tacrolimusul în perioada imediată postoperatorie după transplantul renal pentru evitarea nefrotoxicității acestor substanțe folosite în cursul transplantului.

Majoritatea efectelor secundare ale ATGAM sunt generate de originea lui heterologă și de compoziția heterogenă, dar efectele secundare majore sunt rare, și substanța este bine tolerată de majoritatea organismelor receptoare. Cele mai frecvente simptome sunt rezultatul eliberării citokinelor

după legarea anticorpilor. Frisoanele și febra apar la 20% dintre pacienți. Aceste simptome, de obicei, sunt trecătoare și pot fi ameliorate prin pretratament cu steroizi, antihistaminice și antipiretice. Simptomele diminuează ca intensitate pe măsură ce tratamentul progresează. O erupție cutanată caracterizată prin pustule mari, extinse și eritematoase localizate pe trunchi, gât și extremitățile proximale se poate dezvolta la 15% dintre pacienți. Nu este necesară întreruperea tratamentului deoarece aceste simptome pot fi tratate eficient și cu un antihistaminic. Trombocitopenia și leucopenia necesită modificări ale tratamentului. Trombocitopenia apare, cu diferite grade, la majoritatea pacienților, iar leucopenia apare ceva mai rar. De asemenea, poate apare și fenomenul de hemoliză. Când utilizarea ATGAM este imperativă, trebuie realizată o monitorizare zilnică a numărului leucocitelor și trombocitelor. Scăderea dozei sau întreruperea temporară a tratamentului este însoțită de o revenire rapidă. Dacă problema este trombocitopenia și tratamentul trebuie continuat, este necesară o transfuzie de masă trombocitară anterior inițierii terapiei specifice. Deoarece preparatele antilimfocitare inhibă limfocitele T, ele pot inhiba imunitatea mediată celular. Utilizarea ALG a fost asociată cu o creștere a reactivării și dezvoltării infecțiilor primare cu cytomegalovirus (CMV). În afară de infecțiile cu CMV, pot apare frecvent după tratamentul cu preparate antilimfocitare și infecții cu virus herpes simplex (HSV), Epstein-Barr (EBV) și varicelă.

OKT3. Anticorpii monoclonali au ținte specifice. Tehnologia prin care se realizează cantități eficiente de anticorpi monoclonali de la hibrizi a fost descoperită la sfârșitul anilor '70 de Kohler și Milstein. Singurul preparat comercial valabil de anticorpi monoclonali utilizat în transplantul de organe este anticorpul monoclonal murinic față de subunitatea de transducție a semnalului de pe celulele T umane (CD3), cunoscută sub denumirea de Orthoclone OKT3. OKT3 este produsul unui hibrid format dintr-o celulă mielomatoasă și un limfocit murinic, capabil de a sintetiza anticorpul; liniile celulare sunt cultivate în lichidul peritoneal al șoarecelui și produsul final este purificat.

Există o serie de căi prin care OKT3 își manifestă efectele. Determinantul CD3 este un grup de proteine transmembranare prezent pe suprafața tuturor limfocitelor T mature. Deoarece OKT3 se leagă de determinantul CD3, el inhibă semnalul de transducție al receptorului celular T de legare a antigenului și împiedică amplificarea episodului de rejet. După administrarea OKT3, apare o scădere rapidă a numărului limfocitelor T circulante. Acesta este parțial rezultatul opsonizării și clearance-ului de către sistemul reticuloendotelial al complexului OKT3-limfocite. Câteva zile după administrare, există o revenire a celulelor T care exprimă moleculele CD4 și CD8 de legare accesorii, dar și o absență a receptorilor celulari T. O altă cale prin care OKT3 își exercită efectele sale constă în scăderea numărului complexelor receptoare celulare T, cu producerea unei celule T „oarbe" incapabile de legare a antigenului. În afară de interferența cu generarea de celule T citotoxice și modularea proteinelor celulare de suprafață, OKT3 blochează acțiunea citotoxică a celulelor T deja activate printr-o activare necorespunzătoare și prin degranulare. Aceasta reprezintă poate cea mai importantă funcție a sa, dar conduce la efecte secundare substanțiale.

Citokinele derivate din celulele T au evoluat ca activatori ai celulelor adiacente. Eliberarea lor este puternic polarizată către partea celulei activ angajate în contactul intercelular. Cel mai potent activator al celulelor T, IL-2, exercită multiple efecte în cadrul buclei de reglare autocrină. Panactivarea celulelor T ale corpului conduce la activarea temporară și eliberarea sistemică de cytokine. Aceasta este similar, dar mai mare ca magnitudine decât efectul exotoxinei superantigenice stafilococice, agentul etiologic al sindromului șocului toxic. Administrarea OKT3 conduce la o eliberare intensă, sistemică de cytokine, sindrom care poate avea drept consecințe hipotensiunea, edemul pulmonar și, rareori, miodepresia cardiacă letală. La aproximativ 2% dintre pacienți, răspunsul inflamator se manifestă ca o inflamație meningeală aseptică. Administrarea de doze crescute de metilprednisolone anterior administrării de OKT3 este necesară blocării răspunsului advers, dar rareori acest răspuns este cuplat în totalitate. Sindromul diminuează printr-o subdozare pe măsură ce celulele țintă disponibile pentru degranulare sunt consumate sau distruse.

Doza uzuală de OKT3 la adult este de 5 mg/zi, timp de 10-14 zile. Spre deosebire de ATGAM, care trebuie administrat lent și pe o linie venoasă centrală, OKT3 se administrează în bolus, injectat în decurs de 1 minut și pe o linie periferică. Pretratamentul cu metilprednisolone anterior administrării OKT3 precum și administrarea de antihistaminice și antipiretice vor ajuta la limitarea reacțiilor adverse. Măsurarea nivelurilor serice de OKT3 este posibilă, dar nu se practică de rutină. Mult mai frecvent, procentul de celule CD3 pozitive este determinat prin fluxcitometrie. Prezența a mai puțin de 10% de celule CD3 pozitive, de obicei, se asociază cu eficiența tratamentului; un procent de peste 10% celule CD3 pozitive, de obicei, este un indicator al prezenței anticorpilor anti-OKT3, care pot limita efectul terapeutic. Acești anticorpi pot fi direcționați împotriva regiunilor structurale ale anticorpilor (regiuni constante sau variabile) sau situsului prezent de legare (idiotipic) al anticorpului OKT3; ei, de obicei, se dezvoltă după o acțiune prelungită a OKT3 sau după încetarea tratamentului. Nivelurile acestor anticorpi pot fi măsurate. Există dovada că utilizarea azathioprinei și a altor agenți imunosupresivi în timpul tratamentului cu OKT3 poate reduce formarea anticorpilor anti-OKT3. Ocazional, creșterea dozei de OKT3 poate antagoniza efectul acestor anticorpi.

OKT3 a fost pentru prima dată utilizat ca agent de salvare în tratamentul rejetului acut al alografei renale. Este net superior terapiei steroidiene convenționale de stopare a rejetului și îmbunătățire a supraviețuirii alografei, dar efectele sale secundare și natura limitată a răspunsului anticorpilor antimurinici au servit la limitarea utilizării lui în tratamentul rejetului steroid-rezistent. Folosirea OKT3 în protocoalele de inducție a imunosupresiei în transplantele renale este frecventă. Există date certe care susțin utilizarea OKT3 la pacienții cu risc imunologic crescut, de tipul acelora ce necesită retransplant renal, pentru îmbunătățirea supraviețuirii grefei. OKT3 este larg utilizat în transplantul cardiac și poate fi folosit la conversia rejetului steroid-rezistent la pacienții receptori de transplant hepatic.

OKT3, ca și alte preparate antilimfocitare, determină o rată crescută de reactivare a cytomegalovirusului. Infecția cu virus Epstein-Barr ce conduce la afecțiuni limfoproliferative a fost raportată în cazul folosirii OKT3. Pacienții copii tratați cu OKT3 au un risc crescut de infecție cu virusul varicelei. Nu este neobișnuită constatarea unui nivel crescut al creatininei serice după primele doze de OKT3, administrat pentru tratamentul rejetului acut al alografei renale. Aceasta poate fi rezultatul lizei limfocitelor T la nivelul tubilor renali. Creatinina, de obicei, crește timp de 2-3 zile și scade apoi, pe măsură ce tratamentul progresează.

Noi agenți imunosupresivi. ***Rapamycina.*** Rapamycina este un antibiotic macrolid derivat din *Stretomyces hygroscopicus.* Acest agent a fost descris inițial ca un agent fungicid și ulterior s-a descoperit a avea caracteristici imunosupresive. Din punct de vedere structural, rapamicina este similară tacrolimusului, și s-a dovedit că fiecare contracarează activitatea biologică a celuilalt. Ambele interacționează cu proteina citoplasmatică FK-BP, dar rapamicina nu afectează acțiunea calcineurinei, deoarece legăturile ei sterice împiedică contactul cu această moleculă. Rapamicina nu inhibă expresia NF-AT sau a IL-2, dar împiedică semnalul transducției la nivelul receptorului IL-2 (IL-2R) prin interacțiunea complexului rapamicină/FK-BP cu proteina citoplasmatică RAFT-1, o kinază obligatorie în activarea IL-2R-asociată. În acest context, cascada kinazei p70 S6 este blocată și celulele T sunt oprite de a intra în faza S a replicării celulare. Acest fapt are avantajul întreruperii căii de activare a celulelor T chiar și în prezența IL-2 provenită dintr-o sursă exogenă sau în procesul de rejet. Alți receptori sunt de asemenea afectați, incluzându-i pe aceia pentru IL-4, IL-6 și ai factorului de creștere plachetar (PDGF). Un alt beneficiu constă în capacitatea rapamicinei de antagonizare a limfoamelor cu celule B și, posibil, poate fi utilizată în prevenirea dezvoltării unor afecțiuni limfoproliferative post-transplant.

La doze foarte scăzute de rapamicină se prelungește supraviețuirea alogrefelor cardiace și cutanate la șoarece, și a alogrefelor cardiace la șobolan. Este semnificativ mai potentă decât cyclosporina. Studiile in vitro au demonstrat o acțiune sinergică marcantă a rapamicinei, cyclosporinei și steroizilor, ceea ce permite o reducere masivă a dozelor în condițiile inhibării proliferării limfocitare. Aceste cercetări sunt importante, deoarece toxicitatea acestor agenți ar trebui redusă prin terapie combinată. Nefrotoxicitatea nu a fost observată, dar hipertrigliceridemia poate fi un efect secundar semnificativ.

Deoxyspergualin. Antibiotic antitumoral, spergualinul a fost izolat din *Bacillus laterosporus* în 1981. Deoxyspergualinul (DSG) are caracteristici antiproliferative puternice, și este un agent imunosupresiv. Mecanismul DSG nu este complet înțeles, dar există dovada unui efect predominant antimonocito-antimacrofagic. El inhibă translocația nucleară a NF-κB, probabil prin asocierea sa cu proteinele șocului termic HSP 70 și HSP 90. Această interacțiune inhibă eliberarea IκB, posibil mimând o parte importantă a mecanismului de acțiune al steroizilor. Relația strânsă cu HSP, combinată cu dovada faptului că efectul inhibitor al DSG asupra celulelor T citotoxice poate fi abolit prin cytokina IFN-γ suprareglată-MHC, sugerează că efectul principal al DSG constă în inhibarea prezentării antigenului sau a funcției costimulatorii a APC.

DSG este eficient pentru prelungirea supraviețuirii alogrefelor pe modelele animale de transplant renal, pancreatic, hepatic și cardiac. Studiile asupra transplantului renal sugerează că este eficient în acest caz. Deși au fost notate tulburări severe gastrointestinale la câini, acestea pot fi specifice în funcție de specie. Un studiu al cazurilor de organisme receptoare ale transplantului renal cu rejet la care s-a administrat DSG, raportează doar tulburări gastrointestinale medii. Migrena, oboseala, parestezii periorale și scăderea numărului de leucocite și trombocite și a nivelului hematocritului, au fost descrise. Nici una dintre aceste manifestări nu este severă, suficient pentru a justifica întreruperea tratamentului. Rata generală de răspuns a fost de 79% în 34 de cazuri de rejet. Studiul adițional este necesar pentru elucidarea mecanismului de acțiune al DSG și a locului său în galeria imunosupresivelor.

Brequinar. Brequinar sodic (BQR) este un agent imunosupresiv care inhibă selectiv proliferarea celulelor T și B. El acționează prin inhibarea enzimei dihidroorotat-dehidrogenază, interferând cu sinteza pirimidinei. BQR, ca și mycofenolat-mofetilul, inhibă sinteza ADN-ului limfocitar și stopează procesul de rejet la nivelul expansiunii clonale. Prelungirea supraviețuirii alogrefelor cardiace, renale și hepatice a fost dovedită printr-o serie de modele experimentale și efectele BQR sunt sinergice cu cyclosporina. Efectele secundare sunt legate, în principal, de leucopenie.

Strategiile anti-IL-2. Una dintre metodele de realizare a unei imunosupresii mult mai specifice constă în identificarea antigenelor exprimate doar pe limfocitele activate. Receptorul interleukinei 2 (IL-2R) este un asemenea antigen. Deși forma cu afinitate redusă a IL-2R este exprimată la nivelul celulelor T, tipul de afinitate crescută necesară pentru expansiunea clonală este dependent de supra-reglarea subunității 55-KD, cunoscută ca și Tac. Experiența cu anticorpii monoclonali anti-Tac a fost încurajatoare. Inducția cu anti-Tac a redus și prevenit frecvența episoadelor de rejet precoce, când s-au folosit în combinație cu cyclosporina. Deoarece anti-Tac și cyclosporina acționează sinergic, ar putea fi folosite doze scăzute de cyclosporină, ceea ce duce la scăderea nefrotoxicității. Anticorpul monoclonal IgG2a de șobolan, 33B3.1, s-a dovedit a avea rezultate excelente în prevenirea rejetului post-transplant, chiar în absența cyclosporinei. O dată fenomenul de rejet apărut, 33B3.1 a fost eficient în reconvertirea episoadelor de rejet doar în 60% din cazuri. Experiențe au fost raportate cu BT563, de asemenea de origine murinică. Într-un studiu dublu-orb, placebo-controlat folosind BT563 ca și agent inductor alături de cyclosporină și prednison, absența rejetului la 3 luni a fost observată în 89% din cazuri în cadrul grupului tratat, comparativ cu 72% în grupul de control. Deși aceste rezultate sunt comparabile cu alte strategii de inducție cu ATGAM sau OKT3, profilul efectelor secundare a fost mult mai favorabil. Această metodă combină specificitatea terapiei monoclonale cu marcarea unui ligand inactiv, evitând sindromul de eliberare accentuată de cytokine întâlnit în administrarea de OKT3, și liza celulară întâlnită în condițiile administrării ATGAM. Urmărirea pe lungă durată este necesară pentru evaluarea amănunțită a eficienței acestor agenți.

Blocada costimulatoare. Prevenirea fenomenului de rejet s-a bazat pe o strategie de supresie farmacologică a activării celulelor T sau ablația celulelor T. Deși această metodă este eficientă, nu este specifică răspunsului alogenic; ea realizează pan-supresia imunității T celulare. O înțelegere mult mai clară a biologiei celulelor T poate permite controlul specific al imunității prin exploatarea necesității stimulării duale a celulelor T. O dată ce TCR este angajat, celula T poate urma una din cele două căi: activarea, prin legarea CD28 de B7, sau anergia, în absența fixării CD28. Întreruperea căii CD28 a costimulării poate dezactiva selectiv doar acele celule supuse legării de alogrefă, îndepărtând celulele nonreactive neafectate. Un număr crescut de studii dovedesc un efect tolerogenic al blocadei biologice specifice a căii CD28 sau CD40. La rozătoare, blocarea simultană a CD28 și CD40 în timpul transplantului poate permite supraviețuirea pe timp nedefinit a alogrefelor cardiace și cutanate, fără necesitatea vreunei imunosupresii ulterioare. Agenții aflați în studiu includ anticorpii direcționați împotriva B7-1 și B7-2, CD28, CD40, gp39 și a proteinei de fuziune, CTLA4-Ig, care leagă receptorul CTLA4 de fragmentul Fc al IgG.

Xenotransplantul

Succesul transplantului a condus la o largă aplicabilitate a sa, dar indicațiile pentru înlocuirea unui organ s-au extins dincolo de posibilitățile de furnizare de donori. Majoritatea organismelor care ar putea beneficia de un transplant de organ sunt incapabile de a primi unul, și aceia care primesc unul, de obicei, sunt supuși unui timp de așteptare semnificativ și unei deteriorări marcate anterior intervenției chirurgicale. Mulți cercetători au examinat posibilitatea xenotransplantului, pentru creșterea disponibilității acestor organe. Există două tipuri de xenografe, discordante și concordante. Imunologia acestor două tipuri de xenografe diferă semnificativ.

Xenografele concordante. La ființele umane, grefele concordante sunt obținute de la specii apropiate, de tipul maimuțelor Old World și maimuțelor comune. Elementul principal de definire a animalului ca fiind concordant, constă în asamblarea antigenilor carbohidrați pe suprafața celulară. În mod particular, enzima galactozil-transferază este absentă la aceste animale, inhibând sinteza dizaharidelor N-linkate galactoză α(1-3) galactoza [GAL α(1-3) GAL]. Ele exprimă antigenele tipice de grup sangvin ale sistemului ABH. Anticorpii prezenți în circulația potențialelor organisme receptoare umane pot fi indicatori ai sistemului ABH, evitând fenomenul de rejet hiperacut (HAR) care apare în cazul alografelor. Când HAR este îndepărtat ca și amenințare, mecanismele tipice ale fenomenului de rejet a grefei rămân, inclusiv rejetul celular acut, rejetul vascular acut și, probabil, rejetul cronic.

Majoritatea elementelor moleculare esențiale, responsabile de prezentarea antigenului și rejetul mediat prin celulele T sunt conservate la mamifere. Polimorfismul xenogenic MHC este restricționat la regiunea de legare a antigenului, zonele responsabile de legarea moleculelor accesorii fiind intacte. Moleculele costimulatorii și de adeziune necesare pentru o interacțiunea corespunzătoare a celulelor T cu celulele țintă funcționează bine dincolo de bariera de specie. Din această cauză, rejetul celular și rejetul umoral T-dependent se produc la fel ca în cazul unei alografe complet incompatibile la nivelul locusului HLA.

Modelele experimentale ale rejetului xenografei concordante și, ocazional, încercările clinice, au demonstrat că xenotransplantul concordant este realizabil cu ajutorul agenților farmaceutici imunosupresivi. Prevenirea rejetului xenografei concordante ar necesita inducția cu agenți biologici specifici celulelor T și supresie celulară cronică, incluzând inhibitorii calcineurinei, un agent antiproliferativ de tipul mycofenolat mofetilului, și steroizi. Rezultate similare acelora întâlnite în cazul alografelor cu caracteristici asemănătoare reduse sunt de așteptat, inclusiv complicațiile induse de imunosupresia necesară grefării. Cu excepția transplantului cardiac neonatal, folosirea speciilor inteligente pe cale de dispariție, cu o capacitate redusă de a se înmulți sau cu mutații genetice, nu satisface nevoia de organe de aceleași dimensiuni, rapid disponibile. Aplicarea pe scară largă a xenografelor concordante ar scădea rapid numărul primatelor non-umane, în special dacă se ia în considerare rata de pierderi extrapolată la alografele cu caracteristici asemănătoare reduse. Preocuparea de bază constă în aceea că transferul zoonotic al bolii, în special afecțiunile retrovirale, ar supune pacientul la un risc indubitabil. Se anticipează că xenotransplantul va interesa, în principal, speciile discordante.

Xenografele discordante. Grefele discordante sunt obținute de la specii îndepărtate, de tipul maimuțelor New World și nonprimate. Când se transplantează organele la ființe umane, acestea suferă rapid fenomenul de rejet hiperacut. Cauza principală a rejetului variază de la o specie la alta, dar, în general, implică anticorpii IgM preformați, direcționați împotriva reziduurilor de carbohidrați atipici, de tipul GAL α (1-3) GAL, acționând împreună cu complementul. Acești anticorpi ar putea servi ca protectori împotriva bacteriilor cu reactivitate încrucișată. Rejetul sever mediat prin celulele T poate apare deoarece celulele T umane pot fi legate și activate de MHC discordant. Apar răspunsurile induse de anticorpi, similar rejetului vascular masiv. Pe lângă modelele tipice ale rejetului celular, există un efect substanțial negativ al celulelor natural killer și a altor elemente celulare înnăscute.

Datorită spectrului de efectori implicați în fenomenul de rejet discordant, intervenția la toate nivelurile imunității înnăscute și dobândite va fi necesară pentru asigurarea succesului grefei. O abordare multimodală va fi necesară. Progrese semnificative au fost obținute, mai ales la porci, pentru stabilirea unei surse xenogene de organisme donoare. O serie de grupuri de cercetări au indus alterări transgenetice la porci pentru exprimarea proteinelor reglatoare ale complementului uman, de tipul CD59, factorului accelerator al alterării și proteinei cofactorului membranar. Alți cercetători au indus alterări ale balanței transformării carbohidraților cu favorizarea sintezei antigenului H tipic în defavoarea celei a GAL α (1-3)GAL. Adițional imunosupresiei convenționale, aceste intervenții la fel ca și o serie de inhibitori ai complementului, inclusiv anticorpii monoclonali anti-C5, factorul veninului de cobră și receptorul de tip 1 solubil al complementului, au fost încununate de succes în inhibarea HAR și extensia supraviețuirii la primate de la minute la săptămâni.Deși aplicațiile clinice au rămas cu câțiva ani în urmă, flexibilitatea oferită de ingineria genetică va permite onorarea comenzilor de organe funcție de necesar.

GREFELE VASCULARE ȘI NERVOASE

Hans W. Sollinger

Grefele vasculare, de obicei, sunt folosite ca autografe. Utilizarea lor predominantă constă în repararea defectelor arteriale sau a arterelor aterosclerotice. Grefele venoase reprezintă conduita terapeutică optimă în realizarea bypass-ului arterei coronare. Vena safenă este prelevată de la unul sau ambele membre pelvine ale pacientului, pentru revascularizarea coronariană. Manevrarea cu atenție a grefelor venoase, cu evitarea traumatismelor mecanice și a supradistensiei în timpul restabilirii fluxului sangvin, este obligatorie. Grefele venoase pot suferi de-a lungul timpului aceleași modificări ca și arterele coronare ale pacientului. Grefele venoase sunt folosite și pentru reconstrucția suportului arterial al extremităților inferioare. Bypass-ul femuro- popliteal și chiar cel distal pot fi realizate prin folosirea unor grefe venoase corespunzătoare. La pacienții cu leziuni ale sistemului arterial, grefele venoase pot fi folosite ca „patch" (petec) pentru acoperirea unui defect limitat ca dimensiuni. Într-o serie de cazuri selectate, grefele venoase pot fi folosite pentru crearea unei căi de dializă pe termen lung, dar datorită înțepăturilor repetate realizate cu ace de calibru mare, se dezvoltă frecvent anevrisme, limitând durata de supraviețuire a acestor fistule.

Autografarea arterelor este folosită ocazional pentru înlocuirea unei artere renale afectate. Artera hipogastrică este

artera cu cele mai bune dimensiuni. Grefarea alogenică a arterelor este rară la indivizii normali, deoarece necesită o terapie sistemică imunosupresivă. Uneori substituenții alogenici arteriali pot fi folosiți pentru repararea stenozei transplantului renal. Autorii au înlocuit artera renală afectată sau stenozată, într-o serie de ocazii, cu segmente din artera iliacă comună sau externă de la o sursă donatoare de tip cadavru. Nu a existat nici o incidență a fenomenelor de rejecție, anevrism sau restenozare. Tuburile alogenice arteriale sunt materialul ideal de înlocuire în cazul transplantului pentru arteră renală stenozată.

Autotransplanturile nervoase sunt folosite pentru refacerea defectelor după leziuni traumatice ale nervilor motori importanți. Alografele sub formă de grefe nervoase liofilizate au fost încercate, dar cu o rată redusă de succes. Nervul transplantat servește ca și cale de-a lungul căreia nervul lezat al pacientului se poate regenera. Au fost făcute încercări de a transplanta grefe nervoase vascularizate utilizând tehnicile microchirurgiei.

PANCREAS

Jon S. Odorico și Hans W. Sollinger

Descoperirea insulinei în 1921 a fost salutară ca și tratament al diabetului. Prevenind decesul prin comă diabetică și controlând evident simptomele, insulina a condus rapid la creșterea speranței de viață la diabetici și la modificarea istoriei naturale a diabetului. Dar odată cu prelungirea vieții pacienților diabetici, aceștia au dezvoltat complicații la nivelul altor organe vitale. Diabetul este acum principala cauză a insuficienței renale în Statele Unite și, frecvent, contribuie la neuropatiile debilitante, orbire și accelerarea aterosclerozei. Numeroase studii, în special Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), au demonstrat efectul benefic al controlului intensiv al glicemiei în stoparea dezvoltării și progresării complicațiilor terminale ale organelor. Studii experimentale pe animale au arătat că transplanturile renale de la animale sănătoase la cele diabetice dezvoltă caracteristicile histologice ale diabetului, iar rinichii transplantați de la animale diabetice la cele sănătoase au arătat dispariția sau stabilizarea acestor leziuni. Aceste observații sugerează că ar fi posibilă prevenirea sau ameliorarea complicațiilor sistemice induse de diabet prin realizarea unui control mult mai precis al glicemiei.

Metodele alternative de înlocuire a insulino-terapiei sunt încă în studiu. Acestea includ pompele de insulină, pancreasul bioartificial (dispozitive implantabile, vascularizate, conținând insule de țesut pancreatic și protejate de sistemul imun al pacientului printr-o membrană semipermeabilă), și alotransplant de insule de țesut pancreatic. Nici una dintre aceste metode nu a avut un succes suficient pentru a garanta o aplicabilitate largă. Se știe că diabetul de tip I este o afecțiune autoimună și s-a încercat prevenția dezvoltării bolii prin modularea imunității gazdei prin administrarea de cyclosporină. Într-un studiu canadian, cyclosporina administrată la diabeticii recent diagnosticați cu secreție reziduală de insulină a avut un succes moderat în prevenirea diabetului. Această metodă este limitată de incapacitatea de identificare a pacienților în stare de prediabet. Metoda cea mai cunoscută, de succes pentru restabilirea homeostazei glucozei pe termen lung în diabetul de tip I este transplantul organului în întregime.

Istoric. Primul succes clinic în transplantul pancreatic a fost obținut de către Kelly și Lillehei la Universitatea din Minnesota, în 1966. Procedeul lor utiliza transplantarea unei grefe segmentare în fosa iliacă cu ligatura ductului pancreatic. Această metodă a avut drept consecință o incidență semnificativă a pancreatitei la nivelul grefei și a devenit necesară găsirea unei metode de manevrare a secrețiilor exocrine ale grefei. În 1973, Gliedman și colaboratorii au sugerat utilizarea tractului urinar ca și cale de drenaj a secrețiilor exocrine pancreatice. Ei au raportat anastomoza ductului pancreatic la ureter. Groth la Stockholm a studiat dezvoltarea unor metode de drenaj intestinal, cu realizarea unei anastomoze în Y à la Roux cu exteriorizarea temporară a sucului pancreatic printr-un cateter subțire.

În 1982 cercetătorii de la Universitatea din Wisconsin au dezvoltat conceptul de drenaj direct al secrețiilor exocrine în vezica urinară. Această tehnică a evoluat de la realizarea unei anastomoze directe ducto-mucoase la un buton duodenal și în final la un segment duodenal. Folosirea unei alografe pancreatico-duodenale cu anastomoza segmentului duodenal la vezică, este cea mai sigură și răspândită metodă de manevrare a secrețiilor exocrine, cu o rată de răspândire în lume de peste 90% din totalul transplanturilor pancreatice. Oricum, în Statele Unite a existat o renaștere a utilizării metodelor de drenaj intestinal.

Indicații. Selecția corespunzătoare a pacientului este crucială pentru asigurarea succesului transplantului de pancreas. Pacienții cu diabet insulino-dependent tip I mai tineri de 45 ani sunt potențiali candidați la transplant (Tabelul 10-2). Decesul la diabetici este deseori secundar infarctului miocardic și accidentelor vasculare cerebrale; de aceea, pacienții cu boală coronariană semnificativă sunt excluși. Pacienții cu vârsta peste 25 de ani ar trebui supuși unui test

Tabel 10-2

Criterii de selectare a candidaților pentru un transplant simultan pancreas-rinichi și transplant pancreatic solitar

Transplant simultan pancreas-rinichi	*Transplant de pancreas solitar*
Diabet zaharat tip I	Diabet zaharat tip I
Afectare renală în stadiu terminal	Două sau mai multe complicații de organ, incluzând neuropatia periferică/vegetativă, retinopatia, vasculopatia
Absența unei boli coronariene semnificative	Hipoglicemie ignorată și/sau diabet hiperlabil
Vârsta sub 45-50 ani	Semne minore sau absența nefropatiei diabetice precoce sau funcție normală a transplantului renal
Absența afectării vederii	
Absența amputărilor majore	
Complianță	

de stres cu thallium și, dacă se identifică o ischemie reversibilă, trebuie efectuată angiografie coronariană. Diabeticii cu amputații majore secundare afectării vasculare periferice severe sau cu tulburări de vedere severe nu reprezintă candidați corespunzători pentru transplant, deoarece este puțin probabil ca ei să obțină o îmbunătățire a funcției organelor. Pentru transplantul de organ major ce necesită imunosupresie pe termen lung, contraindicațiile includ malignitățile netratate, infecțiile active și seropozitivii HIV.

Transplantul pancreatic se practică în trei circumstanțe diferite: transplant de pancreas simplu (PTA) în caz de diabet nonuremic cu semne minime sau absența neuropatiei diabetice; transplant de pancreas după alografă renală realizată cu succes (PAK) și transplant pancreatic practicat simultan cu un transplant renal (SPK) la un pacient uremic.

Aproximativ 90% dintre transplanturile de pancreas realizate în Statele Unite sunt transplanturi SPK. Transplantul SPK este procedeul de elecție la pacientul uremic diabetic cu complicații moderate și potențial reversibile ale diabetului. O excepție de la această regulă este pacientul diabetic tânăr la care este disponibil un transplant renal convenabil prelevat de la un donor viu, înrudit. Un astfel de transplant renal oferă excelente rezultate cu o imunosupresie mai redusă decât cea necesară în transplantul SPK. După o alografă renală încununată de succes, pacientul poate fi supus unui transplant cu grefă PAK. Transplanturile PAK ar trebui realizate la diabeticii tineri cu două sau mai multe complicații de organ, care au fost supuși anterior unui transplant renal prelevat de la cadavre sau donori vii, înrudiți și care sunt în prezent stabili, cu o funcție renală excelentă. Două sau mai multe complicații diabetice la bolnavi cu funcție renală normală ar trebui să reprezinte o indicație pentru un transplant PTA. Alte indicații pentru grefe de tip PAK sau PTA la pacienți diabetici nonuremici includ evidențierea unor modificări histologice precoce de nefropatie diabetică la nivelul rinichilor nativi sau transplantați și semne de hiperlabilitate a glicemiei cu episoade frecvente de hipoglicemie fără simptome evidente. Pacienții cu funcție la limită a grefei renale sau a rinichiului nativ ar trebui luați în considerare pentru transplant de tip SPK, deoarece dozele crescute de ciclosporină sau tacrolimus (FK 506) folosite postoperator după transplanturile tip PAK și PTA pot induce insuficiență renală.

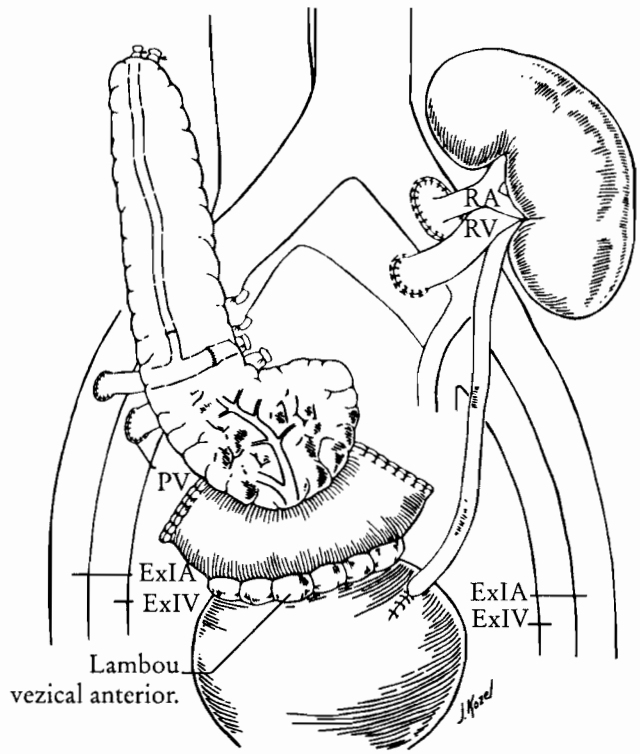


Fig. 10-7. Transplant simultan de pancreas și rinichi (SPK) cu drenaj al secrețiilor exocrine prin vezica urinară. RV și RA = vena renală și artera renală; PV = vena portă; ExIA și ExIV = artera și vena iliacă externă.

Procedee chirurgicale. Cel mai larg răspândit procedeu de transplant pancreatic este drenajul vezical, în care un segment duodenal se anastomozează latero-lateral cu domul vezical (Fig.10-7). Grefa pancreatică drenată vezical raportată de Registrul Internațional al Transplantului de Pancreas (IPTR) are o rată de supraviețuire pe termen lung semnificativ mai bună decât grefele ale căror ducte au fost deschise la nivel intestinal, dar există un intestin reînnoit pentru drenajul intestinal al secreției exocrine. Avantajele drenajului vezical includ posibilitatea folosirii dozărilor de amilază urinară ca test „screening" pentru fenomenul de rejet, evitarea unei anastomoze enterice și a pierderilor de conținut intes-

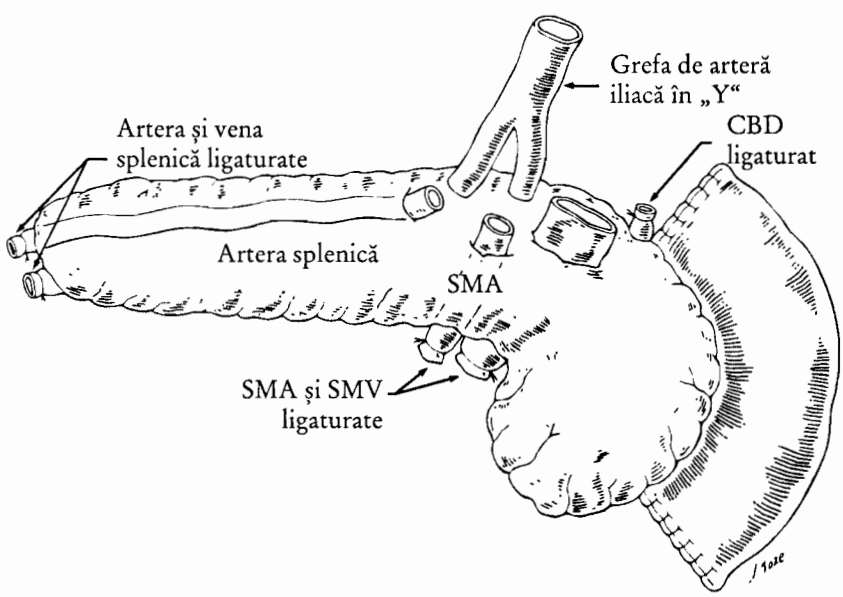


Fig. 10-8. Reconstrucția vasculară a grefei pancreatice. A&V = artera și vena; A = artera; SMA și SMV = artera mezenterică superioară și vena mezenterică superioară; PV = vena portă; CBD = ductul biliar comun.

tinal și potențialul redus al infecțiilor peripancreatice. Avantajele tehnicii de drenaj intestinal includ evitarea complicațiilor urologice postoperatorii care apar la până la 30% dintre pacienți, evitarea deshidratării cronice și necesitatea înlocuirii bicarbonatului pierdut și îndepărtarea precoce a sondei Foley. O comparație retrospectivă a transplantului de pancreas cu drenaj vezical versus cel cu drenaj intestinal a evidențiat o eficiență similară, o rată de supraviețuire a grefei și a morbidității egale în ambele cazuri.

Grefa pancreatică recoltată în bloc cu ficatul este inițial separată și pregătită în soluție salină rece la 4°C. Reconstrucția vasculară a suportului sangvin pancreatic este realizată în același timp cu o grefă în „Y" de arteră iliacă de la donor. (Fig.10-8). Segmentul duodenal este scurtat la aproximativ 10-12 cm, având grijă să evităm lezarea capului pancreasului și a ampulei Vater. Grăsimea peripancreatică este rezecată și țesutul neurovascular din regiunea trunchiului celiac este ligaturat cu atenție. Splina este apoi îndepărtată prin ligatura arterei splenice și a venei, la nivelul hilului splenic. Dacă este necesar, ductul biliar comun poate fi deschis și cateterizat pentru a confirma funcționarea ampulei Vater. Reconstrucția arterială este realizată printr-o anastomoză termino-terminală a grefei în „Y" a arterei iliace de la donor cu artera splenică și artera mezenterică superioară. Manevrarea cu grijă a pancreasului este obligatorie, deoarece manevrarea brutală conduce la pancreatita post-transplant.

Intervenția chirurgicală la nivelul organismului receptor începe cu o incizie mediană trans-abdominală. Plasarea intra-abdominală a grefei se asociază cu o scădere a incidenței limfocelului și a colecțiilor lichidiene peripancreatice, comparativ cu plasarea retroperitoneală. Colonul drept, intestinul subțire și colonul sigmoid sunt reflectate medial și superior, permițând accesul la nivelul vaselor iliace. Ureterele sunt mobilizate bilateral și arterele și venele iliace comune interne și externe sunt mobilizate excesiv. Pancreasul, de obicei, este plasat în fosa iliacă dreaptă, și rinichiul, dacă este transplantat simultan, este implantat pe partea stângă. Anastomoza venoasă se realizează prima. O anastomoză venoasă netensionată este esențială pentru minimizarea riscului de tromboză vasculară. Aceasta poate fi realizată prin anastomoza venei portale a grefei pancreatice cu porțiunea distală a venei cave inferioare sau cu vena iliacă complet mobilizată, evidând necesitatea unui grefon interpus.

Anastomoza arterială este apoi practicată între grefa în „Y" a arterei iliace reconstruite, de la organismul donor și artera iliacă comună. Nu este necesară administrarea de heparină sistemic sau de dextran cu greutate moleculară mică în timpul realizării anastomozei deoarece poate fi asociată cu un risc crescut de complicații hemoragice postoperatorii.

După definitivarea anastomozelor vasculare, pensele sunt îndepărtate încet pentru a minimiza creșterea precipitată a presiunii la nivelul grefei. Reperfuzia întârziată a grefei minimizează edemul și hemoragia și permite posibilitatea ligaturii vaselor pancreatice hemoragice. La scurt timp după eliberarea vaselor clampate, pancreasul începe să secrete suc pancreatic la nivelul segmentului duodenal închis. Segmentului duodenal nu trebuie să i se permită distensia, deoarece presiunea crescută poate induce reflexul la nivelul ductului pancreatic, rezultând o pancreatită. Dacă drenajul vezical este preferat, se practică o duodenocistostomie pancreatică cu o anastomoză latero-laterală la nivelul domului vezical cu două straturi de suturi continue cu fire absorbabile (vezi Fig.10-7). Dacă drenajul intestinal este practicat, segmentul duodenal se

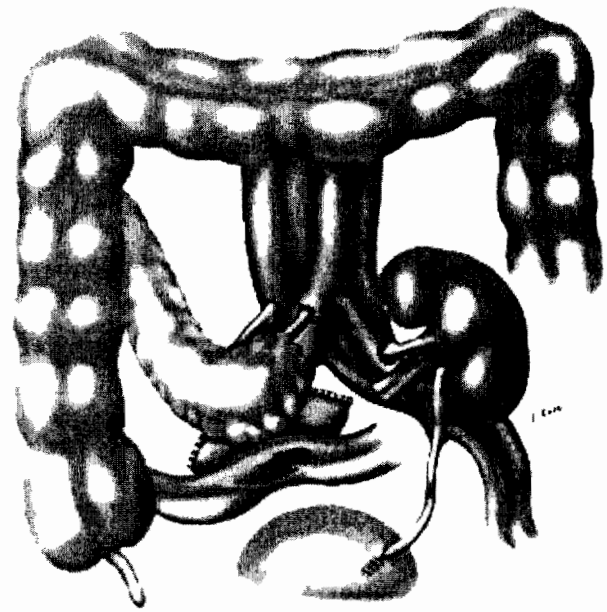


Fig. 10-9. Transplant simultan de pancreas și rinichi cu drenaj intestinal al secrețiilor exocrine cu duodenoileostomie latero-laterală. Utilizarea ansei în „Y" à la Roux a intestinului subțire pentru drenajul intestinal nu se mai practică acum pe scară largă.

suturează la ileon prin realizarea unei anastomoze latero-laterale în dublu strat, cu fire de mătase separate(Fig 10-9).

În timpul intervenției se administrează doze crescute, intravenos, de manitol și albumină pentru a limita leziunile de reperfuzie și edemul tisular. Cavitatea abdominală este irigată din abundență cu soluții antibiotice, incluzând amfotericina B, miconazolul și cephalotinul, pentru a minimiza riscul infecției peripancreatice, a abceselor și anevrismelor micotice. Utilizarea tuburilor de dren nu este recomandată. Pacientul prezintă valori normale ale glicemiei la mai puțin de 12 ore de la efectuarea intervenției chirurgicale fără a necesita insulino-terapie postoperator.

Conduita postoperatorie. Rejetul apare cu o frecvență mai crescută după transplantul de pancreas și simultan pancreas-rinichi decât după transplantul de rinichi izolat. Această diferență necesită un tratament care să balanseze efectele imunosupresiei agresive împotriva riscului de infecție. Un regim medicamentos ce conține patru tipuri de substanțe, incluzând ATGAM sau OKT3, mycofenolat mofetil, cyclosporină sau tacrolimus și steroizi, a reprezentat coloana vertebrală a terapiei imunosupresive. Terapia cu anticorpi se administrează, în general, intra-operator și timp de 10-14 zile postoperator. Rapoartele United Network for Organ Sharing (UNOS) prezintă o insuficientă documentare asupra îmbunătățirii supraviețuirii grefei la un an la organismele receptoare SPK la care imunosupresia a fost indusă cu anticorpi versus absența terapiei cu agenți anti-celule T, deși utilizarea terapiei cu agenți anti-celule T este standard în majoritatea clinicilor.

Fenomenul de rejet acut este mai degrabă regulă decât excepție în transplantul de pancreas, apărând în 70-80% din cazuri și în special în primul an după transplant. Pacienților tratați pentru rejet li se administrează doze crescute de steroizi timp de două zile; dacă nu există nici un răspuns, pacientului i se administrează apoi OKT 3 sau globulină antitimocitară (ATGAM). Cu acest tratament precoce, 90% dintre episoadele de rejet sunt reconvertite, deși rejetul rămâne principala cauză a pierderii grefei.

Dificultatea de stabilire precoce a diagnosticului de rejet reprezintă principalul obstacol al funcționării cu succes pe termen lung. Studii histologice seriate ale fenomenului de rejecție pancreatică au arătat că infiltratele limfocitare, inițial, interesează porțiunea exocrină a glandei, insulele Langerhans fiind invadate ulterior. Ca și consecință a acestui fenomen, o scădere a secrețiilor exocrine apare precoce și poate fi detectată prin scăderea amilazei urinare. O scădere a nivelurilor amilazei urinare cu peste 25% sugerează pregnant posibilitatea instalării fenomenului de rejet. Evaluarea biopsiilor pancreatice trebuie efectuată, deoarece hipoamilazuria la cei la care s-a efectuat transplantul de pancreas a evidențiat doar în 55% din cazuri dovada biopsică a rejetului. Deși un nivel al amilazei urinare stabil conduce la excluderea fenomenului de rejecție, o scădere a lui nu este un indicator sigur al rejetului. Deoarece majoritatea medicilor preferă să trateze pacienții pentru rejetul grefei pe baza dovezilor histologice, diagnosticul tisular al rejetului este considerat ca fiind standard în această situație. Metodele uzuale de biopsie includ biopsia pancreatică și duodenală transcistoscopică cu ac și biopsia pancreatică percutanată, practicate sub ghidaj ecografic.

La pacienții SPK, rejetul doar al grefei pancreatice este neobișnuit, apărând în mai puțin de 15% din totalul episoadelor de rejet. Rejetul pancreatic apare mai frecvent în asociere cu rejetul renal. Din această cauză, diagnosticul fenomenului de rejet după transplantul de tip SPK se realizează, aproape integral, pe baza nivelului seric al creatinin β2-microglobulinei și a biopsiei renale. La pacienții cu transplanturi de tip PAK sau PTA apare rejetul pancreatic izolat. Nu există nici un test „screening" ideal al rejetului alogrefei pancreatice, așa cum există nivelul de creatinină în rejetul transplantului renal. Numeroși markeri serici și urinari ai rejetului grefei pancreatice au fost evaluați experimental, inclusiv nivelul seric al tripsinogenului anodic imunoreactiv, nivelul proteinei pancreas-specifice, nivelurile amilazei și lipazei serice, citologia urinară și a sucului pancreatic și nivelul de neopterin. Utilizarea lor clinică rămâne să fie definitiv demonstrată. Unele descoperiri, de tipul nivelurilor scăzute ale insulinei endogene și hiperglicemia apar suficient de tardiv pentru a exclude utilizarea lor pentru monitorizarea rejetului alogrefei. Semnele clinice ale rejetului de tipul febrei, sensibilitatea grefei și stare generală de rău, nu sunt suficient de specifice pentru stabilirea diagnosticului de rejet, dar aceste descoperiri alertează medicul în scopul inițierii unor investigații corespunzătoare. Când rejetul grefei este diagnosticat, tratamentul este influențat de tratamentul anterior rejetului, răspunsul la terapia inițială și severitatea rejetului.

Tabel 10-3

Incidența complicațiilor urologice ce urmează transplantului de tip SPK cu drenaj vezical

Complicații	*Incidență (%)*
Hematurie	15,7
Pierdere de urină	14,2
Infecție urinară recurentă	10,4
Uretrită	3,3
Stricturi/rupturi uretrale	2,8
Pancreatita grefei	11,4
Pierdere de bicarbonat	80,0

Complicații. În ciuda îmbunătățirii procedeelor, a conservării și a selecției pacienților, complicațiile chirurgicale nu sunt rare și amenință supraviețuirea grefei și a pacientului. Tratamentul corespunzător al complicațiilor este obligatoriu pentru obținerea unor rezultate bune. Dezvoltarea unei complicații urologice (Tabelul 10-3) este cauza cea mai frecventă pentru o nouă internare în spital după practicarea unui transplant de tip SPK, cu drenaj vezical.

Hematuria postoperatorie macroscopică este medie și autolimitată, dispărând în trei zile postoperator. Dacă sângerarea nu se oprește prin realizarea unei irigații cu sondă Foley, se practică cistoscopia cu fulgurația punctului de sângerare, care de obicei este localizat de-a lungul traiectului de sutură al duodenocistostomiei. Hematuria ce apare tardiv postoperator, poate fi rezultatul unui granulom de fir, a unei infecții urinare sau ulcerație a segmentului duodenal. Dacă hematuria persistă în ciuda administrării unui tratament corespunzător, este indicată conversia drenajului vezical la cel intestinal. În general, drenajul intestinal nu este necesar a fi realizat în hematuria postoperatorie imediată, dar este necesar la aproximativ 33% dintre pacienții ce prezintă o hematurie tardivă sau cronică.

Pierderea de urină postoperatorie poate apare din trei surse potențiale: locul de implantare a ureterului, anastomoza duodenocistostomiei și segmentul duodenal. Prin realizarea procedeului Liche extravezical modificat și utilizarea unui stent intraureteral în timpul intervenției, dezunirile la nivelul locului de implantare ureterală sunt rare. Pierderea de urină imediat postoperator ține aproape întotdeauna de tehnica operatorie și de obicei este localizată la nivelul liniei de sutură vezică-duoden, iar aceea care persistă mai mult de 4 săptămâni postoperator apare la nivelul marginilor laterale ale duodenului sau ca rezultat al unui ulcer al segmentului duodenal implicat. Pacienții cu pierderi urinare prezintă durere a abdomenului inferior brusc instalată, febră, leucocitoză și creșterea nivelurilor serice de amilază și creatinină. Un nivel al amilazei serice semnificativ crescut (peste 400 U/L) și dezvoltarea ascitei pancreatice detectată CT sunt înalt sugestive pentru pierderea de urină. Diagnosticul este confirmat prin efectuarea cistouretrogramei (VCUG). Dacă VCUG convențională cu Gastrografin sau VCUG cu izotopi radioactivi 99 m TC sunt mai sensibile sau specifice este încă în studiu. Pentru pierderile de urină reduse și apărute precoce postoperator, tratamentul constă în decompresiunea vezicii cu o sondă Foley timp de 2-3 săptămâni. Pierderile masive sau cele care recidivează după tratament conservator, necesită explorarea și repararea anastomozei sau conversia acesteia în una intestinală. Dacă ulcerul duodenal este diagnosticat, excizia lui este practicată în asociere cu conversia intestinală a drenajului. Pierderile urinare apărute tardiv, aproape întotdeauna necesită conversie intestinală a drenajului.

Infecțiile tractului urinar sunt cele mai frecvente complicații infecțioase ce apar după transplantul de pancreas și sunt semnificativ mai frecvente după transplantul de tip SPK cu drenaj vezical decât după transplantul renal simplu. Organismele receptoare ale transplantului pancreatic pot fi mult mai predispuse la o infecție de tract urinar decât cele cu transplant renal datorită efectului aditiv al unor factori de tipul alcalinizării urinei secundar secreției exocrine și a bicarbonatului, prezenței vezicii neurogene diabetice cu golire incompletă, lezării mucoasei la nivelul anastomozei vezicale și a drenajului vezical prelungit. Din cauza infecțiilor rezistente la tratament și a celor recurente, ar trebui ca diagnosticul să

fie cistoscopic. Multe sunt cauzate de corpi străini (de exemplu granulomul de fir, calculi vezicali), care pot fi tratați prin îndepărtare cistoscopică. Conversia la drenaj intestinal, ocazional, este indicată în infecții severe ale tractului urinar.

Uretritele persistente pot conduce la stricturi uretrale și chiar rupturi. Uretrita este cel mai frecvent cauzată de acțiunea digestivă a enzimelor pancreatice asupra uroteliului. Uretrita, de obicei, se manifestă ca o durere perineală și disconfort la urinat, și apare exclusiv la bărbați. Tratamentul prin drenaj vezical cu sondă Foley timp de câteva săptămâni este recomandat. Dacă apare perforația, ea este localizată în porțiunea membranară a uretrei și se asociază cu inflamația perineală și scrotală alături de durere, și ocazional cu glob vezical acut. Pentru evitarea complicațiilor de tipul stricturii și rupturii uretrale, este recomandată conversia intestinală precoce, dacă uretrita nu răspunde în scurt timp la tratamentul conservativ, dar aceste complicații sunt neobișnuite, apărând doar în 5% din transplanturile de tip SPK.

Hiperamilazemia postoperatorie imediată, deși este considerată o leziune secundară conservării, este frecventă, asimptomatică și se ameliorează rapid. Creșterile persistente sau marcate indică posibile erori ale procedeului tehnic aplicat, inclusiv ligatura ductului sau lezarea lui. O complicație rară, dar cu potențial letal asociată ocazional cu pancreatita grefei este dezvoltarea unui sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) post-transplant pancreatic. Pancreasul prelevat de la donatori obezi este , în special, expus riscului de pancreatită indusă prin conservare. Dacă se dezvoltă ARDS sau sepsisul, ar trebui imediat luată în considerare îndepărtarea transplantului. Pancreatita tardivă a grefei (uneori numită pancreatita de reflux) este definită prin următoarele elemente: (1) durere în etajul abdominal inferior brusc instalată, (2) creșterea nivelului amilazelor serice, (3) absența pierderilor de urină, (4) evidențierea CT a edemului glandular și a inflamației retroperitoneale și peripancreatică, fără prezența abcesului sau a altei colecții lichidiene, și (5) rezoluția simptomelor în 24 ore de la instalarea drenajului pe sondă Foley. Tratamentul prin drenaj cu sondă Foley pentru câteva zile, de obicei, este încununat de succes.

Acidoza metabolică este prezentă postoperator în aproximativ 80% din cazuri, după efectuarea transplantului de pancreas cu drenaj vezical, și de obicei este o consecință a pierderii excesive urinare a secreției exocrine cu conținut crescut de bicarbonat. Înlocuirea pierderilor prin aport oral ar trebui inițiată pentru menținerea nivelului seric al bicarbonatului la cel puțin 22-25 mg/dl. Pierderea urinară de bicarbonat este însoțită de o pierdere lichidiană obligatorie; de altfel, nivelurile serice scăzute se asociază cu deshidratarea. Această problemă, de obicei, se stabilizează și se diminuează în timp și doar rareori necesită convertirea drenajului vezical la cel intestinal.

Colecțiile lichidiene peripancreatice evidențiate prin examinări ecografice și CT sunt frecvente și ar trebui drenate dacă se suspicionează un proces infecțios. Incidența infecției intraabdominale după transplant pancreatic cu drenaj prin vezică poate fi mai redusă decât în transplanturile la care drenajul este intestinal. Tromboza postoperatorie a grefei este neobișnuită după transplantul de tip SPK la organisme receptoare uremice, apărând la mai puțin de 1% dintre pacienți. Incidența acestei complicații după transplanturile de tip PAK și PTA efectuate la pacienți nonuremici poate fi mai crescută. Pseudoanevrismele micotice ale anastomozei vasculare apar în rare cazuri și pot avea consecințe dezastruoase.

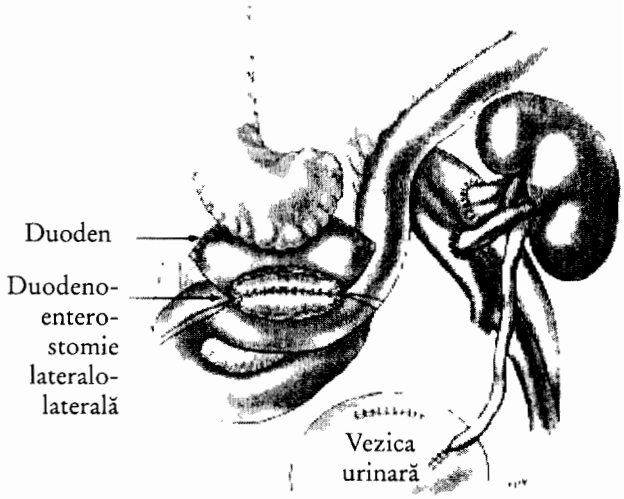


Fig. 10-10. Conversia drenajului secreției exocrine a transplantului pancreatic la drenaj intestinal.

Secrețiile exocrine ale transplantului pancreatic trebuie direcționate de la drenajul vezical la cel intestinal în 10-25% din cazurile de receptori de grefă pancreatică. Indicațiile obișnuite pentru conversia intestinală a drenajului sunt hematuria persistentă și scurgerile de urină de la nivelul segmentului duodenal. Procedeul conversiei intestinale a drenajului implică renunțarea la duodenocistostomie, refacerea vezicii urinare prin închiderea stomei în dublu strat și practicarea unei duodenoileostomii simple latero-laterală în dublu strat, la ileonul terminal (Fig. 10-10). Este utilă distensia vezicii intraoperator, ajutând la identificarea liniei de sutură a duodenocistostomiei. În cazul în care cauza este o ulcerație a segmentului duodenal, acesta ar trebui excizat în contextul conversiei intestinale a drenajului.

Rezultate. Între 1987-1995, peste 4500 de transplanturi pancreatice ce au avut drept donor cadavre au fost practicate în Statele Unite și raportate la IPTR. Rata de supraviețuire a pacientului la 1 an este de peste 90%, iar rata de supraviețuire a grefei pancreatice la 1 an (măsurată prin absența dependenței la insulină) depășește 75%. Adăugarea transplantului pancreatic la cel renal nu afectează negativ starea pacientului sau rata de supraviețuire a grefei renale la pacienții uremici diabetici. Un procent de 87% dintre transplanturile pancreatice sunt practicate simultan cu transplantul renal în Statele Unite. Transplanturile de tip PAK și PTA însumează 7% și, respectiv, 5% din totalul transplanturilor raportate. Cei mai importanți doi factori ce afectează supraviețuirea grefei sunt circumstanțele în care se realizează transplantul pancreatic și metoda de management a ductului utilizată. În comparație cu PAK și PTA, SPK se asociază cu cele mai crescute rate de supraviețuire a grefei și cu cele mai scăzute rate de eșec a procedeelor aplicate. Ratele de funcționare a grefei pancreatice la 1 an pentru transplanturile de tip SPK, PTA și PAK sunt de 78%, 55% și, respectiv, 56%. Transplanturile de tip PAK, PTA și SPK au aceeași rată bună de supraviețuire a grefei pancreatice (rata de supraviețuire a grefei la 1 an este de peste 75%). IPTR a raportat că grefele pancreatice drenate vezical au avut o rată de supraviețuire la 1 an mai bună decât grefele ale căror ducte erau deschise la nivelul intestinului

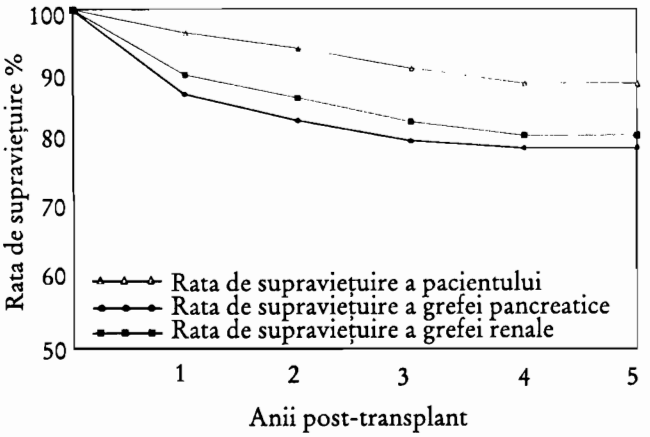


Fig. 10-11. Supraviețuirea pacientului și a grefei în 365 de cazuri de transplant de tip SPK, între anii 1989-1995, la Universitatea Wisconsin.

sau ocluzionate. La 5 ani post-transplant această diferență nu mai contează și se constată o funcție echivalentă a grefei în cazul ambelor procedee utilizate. Un alt factor identificat în baza de date UNOS, care s-a corelat cu rezultatele nefavorabile a fost retransplantul, care a fost asociat cu un risc de 1,5 ori mai mare de pierdere a grefei. Nici incompatibilitatea HLA, nici prelungirea timpului de conservare (până la 30 de ore), sau vârsta organismului receptor nu au un impact negativ semnificativ asupra supraviețuirii grefei conform analizei UNOS.

Un studiu asupra a 356 de pacienți care au primit un transplant de tip SPK, în perioada 1989-1997, a evidențiat faptul că imediat, 99,6% dintre pacienți nu mai depind de insulină. A existat o singură grefă pancreatică primar nefuncțională, iar rata trombozei vasculare la nivelul grefei a fost de 0,8%. În cazul transplantului renal simultan, hemodializa postoperatorie a fost necesară în doar 2,4% din cazuri. Supraviețuirea la 1 an atât a pacientului, cât și a grefei pancreatice, a fost de 88% și respectiv 96,5%. Rata de supraviețuire la 5 ani la pacienții cu transplant de tip SPK cu drenaj vezical, a fost de 90% pentru pacient, 82% pentru grefa renală și 80% pentru grefa pancreatică (vezi Fig.10-11). Supraviețuirea grefei renale la pacienți cu transplant de tip SPK este comparabilă cu cea de la pacienții cu transplant prelevat de la cadavre. Funcția renală pe termen lung nu este afectată negativ de un transplant pancreatic simultan. Datorită rezultatelor excelente ale administrării de mycofenolate mofetil în transplantul renal, autorii îl folosesc mai mult decât azatioprina în protocoalele terapeutice imunosupresive în transplantul pancreatic. Folosind imunosupresia pe bază de mycofenolat mofetil, în asociere cu cyclosporina (Neoral), s-a redus incidența fenomenului de rejet a grefei la 1 an, la pacienți cu transplant de tip SPK, de la 73% la 21%. OKT3 folosit în terapia fenomenului de rejet rezistent la steroizi, a diminuat semnificativ procesul de la 28% la 15%, iar după 1 an nu s-a mai înregistrat nici un caz de pierdere a grefei pe motiv imunologic.

Efectul transplantului pancreatic asupra complicațiilor secundare diabetului. Beneficiul major al transplantului pancreatic față de transplantul renal efectuat singur este dat de calitatea ulterioară a vieții pacientului. Alte avantaje în comparație cu practicarea doar a transplantului renal includ reversibilitatea neuropatiei, prevenirea neuropatiei diabetice și ameliorarea sau stabilizarea retinopatiei diabetice. Studiile ce evaluează efectele transplantului pancreatic asupra complicațiilor secundare au fost prospective, comparative și nu aleatorii, efectuate pe un grup de pacienți la care s-a practicat transplantul renal asociat cu cel pancreatic versus efectuarea doar a transplantului renal la pacienți diabetici sau la indivizi cu insuficiență a grefei pancreatice, la care s-a efectuat în prealabil atât transplant de pancreas cât și renal. Aceste studii au demonstrat o îmbunătățire în ceea ce privește majoritatea complicațiilor secundare și a calității vieții organismului receptor al grefei pancreatice.

Nefropatia diabetică recidivează aproape întotdeauna la pacienții diabetici la care s-a efectuat doar un transplant renal, deși recurența bolii nu este evidențiată mulți ani. O grefă pancreatică funcțională previne recurența afectării diabetice a rinichiului în condițiile transplantului renal. Studii histologice ale alogrefei renale la pacienți care au fost supuși unui transplant de tip SPK, nu au demonstrat evidența nefropatiei diabetice recurente la până la 4 ani de la transplant. Biopsii seriate post-transplant au arătat că în transplanturile renale singure efectuate la pacienți diabetici, volumele glomerulomezangiale au fost semnificativ mai mari decât la pacienți la care s-a efectuat un transplant combinat pancreatic și renal.

După efectuarea transplantului de tip SPK, majoritatea pacienților prezintă o îmbunătățire subiectivă a simptomelor neuropatice. Studiile au demonstrat o îmbunătățire a simptomelor pacienților cu neuropatie periferică și o îmbunătățire obiectivă semnificativă a conducerii nervoase prin fibrele motorii și senzitive la până la 4 ani de la efectuarea transplantului pancreatic. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group a condus un studiu multicentric, randomizat, unic-orb, controlat la diabetici pentru a determina ce efect are controlul intensiv al glicemiei asupra evoluției neuropatiei. Ei au găsit că după 5 ani, mai puțini pacienți care au primit insulino-terapie intensiv au o neuropatie confirmată clinic prin studii ale conducerii nervoase, față de cei care au primit îngrijiri de rutină (10% versus 25%). Asocierea neuropatiei cu un control anterior precar și îmbunătățirea conducerii nervoase observată după un control mai bun al glicemiei au convins majoritatea clinicilor să opteze pentru un control minuțios. Acesta este un argument hotărâtor pentru menținerea unor niveluri glicemice normale pe termen lung la pacienți cu transplant pancreatic. Într-o serie de studii s-a înregistrat și o îmbunătățire a gastroparezei digestive.

Îmbunătățirea deficitului vizual după transplantul de pancreas a fost sugerată de un singur studiu. Regresia retinopatiei a fost notată la 43% din indivizii cu transplant de tip SPK, comparativ cu doar 23% din indivizi la care s-a practicat doar transplant renal. Un procent de 27% dintre indivizii la care s-a practicat doar transplant renal au prezentat o progresie a bolii, dar deteriorarea vederii a apărut doar la 7% dintre pacienții cu transplant de tip SPK.

Unul dintre cele mai importante avantaje dobândit prin transplant pancreatic este îmbunătățirea calității vieții în general. O serie de studii bine controlate au inclus centrele cu experiență în practicarea transplantului pancreatic din Statele Unite și Europa. Pacienții cu transplanturi pancreatice funcționale au fost aproape în întregime evaluați din punct de vedere al stării de sănătate generală și a calității vieții, care s-au îmbunătățit semnificativ în absența insulino-terapiei. Transplantul aplicat izolat va fi practicat cu o frecvență crescută la pacienții diabetici cu funcție renală normală pentru a preveni sau remite complicațiile de organ și a preîntâmpina episoadele de hipoglicemie posibil fatale.

INTESTINUL

Anthony M. D'Alessandro

Încercările de transplant al intestinului subțire la ființele umane au fost realizate între anii 1960-1980. Entuziasmul inițial față de provocarea reprezentată de acest mod de tratament al pacienților cu sindrom de intestin scurt a pălit rapid datorită complicațiilor tehnice, imunologice și septice ce au avut drept consecință o rată inacceptabilă a morbidității și mortalității.

În timpul aceleiași perioade, nutriția parenterală, care ar putea furniza întregul necesar de lichide și substanțe nutritive, a devenit tratamentul standard al pacienților cu sindrom de intestin scurt. Nutriția parenterală totală (TPN) s-a dovedit a fi o excelentă modalitate terapeutică, care a permis multor pacienți cu insuficiență intestinală să supraviețuiască în condiții rezonabile ale calității vieții.

Majoritatea pacienților rămân TPN dependenți pe termen nedefinit și dezvoltă complicații, de tipul infecției legate de cateter, tulburări metabolice, probleme legate de accesul vascular și disfuncție hepatică. Costul TPN pe o perioadă de 1 an, în Statele Unite, este estimat între 50.000-120.000$. Dacă ar putea fi practicat transplantul intestinal cu rate ale morbidității și mortalității în limite acceptabile, ar putea oferi o abordare mai bună fiziologică și economică a tulburărilor induse de sindromul de intestin scurt.

Potențiali candidați. Majoritatea potențialilor candidați la transplantul intestinal sunt pacienții cu sindrom de intestin scurt. Diferite procese patologice pot conduce la sindromul de intestin scurt, iar adulții și copiii, în general, dezvoltă acest sindrom după rezecții intestinale extinse. Aproximativ doi pacienți la un milion de indivizi, anual, vor începe TPN. Un pacient la un milion, anual, dezvoltă insuficiență intestinală ireversibilă și dependență TPN pe toată durata vieții.

Anterior dezvoltării TPN, prognosticul pe termen lung pentru pacienții cu sindrom de intestin scurt a fost nefavorabil. Studiile au arătat că 50% dintre pacienții cu TPN sunt copii care au o rată a mortalității crescută, asociată cu complicații TPN-dependente de tip ciroză și insuficiență hepatică. Rata mortalității la adulți cu sindrom de intestin scurt, prin insuficiență hepatică, este estimată a fi de 5-10%. Prognosticul pe termen lung la copii cu sindrom de intestin scurt, este considerat a fi mai nefavorabil decât la adulți. Aceasta este în legătură cu tulburările de creștere, problemele legate de accesul vascular și tulburări ale dezvoltării psihosociale.

Indicațiile frecvente pentru transplantul intestinal la adulți sunt: boala Crohn, tromboza mezenterică și traumatismele. Enterocolita necrotizantă, pseudoobstrucția intestinală, gastroschizisul, volvulusul și atrezia intestinală sunt indicații ale transplantului intestinal la copii. Oricum, orice proces patologic care conduce la dezvoltarea sindromului de intestin scurt și dependență TPN, poate fi considerat ca indicație de transplant intestinal.

Procedee chirurgicale. Există trei metode de transplant intestinal, alegerea depinzând de afecțiunea și sechelele care apar în combinație cu sindromul de intestin scurt. La pacienții fără insuficiență hepatică este preferată grefa intestinală izolată; pacienții cu insuficiență hepatică primesc un transplant combinat hepato-intestinal. La un număr redus de pacienți, un procedeu multivisceral este practicat, care include grefarea ficatului, stomacului, pancreasului, duodenului și a intestinului subțire, cu sau fără colon.

Stabilirea continuității între intestinul transplantat și intestinul nativ rămas, cu reluarea precoce a alimentației orale, este importantă. Drenajul venos portal al intestinului transplantat pare a oferi avantaje fiziologice superioare drenajului venos sistemic. În momentul implantării, stoma proximală sau distală a intestinului transplantat este plasată pentru monitorizare endoscopică și biopsiere.

Probleme legate de organismul donor. Există o criză de grefe intestinale compatibile, în special în cazul transplantului combinat hepato-intestinal. Majoritatea clinicienilor consideră obligatorie o identitate a sistemului sangvin ABO donor-receptor, datorită reacțiilor hemolitice raportate anterior. Oricum, au fost realizate fără probleme transplanturi hepato-intestinale compatibile ABO, dar nu și identice ABO. Deoarece majoritatea receptorilor sunt copii, un factor limitant este necesitatea dimensiunilor similare dintre donor și receptor. Timpul de așteptare și numărul de decese ce survin așteptând după înregistrarea pe listele de înscriere sunt mai mari pentru potențialii receptori de transplant hepato-intestinal.

Tratamentul și pretratamentul. Tratamentul donorului de organe în timp ce intestinul (cu sau fără ficat) este prelevat pentru transplantare, este mult mai complicat. Curățirea mecanică a intestinului este practicată la fel ca și decontaminarea antibiotică, prin administrarea de eritromicină și neomycină. ALG/ATG sau OKT 3 au fost utilizate ca pretratament al donorului în scopul de a preveni reacția grefă versus organism gazdă. Datorită incidenței crescute a afecțiunilor limfoproliferative la pacienții tratați cu preparate antilimfocitare și a imunosupresiei mai bune realizate cu tacrolimus (FK506), pretratamentul administrat donorului nu este folosit de rutină.

Conservarea. La majoritatea metodelor de prelevare multiorganică, soluția Universității din Wisconsin (UW) este folosită pentru conservare. Comparativ cu alte organe solide, intestinul pare a fi mult mai sensibil la ischemie și leziuni de reperfuzie. Soluția UW s-a dovedit a obține rezultate bune pentru un timp de ischemie la rece de până la 16 ore. Adăugarea epuratorilor de radicali liberi de oxigen la soluția de conservare sau în timpul reperfuziei poate fi benefică, facilitând o refacere precoce a mucoasei intestinului subțire și îmbunătățirea funcției imediate a intestinului. Refrigerarea și imersiunea intestinului subțire în soluție hipotermică de conservare se crede a fi cele mai importante măsuri de conservare, deși un studiu a sugerat că irigația endolumenală cu soluție de conservare poate fi utilă. Este neclar cât de bine conservă organul soluțiile actuale. În timp ce se efectuează studii în domeniu, este recomandat ca intestinul să fie transplantat în primele 12 ore de la prelevare.

Imunologie. Cele două probleme imunologice majore ce apar după transplantul intestinal au fost boala grefă versus gazdă (GVHD) și boala gazdă versus grefă (fenomenul de rejet). Pentru a preveni GVHD, trebuie administrat tratament imunosupresiv corespunzător. Pretratamentul grefei a fost eficient în studiile experimentale. Studiile au demonstrat efectele benefice ale iradierii, depleției subsetului de celule T și limfadenectomiei mezenterice. O metodă de pretratament care a fost aplicată, constă în administrarea de ALG/ATG sau OKT 3 organismului donor, anterior prelevării organului. Ablația celulelor organismului donor poate fi nefavorabilă, căci aceste celule pot fi necesare dezvoltării microchimismului și a toleranței. După transplantul intesti-

nal, o migrare substanțială a celulelor limfatice a apărut în ambele direcții, de la grefă la organismul gazdă și invers. Limfocitele T sunt esențiale în declanșarea reacției grefă versus gazdă. Reducerea numărului de limfocite prin folosirea segmentelor scurte, a iradierii sau a anticorpilor poli/monoclonali, afectează severitatea GVHD și reduce incidența sa. Introducerea cyclosporinei a redus, dar nu a abolit, incidența GVHD. Rapoartele efectuate asupra utilizării tacrolimusului în transplantul intestinal sugerează că această substanță este mult mai eficientă împotriva GVHD. Din punct de vedere clinic, s-a înregistrat o incidență redusă a GVHD chiar și în absența pretratamentului organismului donor.

Prevenția fenomenului de rejet după transplantul intestinal este mult mai dificil de realizat. Tratamentul cu prednison și azathioprină este insuficient pentru a preveni sau contracara rejetul în transplantul intestinal. Adăugarea cyclosporinei a demonstrat o îmbunătățire a rezultatelor doar în modelele experimentale. Introducerea tacrolimusului a crescut semnificativ rezultatele favorabile după transplantul intestinal. Alți agenți imunosupresivi noi și mult mai specifici care sunt testați în prezent în combinație cu prednisonul și cyclosporina sau tacrolimusul sunt mycofenolat mofetilul (Cell Cept), rapamycina și deoxyspergualinul.

Majoritatea clinicilor nu folosesc ATG sau OKT 3 ca terapie de inducție. Administrarea orală de tacrolimus, de obicei, este începută imediat după intervenția chirurgicală (0,15 mg/Kg corp, de două ori pe zi) și crescută doza până la atingerea unor niveluri de 10-15 ng/ml. Administrarea intravenoasă de tacrolimus poate fi efectuată dacă absorbția orală este necorespunzătoare (0,02-0,07mg/Kg corp pe zi). Datorită nefrotoxicității crescute a tacrolimusului intravenos, ar trebui administrată prostaglandina E (0,2-0,6 μg/Kg corp/h) pentru diminuarea disfuncției renale. Metilprednisolonul, de obicei, este administrat din a 6-a zi, inițial doza fiind de 250mg la copii mici, 500mg la copii și 1g la adulți. Azathioprina, cyclofosfamida și mycofenolat mofetilul au fost adăugate în încercarea de diminuare a apariției episoadelor de rejet și pentru prelungirea supraviețuirii grefei.

Diagnosticul fenomenului de rejet. Cu cât rejetul este depistat mai precoce cu atât ar putea fi mai eficient tratamentul în reversibilitatea fenomenului și minimizarea tulburărilor produse la nivelul organului transplantat. Rejetul este depistat în principal prin simptome clinice și histologia grefei. Aceste simptome includ febra, durerea abdominală, niveluri crescute ale leucocitelor, ileus, debit stomal crescut, sângerare gastrointestinală și hemoculturi pozitive. Biopsiile intestinale pot evidenția inflamația criptelor, vilozități scurtate, infiltrate cu limfocite mononucleare sau chiar denudări ale mucoasei. Modificările histologice pot confirma diagnosticul de rejet al grefei, dar de obicei doar după o progresie semnificativă a fenomenului de rejet. Imunopatologia poate fi o metodă mult mai sensibilă de depistare a fenomenului de rejet, deoarece ea identifică creșterea exprimării receptorilor clasei II sau a IL-2, precum și fenotipurile celulelor infiltrative ale transplantului intestinal înainte să apară modificările histologice. Aceste metode necesită o muncă intensă. Pierderea integrității mucoasei este un indicator precoce al fenomenului de rejet, măsurarea permeabilității intestinale putând fi valoroasă și simplu de practicat. Izotopul 99Tc-DTPA, care are un timp de înjumătățire scurt, a fost utilizat cu succes în diagnosticul clinic al fenomenului de rejet al transplantului intestinal. Izotopul este administrat oral, excreția lui prin urină este evaluată la 6 și 24 de ore de la administrare. O valoare mai mare de 5% indică o permeabilitate crescută și posibilitatea unui episod de rejet acut.

Rezultate. The International Intestinal Transplant Registry (Registrul internațional al transplanturilor intestinale) a raportat rezultatele a 178 de transplanturi intestinale practicate în întreaga lume din 1985. Rezultatele imunosupresiei bazate pe administrarea de tacrolimus au fost superioare celor bazate pe administrarea de cyclosporină. Supraviețuirea grefelor la 1 și 3 ani a fost de 65%, respectiv 29% în cazul transplantului intestinal izolat, de 64% și respectiv 38% în cadrul transplantului combinat hepato-intestinal, și 51% și respectiv 37% în transplanturile multiviscerale. Deși rezultatele obținute nu au atins realizările obținute în transplanturile renal, pancreatic, hepatic și cardiac, ele sunt comparabile cu cele obținute în cadrul transplantului pulmonar.

FICATUL

Stuart J. Knechtle și Munci Kalayoglu

Istoric. Transplantul hepatic a fost practicat cu succes pentru prima oară pe un model experimental, la câine, în 1955, de către Welch. Primul transplant hepatic, la om, a fost practicat în 1963 de către Starzl. Perioada anilor 1960-1970 a inclus munca de pionierat a lui Starzl, în Denver, și Calne, în Anglia, pentru dezvoltarea metodelor de transplant hepatic. Ratele de supraviețuire, în general, au fost mai mici de 50% la 1 an. Începând din 1980, prin dezvoltarea terapiei imunosupresive bazate pe cyclosporină și datorită inovațiilor tehnice, de tipul bypass-urilor veno-venoase și a soluției de conservare, tip Universitatea din Wisconsin, rezultatele transplantului hepatic s-au îmbunătățit substanțial. Anii '90 au fost caracterizați prin eforturi de lărgire a bazei de donatori de ficat, folosind tehnici de tipul transplantului hepatic de la donori vii, înrudiți, transplant hepatic parțial, transplant hepatic de dimensiuni reduse și utilizarea donorilor fără activitate cardiacă. Noile descoperiri în selectarea donorilor și a receptorilor corespunzători, în cadrul metodelor chirurgicale și a terapiei imunosupresive au îmbunătățit rezultatele transplantului hepatic la om, cu o rată generală de supraviețuire a pacientului la 1 an de 79% în Statele Unite.

Indicații. Transplantul hepatic este indicat în tratamentul insuficienței hepatice ireversibile, în cazul afectării hepatice acute sau fulminante sau, mult mai frecvent, în cazul bolii hepatice cronice. Insuficiența hepatică fulminantă are în mod frecvent o cauză necunoscută, dar poate fi secundară hepatitei virale, bolii Wilson, hepatotoxinelor sau hepatitei alcoolice. Rezultatele transplantului hepatic la pacienți cu insuficiență hepatică fulminantă au un prognostic mai nefavorabil decât la cei cu boală hepatică cronică, deoarece primii sunt în general mult mai instabili și prezintă mai multe comorbidități. Rate de supraviețuire la 1 an de 70% sunt așteptate la pacienți la care s-a practicat transplant pentru insuficiență hepatică fulminantă.

Tabelul 10-14 prezintă cele mai frecvente cauze ale afecțiunii hepatice la adulți tratați prin transplant hepatic. Ciroza posthepatită apărută în cadrul hepatitei virale de tip B sau C, este asociată cu riscul recurenței hepatitei virale și a cirozei la nivelul ficatului transplantat. Strategiile de prevenire a recurenței hepatitei B au inclus administrarea de globulină hiperimună antihepatită B, interferon și lamivudină. Hepatita C a fost asociată cu recurența frecventă a bolii în ficatul transplantat și deseori nu răspunde la terapia cu inter-

Tabel 10-4

Cauzele insuficienței hepatice la receptorii adulți în cadrul Universității Wisconsin

Ciroza Laënnec;
Colangita sclerozantă;
Ciroza biliară primitivă;
Ciroza biliară secundară;
Hepatita A/B/C, non A/B/C, acută, cronică;
Hepatita autoimună;
Criza criptogenică;
Malignitățile hepatocelulare;
Colangiocarcinomul;
Hepatomul fibrolamelar;
Boala Wilson;
Deficitul de α-1-antitripsină;
Insuficiența hepatică acută fulminantă, de etiologie necunoscută;
Hemocromatoză;
Ciroza indusă chimic;
Fibroza hepatică congenitală;
Atrezia biliară;
Boala hepatică polichistică;
Sarcoidoză;
Amiloidoză;
Sindromul Budd-Chiari;
Boala Caroli;
Fibroza chistică;
Steatoza.

feron. Transplantul hepatic în cazul cirozei biliare primitive este asociat cu o rată înaltă de succes, dar boala inițială poate recidiva și este dificil de diferențiat de fenomenul de rejet cronic. Colangita primară sclerozantă ar trebui tratată prin transplant hepatic înainte să se dezvolte colangiocarcinomului.

Pacienții cu boală hepatică alcoolică reprezintă aproximativ 75% din insuficiențele hepatice în Statele Unite, cuprinzând cel mai larg grup de pacienți care pot beneficia de un transplant hepatic. Etica transplantului hepatic pentru ciroza alcoolică a dezbătut contribuția factorilor comportamentali la dezvoltarea insuficienței hepatice a acestor pacienți. Aspectele care susțin aplicarea transplantului hepatic la acest grup sunt reprezentate de faptul că acești pacienți tind să aibă rezultate excelente (supraviețuirea la 1 an este de 88%) și o rată de recidivă marcat scăzută (< 10%). O perioadă de abstinență, și dovada suportului social și familial sunt necesare înainte de a stabili candidatura pacientului la un potențial transplant. Stările comorbide, de tipul cardiomiopatiei alcoolice, trebuie excluse.

Deficiențe metabolice numeroase, de tipul deficienței de alfa 1-antitripsină și amiloidoza, pot fi tratate cu succes prin transplantul hepatic. Multe erori metabolice înnăscute, împreună cu defectul lor primar hepatic, pot fi corectate prin transplant hepatic. Exemplificarea acestor situații se face în Tabelul 10-5, alături de alte cauze frecvente ale insuficienței hepatice terminale la copii.

Transplantul hepatic în cancer este controversat și, în general, rezultatele sunt slabe comparativ cu transplanturile hepatice pentru afecțiuni benigne. Rata de supraviețuire la 5 ani de aproximativ 40% este mai bună decât rezultatele obținute în absența transplantului. Hepatomul și colangiocarcinomul sunt asociate cu rata de supraviețuire slabă pe termen lung datorită extensiei micrometastazelor în afara ficatului înainte de efectuarea transplantului hepatic. Imunosupresia, de obicei, favorizează reactivarea proceselor maligne subiacente. Hepatoamele fibrolamelare, hepatoame depistate accidental după hepatectomie, dar fără a fi suspicionate pe imaginile CT înainte de transplant, și hepatoamele mici (<4cm) sunt asociate cu rezultate favorabile. Tumorile cu grad scăzut, de tipul insulelor metastatice de celule tumorale hepatice în absența evidenței bolii extrahepatice, poate fi o excepție de la observația că boala canceroasă recidivează după transplant. Exenterația abdominală superioară cu transplant în bloc de ficat, duoden și pancreas nu a îmbunătățit supraviețuirea pe termen lung a pacienților cu procese maligne abdominale superioare, dar poate fi luat în considerare în cazul tumorilor maligne cu grad scăzut.

Evaluarea preoperatorie. Semnele și simptomele insuficienței hepatice (Tabelul 10-6) trebuie evaluate în detaliu, la pacienții considerați potențiali receptori pentru transplantul hepatic. Decizia cu privire la momentul transplantului hepatic depinde de sinteza corespunzătoare a numeroși factori, incluzând durata timpului de așteptare și valabilitatea organului donor. Gradul de urgență a transplantului hepatic dictează poziția pacientului pe lista de așteptare a transplantului.

Encefalopatia hepatică este depistată prin examen clinic și, deseori, este indicată de niveluri serice crescute ale amoniului. Pacienții în comă de stadiu IV trebuie tratați agresiv pentru prevenirea edemului sau hemoragiei cerebrale, cauze frecvente ale decesului pacientului cu insuficiență hepatică în stadiu terminal. Evaluarea poate include imagini CT sau RMN craniene ce monitorizează edemul cerebral, și monitorizarea continuă a presiunii intracraniene în cadrul unei unități de terapie intensivă.

Coagulopatia asociată insuficienței hepatice este corelată cu un raport normalizat internațional (international normalized ratio – INR) crescut care nu răspunde la administrarea

Tabel 10-5

Cauze ale insuficienței hepatice la copii

Atrezia biliară;
Hepatita acută fulminantă A/B/C, non A/B/C;
Hepatita cronică B/C, non A/B/C;
Hepatita neonatală;
Deficitul de alfa 1 –antitripsină;
Fibroza chistică;
Tirozinemia;
Ciroza criptogenică;
Sindromul de intestin scurt/nutriție parenterală totală;
Insuficiența acută fulminantă;
Hepatoblastomul;
Sindromul Allagile;
Boala Caroli;
Fibroza hepatică congenitală;
Sindromul Crigler-Nijjar;
Histiocitoza X;
Deficitul de ornitin transcarbinază;
Boala Wilson.

Tabel 10-6
Semne și simptome ale insuficienței hepatice

Clinice	*Anomalii de laborator*
Icter	↑ Bilirubina
Sângerare	↓ Hematocrit
Encefalopatie	↑ NH3
Ascită	↓ Albumina
Malnutriție	↓ Albumina
Prurit	
Coagulopatie	↑ INR, ↓ trombocitele
Infecție	↑ Leucocitele
Insuficiență hepatorenală	↑ Creatinina

de vitamină K. Trombocitopenia este frecventă și, de obicei, este cauzată de hipersplenism, în legătură cu o hipertensiune portală subiacentă. Pacienții cu sângerare ar trebui tratați prin administrare de plasmă proaspătă congelată și masă trombocitară.

Hemoragia gastrointestinală secundară hipertensiunii portale, dacă se asociază cu insuficiență hepatică clasa B sau C Child și fibroză hepatică sau ciroză, constituie o indicație pentru transplant hepatic. Sângerarea varicelor esofagiene anterior transplantului ar trebui controlată printr-o combinație de terapie medicamentoasă, radiologică și, dacă este necesar, intervenție chirurgicală. Șunturile transjugular intrahepatic portosistemic (TIPS) au apărut ca o metodă atractivă de temporizare a evitării sângerării varicelor anterior transplantului hepatic. Acești pacienți, de obicei, prezintă o îmbunătățire a funcției hepatice generale și pot fi mult mai ușor de controlat înainte de efectuarea transplantului hepatic.

Ascita rezultată în urma hipertensiunii portale poate fi severă și necesită tratament medical cu diuretice și paracenteză. TIPS reprezintă un mijloc eficient de evitare a formării ascitei anterior transplantului hepatic. Ascita severă poate fi asociată cu hernia ombilicală și inghinală, care pot fi reparate o dată cu efectuarea transplantului hepatic. Ascita se poate însoți de un revărsat pleural prin transudarea lichidului de ascită, transdiafragmatic. Acesta necesită tratament agresiv ce constă în paracenteză sau TIPS și poate fi așteptată o rezoluție completă a lui după transplantul hepatic.

Insuficiența hepatorenală, o situație fatală înainte de apariția transplantului hepatic, a devenit un proces reversibil după transplant. Alte cauze corectabile ale disfuncției renale subiacente trebuie excluse înainte de stabilirea diagnosticului de insuficiență hepatorenală. Dacă insuficiența hepatorenală a cauzat deteriorarea acută a funcției renale după o perioadă de zile sau săptămâni, se poate aștepta o revenire la normal a acesteia, post-transplant. Pacienților cu afectare renală intrinsecă concomitentă care nu a fost cauzată de insuficiența hepatorenală ar trebui să li se efectueze un transplant combinat renal și hepatic. Acesta este recomandat doar dacă toate celelalte organe au o funcție normală.

Obstrucția biliară la pacienți cu ciroză biliară primitivă este asociată cu oboseală și prurit sever, care poate avea un caracter debilitant fizic și psihic. Pruritul sever și oboseala grăbesc necesitatea transplantului hepatic. Pacienții cu colangită primară sclerozantă care dezvoltă accese recurente de colangită ce necesită spitalizare, ar trebui propuși pentru transplant hepatic precoce, pentru evitarea complicațiilor septice ale colangitei. Riscul dezvoltării colangiocarcinomului la acești pacienți ar trebui evaluat prin scanare CT și colangiopancreatografie endoscopică retrogradă (ERCP) cu periaj pentru citologie.

Depleția de nutrienți poate reprezenta o reflectare a insuficienței hepatice avansate și trebuie luată în considerare în cursul transplantului hepatic. Pacienții cu colangită primară sclerozantă (PSC) pot avea asociat o boală inflamatorie intestinală și ar trebui să fie evaluați colonoscopic înainte de efectuarea transplantului.

Pacienții cu insuficiență hepatică sunt imunocompromiși. Peritonita bacteriană spontană poate fi prezentă cu evidențierea sepsisului și peritonitei generalizate și poate fi tratată cu antibiotice. Alte cauze de peritonită, de tipul perforației viscerale, trebuie excluse. Creșterea microorganismelor multiple pe culturi efectuate din lichidul obținut prin paracenteză ridică suspiciunea de perforație viscerală și necesită explorare chirurgicală. Pacienții cu ciroză avansată deseori, prezintă pierderi substanțiale de masă hepatică neparenchimatoasă și de sistem reticuloendotelial, crescând susceptibilitatea la infecții, în special prin translocare de-a lungul intestinului.

Pacienții cu insuficiență hepatică dezvoltă un status hiperdinamic, cu debit cardiac crescut și rezistență vasculară sistemică scăzută. În forma avansată de boală, hipertensiunea pulmonară poate apare, asociată cu degete hipocratice și insuficiența cardiacă dreaptă. Hipertensiunea pulmonară severă este un factor de risc pentru decesul intraoperator de cauză cardiacă și ar trebui tratată preoperator când se suspicionează. Pacienții cu insuficiență cardiacă stângă și afectare hepatică, ar trebui evaluați pentru boala cardiacă aterosclerotică, cardiomiopatie alcoolică, hemocromatoză și amiloidoză.

Contraindicații. Contraindicațiile transplantului hepatic sunt trecute în Tabelul 10-7. Transplantul hepatic la pacienți cu insuficiență multiplă de organe (trei sau mai multe organe afectate) se asociază cu o rată crescută a mortalității. Sepsisul extrahepatic contraindică transplantul hepatic, deși pacienții cu focare infecțioase la nivel hepatic pot fi tratați prin transplant (de exemplu un abces hepatic sau colangita din ficatul cirotic nu contraindică transplantul). Necomplianța la tratamentul imunosupresiv și cel medicamentos se asociază cu un rezultat nefavorabil și excluderea pacienților de pe listă. Excesul de alcool sau droguri sunt exemple ale noncomplianței. Afectarea cardiacă sau pulmonară severă pot reprezenta o contraindicație a transplantului hepatic datorită ratei crescute a mortalității asociate. Diseminarea malignă reprezintă o contraindicație absolută a transplantului hepatic. Un pacient cu istoric de cancer ce necesită transplant hepatic trebuie ca în momentul evaluării pentru transplant să nu prezinte afectarea malignă evidentă. Pacienții cu malignități cunoscute, în general, sunt supravegheați pentru cel puțin 2 ani pentru a demonstra absența bolii, anterior practicării transplantului hepatic.

Considerații imunologice. Insuficiența grefei în transplantul hepatic nu este de obicei, determinată de rejetul imunologic la pacienții complianți, dar mult mai frecvent apare ca urmare a disfuncției primare, recurenței bolii inițiale (hepatită sau ciroză biliară primitivă) sau a complicațiilor biliare și vasculare. Motivul pentru protecția relativă a ficatului față de fenomenul de rejet, comparativ cu alte organe, este slab înțeles. Episoadele de rejet sunt frecvente în timpul primelor trei luni post-transplant (aproximativ 50% incidență) dar, de obicei, sunt reversibile la tratament cu agenți steroizi sau agenți anticelulari T.

Tabel 10-7
Contraindicațiile transplantului hepatic

Boala cardio-pulmonară severă, decompensată;
Cancer metastazat;
Insuficiență multiplă de organe;
Infecție localizată în afara ficatului;
Noncomplianța la terapia medicamentoasă;
Tulburare neurologică severă.

Compatibilitatea de grup sangvin ABO dintre donor și receptor este necesară pentru transplantul hepatic, dar aceasta nu este absolută. Transplanturile hepatice ABO-incompatibile au fost practicate cu succes, dar se asociază cu o rată crescută de risc a insuficienței grefei. Transplanturile hepatice compatibile ABO, dar diferite, (de exemplu donor cu grup sangvin O, receptor cu grup A) se pot asocia cu o reacție autolimitată grefă versus gazdă, conducând la hemoliza eritrocitelor receptorului. Dacă este necesar, anemia poate fi tratată prin transfuzie de sânge cu grupul donorului. Ficatul este cunoscut a fi asociat cu un risc mult mai redus de rejet hiperacut față de alte organe transplantate la receptori sensibilizați, deși poate apare rejetul hiperacut. Un test de încrucișare cu celule T, de obicei nu se practică preoperator în transplantul hepatic, și chiar o încrucișare citotoxică pozitivă are semnificație redusă datorită rezistenței ficatului la rejetul hiperacut. Compatibilitatea HLA, de rutină în transplantul renal, nu este importantă în transplantul hepatic, datorită faptului că timpul scurt de conservare necesar o face imposibilă din punct de vedere practic.

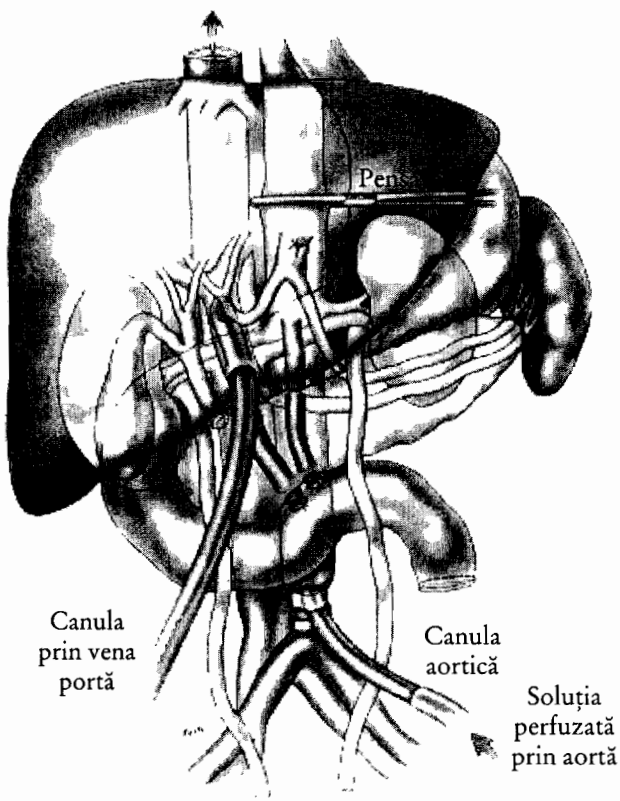


Fig. 10-12. Prelevarea grefei hepatice implică perfuzia arterială cu soluție UW injectată prin cateter intraaortic cu clamparea aortei supraceliace și perfuzia concomitentă a venei porte printr-un cateter separat. Prelevarea în bloc, cu pancreas, duoden și splină este practicată de rutină, pancreasul și ficatul fiind apoi separate.

Procedeu, prelevare și conservare a organului donor. Ficatul poate fi obținut de la un donor în moarte cerebrală ca parte integrantă a unui bloc de organe, împreună cu pancreasul (Fig. 10-12) sau ca organ izolat. Îngrijirea trebuie să aibă în vedere conservarea arterelor anormale, de tipul arterei hepatice drepte cu originea în artera mezenterică superioară sau artera hepatică stângă accesorie cu originea în artera gastrică stângă. Toate arterele hepatice trebuie conservate și reconstruite dacă e necesar, pentru a evita infarctizarea transplantului hepatic. O serie de metode de prelevare a organului sunt acceptabile, dar procedeul preferat este de lavaj al venei porte și aortei cu soluție tip Universitatea din Wisconsin (UW) anterior hepatectomiei, urmat de lavajul venei porte, a trunchiului celiac și a arterei mezenterice superioare ex vivo și refrigerare la gheață. Donorii fără cord funcțional au fost utilizați ca sursă de transplant hepatic cu grefe funcționale, comparabile cu cele de la donori cu cord funcțional. Pentru donorii cu cord nefuncțional, un procedeu în bloc este folosit pentru îndepărtarea viscerelor abdominale în totalitate în cursul perfuziei aortice. După excizia organelor abdominale, orificiile venei porte, a trunchiului celiac și arterei mezenterice superioare sunt spălate cu soluție UW.

Ficatului donorului i se poate face o biopsie și poate fi analizat pe secțiuni la gheață pentru excluderea modificării severe hidropice sau infiltrării grăsoase. Prezența în proporție de peste 40% a infiltratului grăsos macrovezicular ce înlocuiește parenchimul hepatic, a țesutului grăsos microvezicular sau a afectării hidropice severe prezice nefuncționarea primară a ficatului după transplant. Informația adusă de biopsie este utilă pentru excluderea acestor organe de la transplant.

Deși soluția UW este capabilă să conserve ficatul mai mult de 24 de ore folosind refrigerarea cu gheață, poate apare o incidență crescută a stricturilor biliare și a disfuncției primare hepatice, în condițiile conservării timp îndelungat. Alți factori ce influențează durata de conservare în siguranță a ficatului includ vârsta donorului, stabilitatea acestuia, leziunea organului donor reflectată prin niveluri crescute ale enzimelor hepatice și gradul de infiltrare grăsoasă a ficatului organismului donor.

Procedeul chirurgical efectuat organismului receptor. Transplantul hepatic ortotopic începe cu hepatectomie nativă (incluzând îndepărtarea unui segment al venei cave inferioare intraabdominale) urmată de implantarea grefei hepatice obținute de la donor (Fig. 10-13). Deoarece această metodă necesită ocluzia venei cave inferioare și a venei porte simultan în timpul întregii faze anhepatice, această metodă s-a dovedit a avea drept consecință instabilitate hemodinamică la un procent semnificativ de pacienți adulți. Bypass-ul veno-venos a determinat fluxul sangvin dinspre vena cavă inferioară și circuitele venoase portale spre vena cavă superioară în cursul perioadei anhepatice (Fig. 10-14). Bypass-ul veno-venos este folosit de rutină sau selectiv la pacienți care manifestă instabilitate după clampare.

Procedeul supranumit „piggyback" (Fig. 10-15) este o variație a metodei convenționale de transplant ortotopic hepatic în care vena cavă inferioară nativă (IVC) rămâne intactă după disecția ficatului de ea. Toate ramurile venei hepatice care se varsă în vena cavă inferioară sunt ligaturate cu excepția celor trei vene hepatice principale, care sunt apoi folosite

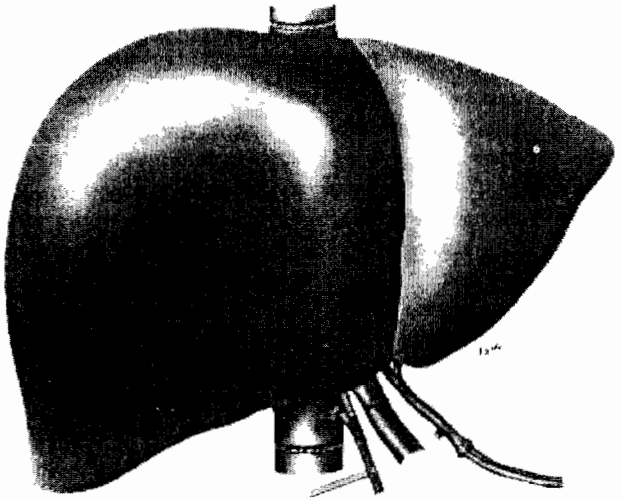


Fig. 10-13. Transplantul hepatic convențional ortotopic include disecția arterei hepatice, a venei portale, a ductului biliar comun și a segmentelor infra și suprahepatice ale venei cave inferioare ale donorului cu anastomoza ulterioară a acestor vase ale organismului donor, așa după cum s-a arătat aici. Anastomoza ductului biliar se realizează pe un stent în T. Trunchiul celiac al donorului se anastomozează termino-terminal cu artera hepatică proprie sau cu o grefă arterială anastomozată cu aorta receptorului.

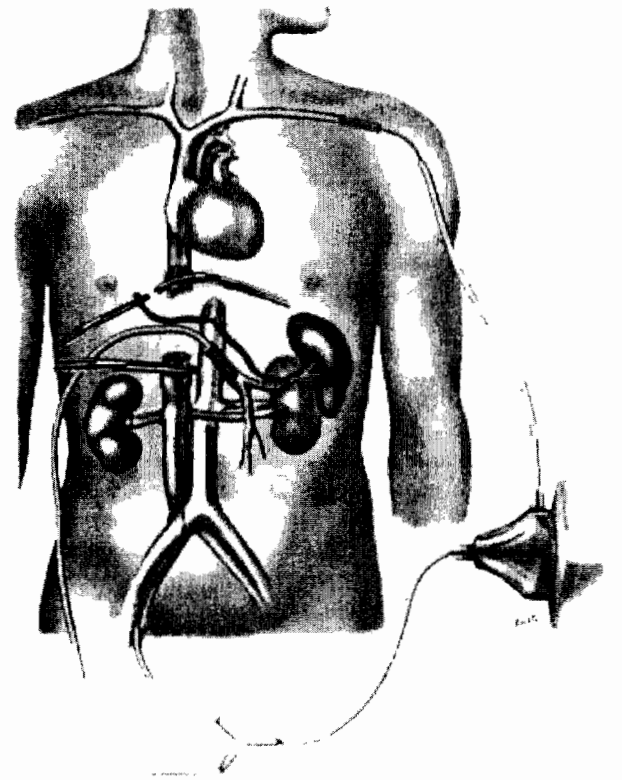


Fig. 10-14. În timpul fazei anhepatice, bypass-ul veno-venos folosind o pompă Bio Medicus permite decompresia sistemului venos port și a venei cave inferioare cu reluarea fluxului sangvin pe calea venei axilare sau a venei jugulare interne. O sursă de căldură poate fi adăugată circuitului de bypass pentru a încălzi pacientul, dacă este necesar.

pentru anastomoza venei cave inferioare suprahepatice a donorului. Avantajele acestei metode constau în eliminarea uneia dintre anastomozele vasculare ale procedeului convențional, și anume vena cavă inferioară infrahepatică, și în faptul că fluxul sangvin prin vena cavă inferioară poate fi restabilit după completarea anastomozei cavei suprahepatice a ficatului donor. Consecutiv, bypass-ul veno-venos este necesar rareori când se utilizează procedeul „piggyback".

Un ficat prelevat de la un adult poate fi redus ca dimensiuni în condițiile unui transplant efectuat la un copil. De obicei se selectează porțiunea cea mai mare a ficatului, utilă organismului receptor. Dacă este necesar, segmentul lateral stâng (segmentele II și III) poate fi rezecat de la nivelul ficatului donor, lăsând intacte artera hepatică, vena portă și vena cavă inferioară pentru transplantul la copil (Fig. 10-16). O modificare în plus constă în procedeul de grefă hepatică despicată, care folosește întregul ficat pentru două organisme receptoare; lobii drept și stâng sunt folosiți pentru doi pacienți diferiți. După reconstrucția arterei hepatice cu grefă de arteră iliacă de la organismul donor și reconstrucția venei porte cu grefă de venă iliacă de la donor, segmentele II și III sunt transplantate la copil. Vasele de la donor care irigă ficatul rămân la nivelul lobului drept și segmentului medial al lobului stâng (Fig. 10-17), care sunt transplantate la adult. Aplicarea acestor metode chirurgicale la nivelul segmentului lateral-stâng al ficatului donor a avut succes în transplanturile hepatice de la donator viu, tipic de la părinți la copii cu insuficiență hepatică. Segmentele II și III, de obicei, sunt prelevate în acest scop. Acest procedeu poate fi practicat cu un risc minim pentru donor și cu rezultate pentru receptor similare celor obținute folosind prelevări de la cadavre.

Transplantul hepatic heterotopic și auxiliar a fost folosit în insuficiența hepatică fulminantă, dar cel mai frecvent procedeu în această situație rămâne transplantul hepatic ortotopic. Avantajul transplantului hepatic heterotopic sau auxiliar (ultimul implică lobectomia nativă cu înlocuirea lobului corespunzător de la nivelul ficatului donor) constă în aceea că, pe măsură ce ficatul propriu se regenerează pacientul poate renunța la medicația imunosupresivă, permițând ficatului transplantat să se atrofieze sau să fie îndepărtat chirurgical.

Reconstrucția ductului biliar comun la nivelul ficatului transplantat implică o anastomoză termino-terminală a ductelor biliare ale donorului și receptorului. Aceasta a fost realizată pe un tub în T, deși folosirea unui stent intern a devenit obișnuită. Dacă ductul biliar comun al receptorului este necorespunzător, se practică o coledocojejunostomie în „Y" à la Roux.

Dacă vena portă a receptorului este nepotrivită pentru anastomoza la ficatul donorului, de obicei datorită trombozei venei porte, o grefă de venă iliacă de la donor poate fi interpusă între vena mezenterică superioară a receptorului și vena portă a donorului. Aceasta este o metodă acceptabilă, cu rezultate echivalente cu cele ale anastomozei termino-terminale ale venelor porte a donorului și a receptorului (Fig. 10-18).

Artera hepatică a donorului este reconstruită prin anastomoza trunchiului celic al donorului cu artera hepatică a receptorului. Dacă artera hepatică a receptorului este compromisă (inclusiv stenozele intrinsecă sau extrinsecă ale trunchiului celiac), o grefă de arteră iliacă de la organismul donor este plasată pe aortă în poziția supraceliacă sau infrarenală și folosită ca și conduct către artera celiacă a donorului.

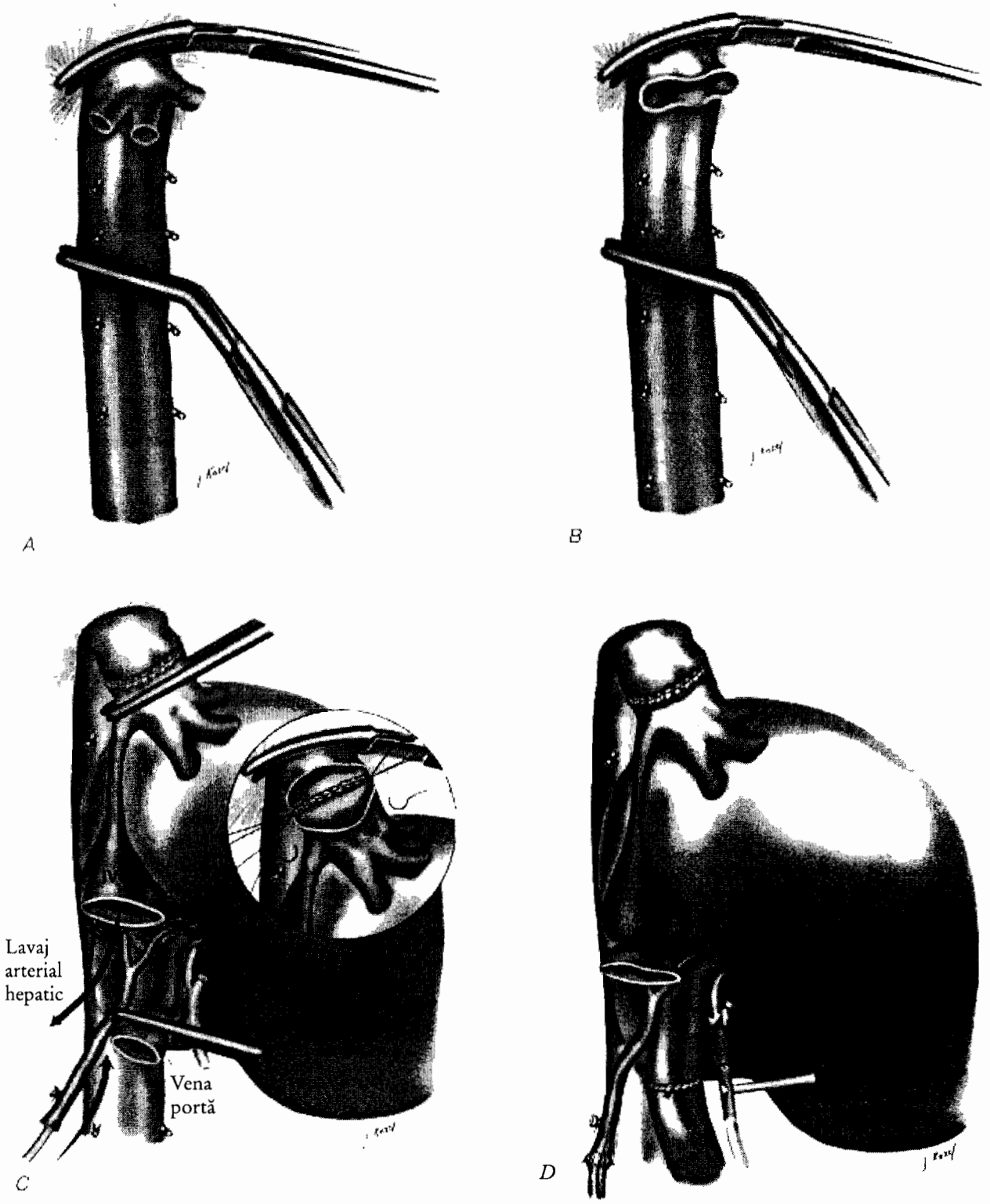


Fig. 10-15. Metoda „piggyback" de transplant hepatic implică disecția ficatului de vena cavă inferioară nativă, care rămâne intactă. *A.* După secționarea ductului biliar comun, a venei portă și arterei hepatice, vena cavă infra și suprahepatică sunt clampate, iar venele hepatice dreaptă, stângă și mijlocie sunt secționate. *B.* Orificiile venelor hepatice sunt apoi conectate, cu formarea unui orificiu comun pentru anastomoza venei cave inferioare a donorului. *C.* Detaliu: Vena cavă inferioară suprahepatică a ficatului de la donor este anastomozată termino-terminal la confluența venelor hepatice ale receptorului. După completarea anastomozei cavale, vena cavă suprahepatică a donorului este clampată și fluxul sangvin se restabilește prin vena cavă nativă. Soluția UW este apoi îndepărtată de la nivelul ficatului donorului prin spălarea arterei hepatice cu soluție Ringer lactat rece plus albumină 5%. *D.* Vena cavă infrahepatică a donorului este ligaturată și anastomozele venelor porte ale donorului și receptorului și ale arterei hepatice sunt completate, urmate de anastomoza ductului biliar.

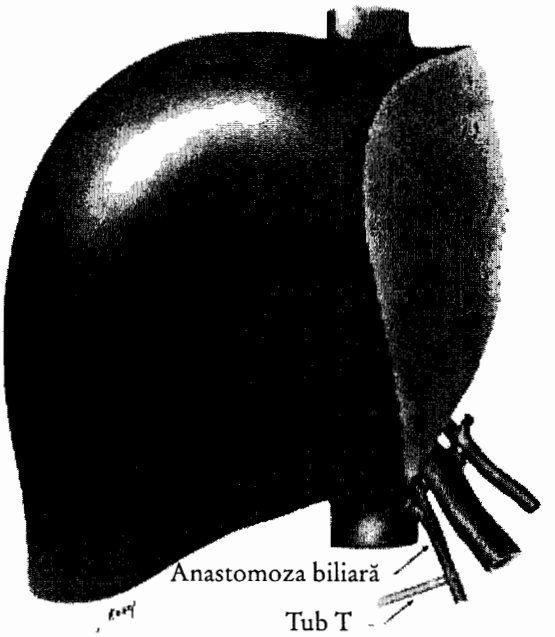


Fig. 10-16. Transplantul hepatic de dimensiuni reduse folosind doar lob drept de la donor. Ramurile arterei hepatice și ale venei portă către acest lob sunt conservate. Reconstrucția ductului biliar în acest caz a fost practicată ca o coledoco-coledocostomie pe tub T.

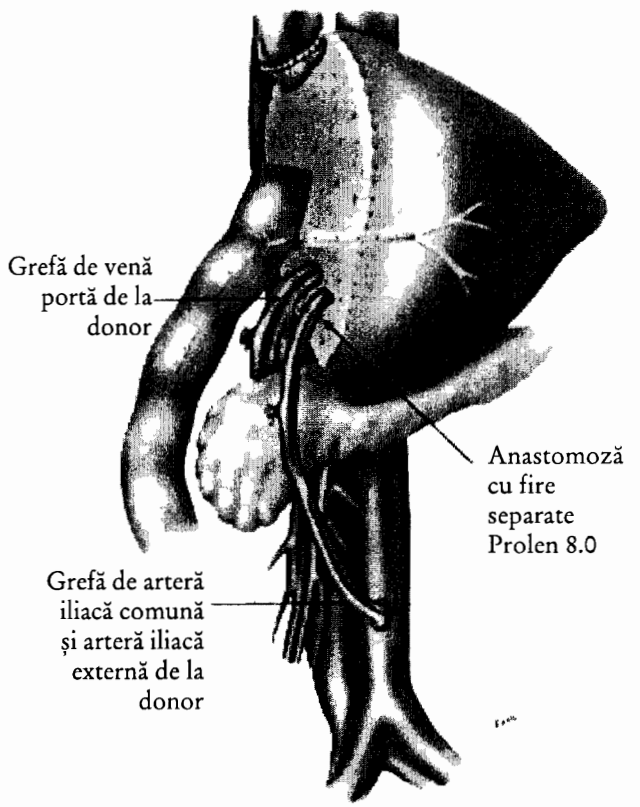


Fig. 10-17. Metoda cu grefă hepatică despicată conservă ramurile drepte ale arterei hepatice și ale venei portă cu transplant de lob drept la un adult. Aici este prezentat segmentul lateral stâng reconstruit cu grefe arterială și venoasă de la donor și implantate la copil. Ductul biliar este anastomozat la un segment de jejun printr-o anastomoză în „Y" à la Roux, pe o sondă de silastic.

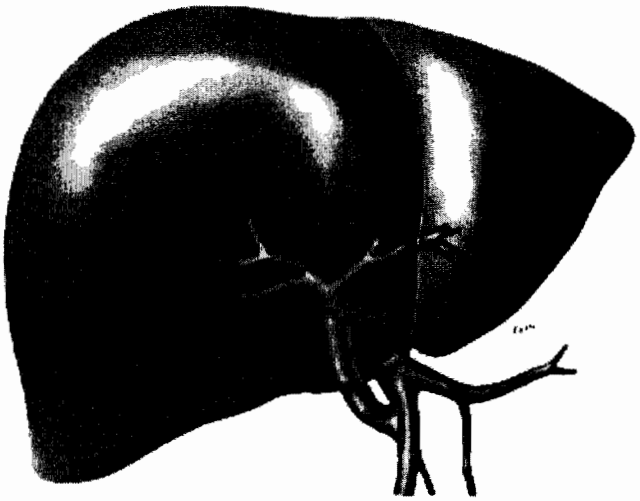


Fig. 10-18. În cazul trombozei venei porte, grefa venoasă de la donor poate fi plasată de la vena mezenterică superioară a receptorului prin mezocolonului transvers către vena portă de la donor.

Tratamentul postoperator. Tratamentul imediat postoperator al pacienților cu transplant hepatic include cele două obiective: optimizarea stării fiziologice a pacientului și a condițiilor care favorizează funcționarea corespunzătoare a ficatului. Aceasta include evitarea agenților inotropi vasoconstrictori, de tipul adrenalinei, noradrenalinei, fenilefrinei sau a dozelor crescute de dopamină, deoarece acești agenți reduc fluxul sangvin hepatic. Fiecare efort este făcut pentru evitarea infecției și a hipotensiunii, datorită efectelor lor dăunătoare pe un ficat deja stresat, și datorită efectelor lor sistemice. Infuzia de prostaglandină E 1 poate fi utilă pentru creșterea perfuziei renale și hepatice în perioada imediat postoperatorie. Agenții diuretici sunt utili în primele 24-48 de ore postoperator pentru a ajuta mobilizarea fluidelor sechestrate, ca o consecință a cirozei.

Imunosupresia de menținere a transplantul hepatic se bazează în principal pe cyclosporină sau tacrolimus. Dozele reduse de steroizi sunt de asemenea utilizate. Inducția cu ALG sau OKT3 este opțională, dar poate fi utilă la pacienții care se recuperează după insuficiența hepatorenală, deoarece ea permite administrarea mai tardivă a agenților nefrotoxici, de tipul cyclosporinei sau tacrolimusului. Azathioprina sau mycofenolatul mofetil au fost și ele utilizate ca agenți de menținere.

Episoadele de rejet acut după transplantul hepatic sunt frecvente, dar grefele pierdute prin rejet sunt rare. Creșterea nivelurilor enzimelor hepatice, în special a enzimelor canaliculare (gamma-glutamyl transferaza [GGT], fosfataza alcalină și bilirubina) care nu se explică prin obstrucția ductului biliar sau tromboza arterei hepatice, necesită o biopsie hepatică percutanată rapidă, deoarece diagnosticul de rejet cel mai bine se stabilește histologic. Rejetul tipic răspunde la terapia steroidiană în bolus, iar rejetul steroid-rezistent poate fi tratat cu globulină antilimfocitară sau OKT3. În plus, creșterea testelor funcției hepatice poate apare la luni sau ani post-transplant, datorită bolii recurente (de exemplu, ciroza biliară primitivă sau hepatita virală), hepatitei de novo sau rejetului cronic. Rejetul cronic se

prezintă ca o ocluzie a arborelui arterial hepatic sau ca o tromboză tardivă a arterei hepatice.

Complicații. Receptorii de transplant hepatic au același risc de dezvoltare a complicațiilor postoperatorii ca și oricare pacient cu o intervenție majoră intraabdominală, dar există și o serie de complicații specifice transplantului hepatic (Tabelul 10-8). Lipsa funcționării primare a ficatului este manifestată printr-un INR crescut, niveluri scăzute ale fibrinogenului și niveluri crescute ale amoniemiei în primele câteva zile post-transplant. Aspartat transaminaza (AST) și alanin transaminaza (ALT) pot fi mult crescute inițial, dar, de obicei, scad chiar și în prezența disfuncției primare, datorită hepatocitelor deja distruse. Pacienții dezvoltă encefalopatie hepatică ce progresează spre comă și insuficiență hepatorenală. Ficatul nu sintetizează bila sau sintetizează un lichid biliar decolorat. Absența primară a funcției hepatice trebuie tratată prin retransplant urgent, dar organele care se dovedesc inițial a avea o funcție slabă se refac de obicei după o perioadă de câteva zile.

Tromboza venei porte este o complicație rară a transplantului hepatic, dar necesită un diagnostic imediat și intervenția chirurgicală. Manifestările pot include o creștere marcată a nivelului seric al amoniacului sau hemoragie din varice ca rezultat al hipertensiunii portale acute. În general, ea poate fi diagnosticată prin ultrasonografie Doppler, care arată o pierdere a semnalului venos portal. Tromboza venei porte necesită reîntoarcere în sala de operație pentru realizarea trombectomiei, restabilirea fluxului portal și evaluarea cauzei trombozei.

Tromboza arterei hepatice are o incidență de aproximativ 5% în cazul transplantului hepatic al adultului și o incidență crescută în cazul transplantului hepatic la copil. Tromboza precoce a arterei hepatice ce apare în cursul primei luni post-transplant, de obicei, este consecința problemelor tehnice, în timp ce tromboza tardivă a arterei hepatice este probabil în legătură cu o leziune imunologică a arborelui arterial hepatic. Deoarece arborele biliar este dependent de fluxul sangvin din artera hepatică, tromboza arterei hepatice determină modificări ischemice la nivelul ductului biliar, rezultând denudarea masivă a epiteliului biliar ce conduce la obstrucția ductului biliar. Necorectată aceasta conduce la formarea unui bilom și, eventual, a unui abces hepatic și sepsis. Tratamentul trombozei arterei hepatice include retransplantul sau supravegherea, deoarece unii pacienți tolerează această complicație fără semne de boală. Majoritatea pacienților dezvoltă noroi biliar (biliary sludging) cu stricturi și formare a unui bilom. Biloamele pot fi drenate percutanat, iar stricturile ductului biliar comun pot fi tratate prin rezecție și drenaj în „Y" à la Roux.

Pierderile biliare după transplant hepatic trebuie corectate imediat, deoarece ele conduc la peritonită, sepsis și pierderea grefei. O complicație frecventă a îndepărtării tubului în T la receptorii de transplant hepatic este scurgerea bilei prin orificiul de scoatere a tubului, deoarece steroidoterapia previne deseori formarea unui tract fibros de-a lungul tubului în T. Pierderile biliare pot fi controlate prin intervenție chirurgicală sau prin ERCP cu papilotomie și stent temporar pe ductul biliar comun.

Recurența bolii de bază poate fi o problemă după transplantul hepatic la anumite grupuri de pacienți. Aceasta include ciroza biliară primitivă, care este dificil de diferențiat de rejetul cronic. Hepatitele de tip B sau C pot recidiva după transplant hepatic, dar nu conduc neapărat la ciroza grefei hepatice. Dacă alcoolismul recidivează după transplantul hepatic, el este considerat o contraindicație pentru un nou transplant. Hepatomul sau colangiocarcinomul recurent în transplantul hepatic contraindică un nou transplant.

Boala proliferativă post-transplant (PTLD) se poate dezvolta la nivelul receptorului de transplant hepatic ca un efect adversal imunosupresiei excesive. În mod deosebit, sunt supuși riscului receptorii copii, în special cei tratați cu doze crescute de imunosupresive în cursul rejeturilor severe. Tratamentul principal al PTLD constă în diminuarea terapiei imunosupresive.

Rezultate. Supraviețuirea pacientului și a grefei hepatice variază în funcție de experiența medicului, stările comorbide ale receptorilor, anterioare transplantului. Pacienții cu o stare generală bună în momentul transplantului au rezultate bune, ceea ce recomandă efectuarea precoce a transplantului la pacienții cu insuficiență hepatică. Ratele de supraviețuire combinate ale pacientului și grefei în centrele din Statele Unite sunt prezentate în Fig.10-19. Ratele de supraviețuire ale grefei la copil și ale copilului sunt prezentate în Fig.10-20. Indicații sigure, de tipul cirozei biliare primitive la adulți și atrezia biliară la copii, sunt asociate cu o rată medie de succes mai crescută. Cea mai lungă durată de viață a unui pacient cu transplant hepatic este de 26 de ani post-transplant.

Îmbunătățirea metodelor de transplant hepatic include identificarea pacienților care prezintă toleranță imunologică a grefei hepatice și nu necesită imunosupresie pe termen lung. Strategiile de dezvoltare și monitorizare a toleranței vor fi probabil aplicate în transplantul hepatic, în special deoarece ficatul pare a fi mai puțin susceptibil la rejetul imunologic în

Tabel 10-8
Complicațiile transplantului hepatic

Conservare:
Disfuncție primară;
Funcție inițială deficitară.
Vasculare:
Tromboza arterei hepatice;
Tromboza venei porte;
Stenoza venei hepatice.
Biliare:
Obstrucție/stenoză;
Scurgeri biliare.
Infecțioase:
Cytomegalovirus;
Virus Epstein-Barr = boală limfoproliferativă;
Colangită, infecție bacteriană;
Hepatită B/C, recurentă sau de novo.
Imunologice:
Rejet hiperacut (rar);
Rejet acut;
Rejetul cronic/VBDS/tromboză tardivă a arterei hepatice;
Boala GVH - rară; formă ușoară asociată cu compatibilitatea ABO, neidentică.

VBDS = sindromul de duct biliar dispărut;
Boala GVH = boala grefă versus gazdă.

comparație cu alte organe. Mijloacele de suport artificial ale ficatului la pacienții cu insuficiență hepatică sunt necesare urgent ca soluții pe termen scurt în așteptarea transplantului hepatic și ca suport temporar pentru pacienții al căror ficat ar putea fi recuperat. Eforturile în această direcție includ utilizarea perfuziei extracorporale prin ficat porcin, folosind animale modificate genetic și dezvoltarea sistemelor de hepatocite umane cultivate. Folosirea xenografelor hepatice nu a avut succes pe termen lung, dar rămâne o provocare de interes crescut, datoritei discrepanței dintre numărul donorilor și cel al receptorilor.

ORGANELE TORACICE

David D. Yuh și Bruce A. Reitz

Transplantul cardiac și pulmonar ocupă un loc important în panteonul marilor realizări medicale ale secolului trecut. Evoluția deliberată de la ceea ce odată era considerat un concept mistic la intervențiile chirurgicale vitale efectuate în prezent, a extins limitele a ceea ce se poate face pentru reînnoirea vieții acelora care suferă de o afecțiune cardiopulmonară în stadiu terminal. În ultimii 60 de ani, eforturile de pionierat ale lui Carrel, Demikhov, Shumway și ale altora au pus sub semnul întrebării prezumțiile și teoriile pe care se bazau tehnicile terapeutice convenționale și paleative. Eforturile lor au forțat medicii să ia în considerare în mod serios transplantul cardiopulmonar ca și un potențial procedeu curativ. În perioada care a trecut de la primul transplant cardiac realizat cu succes la om, de către Christiaan Barnard în 1967, s-au dezvoltat transplantul pulmonar, cel combinat cord-pulmon și cel pediatric, extinzând aria receptorilor potențiali care ar beneficia de o grefă cardiopulmonară. În ciuda progresului net clinic și experimental, rămân o serie de probleme semnificative, în special criza de donori de organe, rejetul cronic al grefei, infecții cu germeni oportuniști și metode limitate de conservarea a organului.

Transplantul cardiac

Istoric. Transplantul cardiac experimental s-a realizat pentru prima dată în 1905, la Universitatea din Chicago, unde Alexis Carrel și Charles Guthrie, în procesul de dezvoltare a noi metode chirurgicale vasculare, au transplantat o inimă de cățel în regiunea cervicală a unui câine adult. Deși grefa a prezentat o funcție contractilă normală pentru doar două ore, acest experiment a stabilit posibilitatea tehnică de realizare a transplantului cardiac. La jumătatea anilor '40, chirurgul rus V. P. Demikhov a descris o serie de variante anatomice inovatoare ale transplantului cardiac intratoracic heterotopic, în monografia clasică „Experimental Transplantation of Vital Organs". În 1953, Neptune și colegii au descris utilizarea stopului circulator hipotermic pentru realizarea conservării grefei și protecția receptorului prin plasarea câinilor donor și receptor în frigidere. Folosind metodele inițiale de conservare a grefei prin refrigerare și bypass-ul cardiopulmonar, Webb și colegii au raportat un număr de 12 transplanturi cardiace canine ortotopice încununate cu succes în 1959, cu o supraviețuire a receptorilor pe perioade de timp cuprinse între 30-450 min. În aceste experimente, anastomozele donor-receptor au fost realizate între aortă, artera pulmonară și fiecare dintre venele pulmonare, necesitând un timp de ischemie a grefei în jur de 2-4 ore.

Primul transplant cardiac ortotopic încununat de succes a fost practicat de către Shumway și Lower, la Universitatea

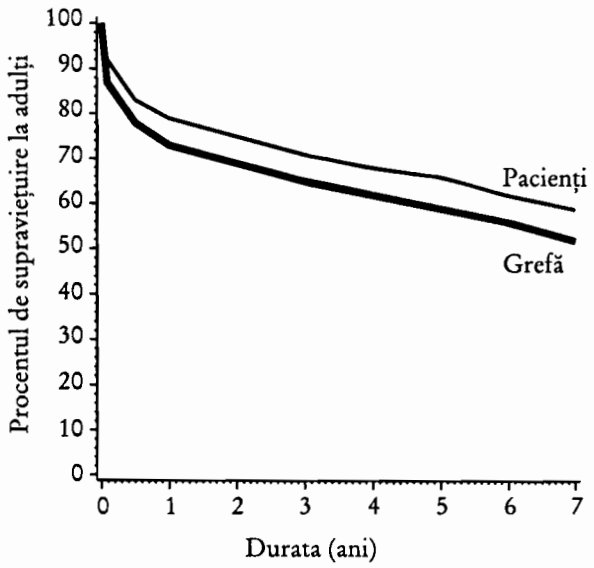


Fig. 10-19. Date combinate de la centrele de transplant hepatic din Statele Unite, din perioada 1987-1993, a ratelor de supraviețuire a pacienților adulți și a grefelor.

din Stanford, în 1960. În publicația *Surgical Forum*, Shumway și Lower au descris o metodă simplă de transplant cardiac ortotopic la câini prin anastomoza între auriculele atriale, artera pulmonară și aortă, nefiind necesară anastomoza venelor pulmonare și reducând timpul de ischemie a grefei la aproximativ 1 oră. Cuplată cu protecția receptorului folosind bypass cardiopulmonar și răcirea de suprafață, precum și conservarea grefei prin hipotermie topică profundă, această metodă a avut drept consecință creșterea duratei de supraviețuire a receptorului, în jur de 6-21 zile la 5 din 8 câini, cu refacerea funcției și a activității normale a grefei, până la apariția decesului prin fenomenul de rejet a homografei. În studii ulterioare, Shumway și colegii au descris scăderea voltajului undelor electrocardiografice asociată cu rejetul acut al alografei cardiace la câini,

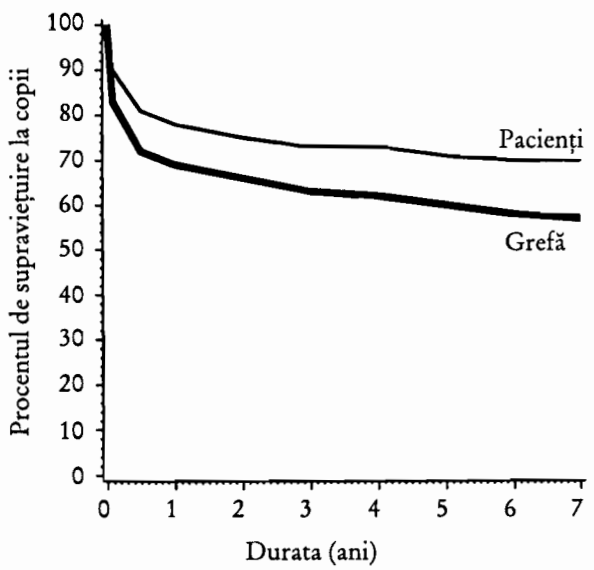


Fig. 10-20. Date combinate de la centrele de transplant hepatic din Statele Unite, din perioada 1987-1993 a ratelor de supraviețuire a pacienților copii și a grefelor.

reversibilitatea acestor modificări prin administrarea de azathioprină și metilprednisolon, cu prelungirea consecutivă a supraviețuirii receptorului. Experimentele ulterioare au pus bazele transplantului cardiac clinic prin definirea fiziologiei transplantului și prin dezvoltarea de noi metode de monitorizare și conservare a grefei.

Pe 3 decembrie 1967, primul transplant cardiac uman încununat de succes a fost practicat la Groote Schuur Hospital din Africa de Sud. Christiaan Barnard și colegii săi au transplantat cordul victimei unui accident de circulație în vârstă de 24 ani ce a suferit o leziune cerebrală severă, unui bărbat diabetic de 54 de ani cu afectare severă a arterelor coronare și cu infarcte miocardice repetate. Receptorul transplantului a supraviețuit timp de 18 zile, după care a decedat prin pneumonie cu *Pseudomonas*. Transplanturile cardiace ulterioare practicate de Kantrowitz, Shumway și alții au generat un entuziasm crescut față de acest procedeu în întreaga lume. O serie de centre ce au practicat transplanturi cardiace umane au apărut în anii următori. La doar un an de la intervenția practicată de Barnard, peste 100 de transplanturi cardiace au fost practicate în 17 țări.

Celebrarea triumfului umanității asupra afecțiunilor cardiace în stadiu terminal a fost de scurtă durată. Numeroasele complicații postoperatorii constând în rejetul acut și infecție, au condus la o rată de supraviețuire la 1 an de 15%, ratele morbidității și mortalității atingând niveluri aproape de neacceptat. Progrese semnificative în diagnosticul și tratamentul rejetului acut al alografei cardiace au fost realizate când Caves a creat un biotom pentru obținerea de biopsii seriate transvenoase endomiocardice, iar Billingham a dezvoltat o schemă histologică clinic relevantă pentru gradarea rejetului pe aceste biopsii. Regimurile imunosupresive au fost refăcute, inclusiv folosirea globulinei antitimocitare de iepure (RATG) în tratamentul rejetului acut. Din 1974 până în 1981, programul de transplant cardiac al clinicii Stanford, implicând 140 de pacienți, a realizat rate de supraviețuire postoperatorie la 1 an și 5 ani de 63%, respectiv 39%. În ciuda acestor progrese vitale, folosirea cyclosporinei la receptorii de transplant cardiac în 1980, la Stanford, a fost cea care relansat transplantul cardiac, ratele de supraviețuire la 1 an și 5 ani postintervenție chirurgicală urcând la peste 80%, respectiv 60%. Numărul total al transplanturilor cardiace practicate în întreaga lume a crescut la mai mult de 30200, realizate în peste 200 de centre, până în anul 1995.

Considerații preoperatorii în transplantul cardiac. ***Selecția receptorilor.*** Aderența strictă la criteriile de selecție a receptorilor este importantă în realizarea rezultatelor excelente observate în cadrul transplantului cardiac. Progresele în tratamentul medical al receptorilor înainte și după transplant au condus la o relaxare a unor criterii, inclusiv limitele superioare de vârstă, afecțiunea concomitentă și gradul de incapacitate. Deși un spectru larg de pacienți a beneficiat de această expansiune a criteriilor, problema crizei donorilor de organe a fost exacerbată. Tacticile diferite de tratament a pacienților și creșterea preocupării asupra rezultatelor statistice, contribuie la această problemă. The United Network for Organ Sharing (UNOS) are o listă de așteptare pentru potențialii receptori de transplant cardiac ce conține peste 2800 de pacienți, cu aproximativ 300 de noi pacienți adăugați pe listă în fiecare lună. Disponibilul de donori de organe permite efectuarea a doar 150-160 de transplanturi cardiace lunar. Durata medie de așteptare a celor înscriși pe listă a crescut la peste 300 de zile la pacienții din ambulator, contribuind la realizarea unei rate a mortalității acestora de 15-20%. Eforturile recente s-au îndreptat spre reevaluarea și standardizarea metodelor de evaluare și a criteriilor de selectare a receptorilor pentru a canaliza grefele cardiace la acei pacienți care au cea mai mare prioritate , în același timp menținând rezultate bune atât pe termen scurt cât și pe termen lung. Există o serie de reviste publicate și recomandări privind criteriile de selecție a pacienților, instituite de American Heart Association (AHA, 1992), American College of Cardiology (ACC, 1993), și International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT, 1993). Criteriile de selecție discutate în acest capitol au fost adoptate de către majoritatea centrelor de transplant din Statele Unite.

Indicații. Indicațiile general acceptate pentru evaluarea transplantului cardiac sunt prezentate în Tabelul 10-9. Pacienții care suferă de disfuncție cardiacă severă în ciuda tratamentului medicamentos maximal, dar care sunt sănătoși în rest, sunt considerați apți pentru realizarea transplantului cardiac. Majoritatea receptorilor de transplant cardiac suferă de afecțiuni cardiace în stadiu terminal, boală coronariană inoperabilă sau cardiomiopatie idiopatică (Fig. 10-21) și deseori necesită spitalizări multiple. Alte diagnostice includ cardiomiopatia definită (de exemplu virală, postpartum, familială), anomalii congenitale și boală valvulară. Simptomele debilitante le includ în mod tipic pe acelea asociate cu insuficiența cardiacă congestivă (de exemplu dispnee, ortopnee, edeme generalizate, slăbiciune), deși aritmiile ventriculare recurente simptomatice și simptomele ischemice severe (angina instabilă) sunt observate frecvent. Candidații la transplant cardiac se încadrează în clasele funcționale III și IV stabilite de New York Heart Association (NYHA).

În trecut, fracția de ejecție a ventriculului stâng (LVEF) mai mică de 20% a fost recunoscută ca un indicator cheie al disfuncției cardiace severe necesitând transplant, dar progresele din cadrul tratamentului medical, în special terapia

Tabel 10-9
Indicații generale pentru transplantul cardiac la adulți

Disfuncție cardiacă severă în ciuda terapiei medicamentoase maximale.
Istoric de spitalizări recurente pentru insuficiență cardiacă congestivă.
Clasele III și IV funcționale NYHA.
Consumul maxim metabolic de oxigen <15 ml/kg/min.
Ischemia cardiacă simptomatică refractară la tratamentul convențional.
Angina instabilă neameliorată de grefa bypass a arterei coronare sau angioplastie coronariană percutanată transluminală cu fracția de ejecție a ventriculului stâng <30%.
Aritmie ventriculară simptomatică recurentă.
Excluderea tuturor alternativelor chirurgicale până la transplantul cardiac.
Revascularizarea pentru ischemie reversibilă severă.
Înlocuirea valvelor pentru afectare severă a valvei aortice.
Înlocuirea valvelor sau refacerea lor pentru insuficiență mitrală severă.

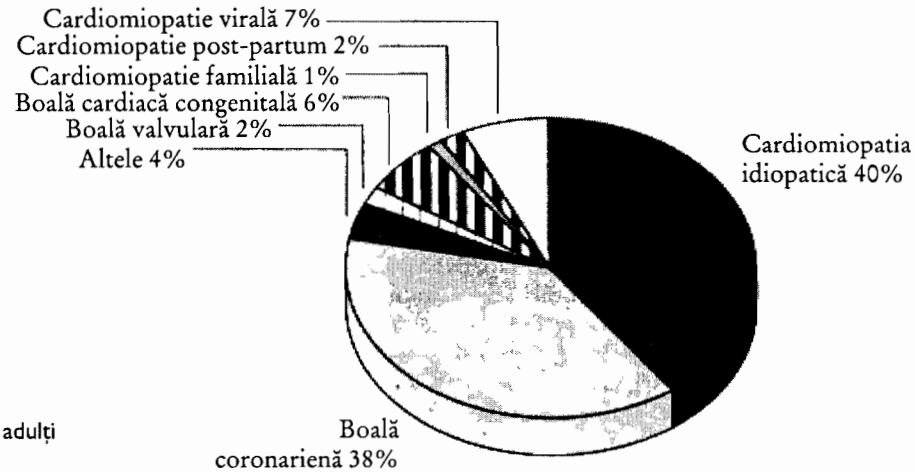


Fig.10-21. Indicațiile pentru transplant cardiac la adulți la Stanford (1980-1993).

vasodilatatoare agresivă, au făcut ca acest parametru să fie mai puțin reprezentativ pentru predicția debilității severe a pacientului sau a iminenței de moarte.

Schema clasificării funcționale a NYHA este larg utilizată în evaluarea candidaților la transplant, dar studiile au arătat că o măsură mai clară și obiectivă a capacității funcționale este furnizată de consumul maxim de oxigen în timpul testului de stres metabolic. Consumul maxim de oxigen, o funcție a debitului cardiac maxim și extracției periferice a oxigenului, se corelează bine cu clasele funcționale și este un factor predictiv independent al rezultatelor obținute la pacienții cu insuficiență cardiacă. Studii prospective au arătat că pacienții având un consum maxim de oxigen sever redus (< 15 ml/kgc/min., aproximativ 50% din valoarea normală) au o rată a mortalității la 1 an de peste 50% și prin transplant se obține o îmbunătățire semnificativă a supraviețuirii și a capacității funcționale. Testele de evaluare a consumului de oxigen în timpul efortului sunt practicate de rutină sau pe o bază individualizată, pentru evaluarea transplantului în majoritatea programelor de transplant din Statele Unite.

Contraindicații. Există o serie de contraindicații bine stabilite ale transplantului cardiac, care se bazează pe riscurile semnificative ale disfuncției cardiace recurente, limitele simptomatice severe și reabilitarea limitată sau supraviețuirea redusă după transplant (Tabelul 10-10). Contraindicațiile includ vârsta înaintată, disfuncție ireversibilă hepatică, renală sau pulmonară, infecție activă sau extrapulmonară, boală severă vasculară periferică sau cerebrală (de exemplu diabet zaharat), tumori maligne incurabile, hipertensiune severă pulmonară, afecțiuni psihiatrice sau antecedente de necompliantă medicamentoasă, exces de alcool sau droguri, fumat, cașexie sau obezitate morbidă. Unele dintre aceste condiții reprezintă contraindicații relative sau temporare și excepțiile pot fi făcute pe o bază selectivă.

Limita inițială superioară de vârstă de 50 de ani pentru receptorii de grefe cardiace a crescut ulterior la 60-65 de ani deoarece o serie de studii ale ratelor de supraviețuire pe termen scurt și îmbunătățire a calității vieții receptorilor cu vârstă de peste 60 de ani sunt comparabile cu cele de evaluare a acelorași parametri la pacienții tineri. Doar câteva centre descalifică un număr de pacienți, potențiali candidați la transplant, doar pe baza vârstei avansate, dar este în general agreată ideea că potențialii candidați mai în vârstă ar trebui să fie supuși unei evaluări mult mai riguroase. Bull și colaboratorii au demonstrat că supraviețuirea pe termen scurt și lung după transplant a fost semnificativ scăzută pentru pacienții care aveau peste 60 de ani, față de cei mai tineri. Studiile lor au arătat că pacienții mai în vârstă sunt supuși riscului de deces prin complicații infecțioase tardive sau afecțiuni maligne după transplant, mult mai frecvent. Autorii au presupus că acest lucru poate fi datorat răspunsului imun scăzut și a funcției reduse a celulelor T, conducând la o relativă imunosupresie excesivă Receptorii mai în vârstă au un risc crescut de dezvoltare a diabetului steroid-indus și a osteoporozei clinic semnificative.

Pacienții ce prezintă o disfuncție ireversibilă semnificativă hepatică, renală sau pulmonară nu ar trebui luați în considerare pentru realizarea unui transplant, datorită riscurilor cres-

Tabel 10-10

Contraindicațiile transplantului cardiac la adulți

Contraindicații absolute:
Vârstă înaintată (>65 de ani);
Disfuncție pulmonară, hepatică sau renală ireversibilă semnificativă;
Boală obstructivă sau restrictivă pulmonară severă (de exemplu FEV_1<1,5L, DLCO<50%)
Insuficiență hepatică severă;
Insuficiență renală severă (de exemplu clearence la creatinină<40ml/min, albuminurie >500mg/zi;
Hipertensiune pulmonară severă (de exemplu rezistența vasculară pulmonară ≤ 5 unități Wood);
Cancer recent, nerezolvat;
Afecțiune sistemică semnificativă;
Diabet zaharat cu disfuncție severă terminală de organ;
Boală vasculară periferică sau cerebrală severă;
Afecțiune psihiatrică sau istoric de necompliantă medicală;
Contraindicații potențial reversibile:
Infecție acută;
Ulcer peptic activ;
Diverticulită;
Colelitiază simptomatică;
Consum frecvent de tutun, alcool sau medicamente;
Cașexie;
Obezitate morbidă (≥ 150% față de greutatea corporală ideală).

cute perioperatorii asociate acestor condiții. Afecțiunea pulmonară obstructivă severă cronică, de obicei, este definită prin volumul expirator forțat într-o secundă (FEV_1) mai mic de un litru sau de 50% din valoarea normală de referință, în absența edemului pulmonar. În cazul insuficienței hepatice sau renale este important în cadrul evaluării clinice, să determinăm dacă disfuncția este rezultatul insuficienței cardiace cronice severe (de exemplu congestie venoasă, hipoperfuzie) sau este o boală intrinsecă a organelor afectate. Când funcția renală și hepatică se ameliorează semnificativ sau se normalizează cu optimizarea debitului cardiac prin administrarea de fluide, diuretice, vasodilatatoare sau inotrope, transplantul cardiac poate fi o opțiune terapeutică. Unele centre de transplant realizează transplantul renal sau hepatic la pacienți selectați cu afectare ireversibilă, în asociere cu transplantul cardiac. Diabetul zaharat, o contraindicație controversată a transplantului datorită potențialului de afectare vasculară periferică și terminală de organ, susceptibilitate la infecție și exacerbare prin steroizi, nu pare a avea efect advers asupra rezultatelor transplantului cardiac în cazurile atent selectate.

Infecția activă și malignitatea sunt contraindicații absolute ale transplantului, datorită necesității imunosupresiei pe toată durata vieții. Infecțiile acute tranzitorii trebuie să fie vindecate înainte de transplant; agenții infecțioși cronici, inclusiv virusul hepatitei cronice B, al hepatitei C și al imunodeficienței umane (HIV) împiedică transplantul. Condițiile cronice predispozante la infecție severă, inclusiv litiaza colecistică simptomatică, diverticulita severă, boala ulceroasă peptică activă și embolia cerebrală/pulmonară, ar trebui să fie evaluate și tratate anterior realizării transplantului. Cu excepția carcinomului cu celule scuamoase cutanat complet rezecat, pacienții cu procese maligne în antecedente nu ar trebui luați în considerare în vederea realizării unui transplant cardiac la mai puțin de 5 ani din momentul în care procesul malign a fost considerat vindecat. O excepție de la această regulă o constituie pacienții tineri care suferă de cardiotoxicitate indusă de doxorubicină.

Hipertensiunea pulmonară severă, fixă, a fost confirmată recent ca un factor de risc independent semnificativ pentru mortalitatea precoce după transplant cardiac ortotopic datorită incidenței crescute a insuficienței ventriculare drepte acute post-transplant. Studii retrospective au arătat că ratele mortalității precoce post-transplant au fost semnificativ crescute la receptorii de grefe cardiace cu o rezistență vasculară pulmonară preoperatorie de 5 unități Wood sau mai mult sau un gradient al presiunii transpulmonare (prin aceasta înțelegând presiunea medie din artera pulmonară din care scădem presiunea din capilarele pulmonare) de 15 mm Hg sau mai mult. În unele cazuri rezistența vasculară pulmonară poate fi scăzută la niveluri acceptabile prin administrarea agresivă de oxigen suplimentar, vasodilatatoare și agenți inotropi. Pacienții cu hipertensiune pulmonară refractară la aceste măsuri nu ar trebui luați în considerare pentru realizarea transplantului cardiac ortotopic. Folosirea unor grefe cardiace ortotopice cu dimensiuni proporțional mai mari, cu timp de ischemie scurt, pentru a depăși o hipertensiune pulmonară semnificativă la receptorii cu indicație marginală, nu a fost o metodă eficientă și nu este recomandată. Pacienții cu hipertensiune pulmonară severă, refractară, ar trebui luați în considerare pentru efectuarea unui transplant combinat cord-pulmon.

Evaluarea psihosocială a stabilității emoționale, a complianței și mediului socio-economic al potențialului receptor este vital, deoarece cele mai multe probleme emoționale, medicale și financiare preocupă individul și familia lui. Abuzul de substanțe active, incluzând droguri, alcool și

Tabel 10-11

Testele utilizate frecvent în evaluarea potențialilor candidați la transplantul cardiac

- Compatibilitatea pentru transplant (Faza I).
  - Analize de laborator necesare:
    - Hemoleucograma cu formulă, numărul de trombocite și reticulocite;
    - Grup sangvin și screening anticorpi (ABO, Rh);
    - Timpul de protrombină și timpul de tromboplastină parțial activat (PT, PTT);
    - Timpul de sângerare;
    - Tablou imunologic (FANA, Rf);
    - Electroliți, Mg^{2+};
    - Supravegherea semnelor vitale;
    - CK cu izoenzime;
    - Electroforeza proteinelor serice;
    - Analiza urinei;
    - Serologie virală.
      - Tabloul gazdei compromise (cytomegalovirus, adenovirus, virusul varicelo-zosterian, virus herpes simplex, Epstein-Barr);
      - Anticorpi antihepatită A și B, antigen de suprafață, hepatită C;
      - Anticorpi anticytomegalovirus și IgM apreciați cantitativ;
      - Virusul imunodeficienței umane.
  - Investigații efectuate de indicație:
    - Ecocardiografia Doppler;
    - MUGA pentru fracția de ejecție a ventriculului drept și stâng;
    - Cateterizarea cordului;
    - CT toracic;
    - Scan ventilație/perfuzie cantitativ;
    - Duplex carotidian;
    - Mamografie;
    - Colonoscopie;
    - Recoltare de spută pentru evaluarea germenilor Gram, secreția AFB, KOH și culturi de rutină bacteriene, micobacteriene și fungice.
- Necesare pentru înscriere pe lista de așteptare (Faza II).
  - Tipul HLA și DR;
  - Anticorpi implicați în transplant;
  - Imunoglobuline cantitativ;
  - Titrul de anticorpi pentru histoplasmoză, coccidiomicoză și toxoplasmă;
  - PPD;
  - Teste de evaluare a funcției pulmonare prin studiul gazelor din sângele arterial;
  - Clearence-ul la creatinină și proteinele totale din urina colectată în 12 ore.
  - Culturi virale din urină.

tutun, reprezintă o contraindicație absolută a transplantului; abstinența timp de cel puțin 6 luni trebuie documentată înainte de practicarea transplantului. Obezitatea morbidă (> 150% din greutatea ideală a corpului) este deseori considerată un indicator al lipsei de complianță. Obezitatea crește riscurile de apariție a complicațiilor post-transplant, incluzând diabetul, fracturile și hipertensiunea. Cașexia sugerează o nutriție necorespunzătoare, predispoziție la infecție, și ar trebui tratată prin suplimentarea nutrițională preoperatorie.

Evaluarea și tratamentul pacienților potențiali candidați la transplantul cardiac. Multe dintre costurile de îngrijire a sănătății ce implică transplantul cardiac sunt generate de evaluarea preoperatorie și, în multe cazuri, de spitalizarea acestor pacienți în așteptarea transplantului. Consecutiv, o atenție crescută a fost acordată îmbunătățirii protocoalelor de evaluare și strategiilor tratamentului medical de reducere a acestor costuri cu sporirea beneficiilor terapeutice ale transplantului cardiac.

Evaluarea candidatului și înscrierea lui. O prezentare în linii generale a testelor „screening" și diagnostice folosite în evaluarea potențialilor candidați la transplantul cardiac este realizată în tabelul 10-11. Majoritatea acestor teste sunt obligatorii și sunt efectuate în ambulator. Unii pacienți cu insuficiență severă a cordului necesită spitalizare (pentru monitorizare, tratament medical intensiv, suport circulator mecanic) și evaluare intraspitalicească.

Pacienții la care urmează a se realiza transplantul cardiac sunt clasificați și înregistrați în funcție de starea clinică, poziția pe lista de așteptare, greutate corporală și grupul sangvin ABO. Starea clinică este reprezentată prin două clasificări dezvoltate de UNOS. Starea clinică de tip I caracterizează pacienții care (1) necesită îngrijire într-o unitate de terapie intensivă cu administrarea de substanțe inotrope parenteral sau un dispozitiv mecanic de susținere (de exemplu balonul intraaortic de contrapulsație, dispozitivul de asistare ventriculară, ventilator) pentru menținerea funcției circulatorii sau ventilatorii adecvate sau (2) sunt mai tineri de 6 luni. Starea clinică de tip II cuprinde toți ceilalți pacienți de pe lista de așteptare. În funcție de starea pacientului, sunt efectuate testele selectate, în special consumul maxim de oxigen și parametrii hemodinamici, și sunt repetate la fiecare 6 luni. Starea majorității pacienților înregistrați continuă să se deterioreze în timp, dar un număr semnificativ se stabilizează sau chiar își îmbunătățesc starea generală sub tratament medicamentos, sugerând inactivarea lor sau îndepărtarea de pe listă.

Tratamentul medical. Tratamentul pacienților înregistrați are două scopuri primare: (1) de a ușura simptomele debilitante generate de insuficiența cardiacă congestivă terminală și (2) de a conserva funcția organului și a optimiza starea generală a pacientului pentru realizarea transplantului. Candidații la transplant, stabili din punct de vedere clinic, cu insuficiență cardiacă terminală, de obicei sunt tratați cu o combinație de digoxin, diuretice, vasodilatatoare și inhibitori ai enzimei de conversie, administrată în ambulator. Terapia anticoagulantă orală este folosită de multe programe de transplant pentru reducerea riscului de embolie pulmonară și sistemică, care poate apare asimptomatic la 60% dintre pacienții cu cardiomiopatie idiopatică. Terapia anticoagulantă este folosită selectiv la pacienții predispuși la complicații hemoragice, incluzându-i pe aceia cu insuficiență ventriculară dreaptă cu congestie hepatică. Folosirea agenților antiaritmici ca profilaxie a aritmiilor ventriculare și a morții subite cardiace este controversată din punct de vedere al potențialului lor proaritmic și efectelor inotrope negative, în special la pacienți cu depresie a funcției ventriculului stâng. Amiodarona a îmbunătățit supraviețuirea la pacienții cu insuficiență cardiacă terminală fără a crește riscul perioperator, conducând la folosirea ei la candidații la transplant cardiac. Pacienții cu episoade recurente susținute de aritmie ventriculară refractară la medicația antiaritmică sunt luați în considerare pentru implantul unui cardioverter/defibrilator (AICD) automat implantabil sau a unui pacemaker cardioverter defibrilator (PCD).

Când tratamentele convenționale se dovedesc a fi neadecvate, sunt folosite metode mult mai agresive sub forma vasodilatatoarelor parenterale (de exemplu nitroprusiatul, nitroglicerina) și agenți inotropi (dopamina, dobutamina). Amrinona, un inhibitor fosfodiesterazic cu caracteristici inotrope și vasodilatatoare, a fost folosit cu succes la pacienții cu cardiomiopatie ischemică. Folosirea lui este temperată de efectele secundare, în special potențialul său de producere sau accentuare a aritmiilor ventriculare.

Suportul mecanic. Insuficiența cardiacă și deteriorarea clinică refractară la suportul parenteral necesită intervenția mecanică sub forma balonului intraaortic (IABP) de contrapulsație sau plasarea unui sistem de asistență ventriculară (VAS). IABP de contrapulsație îmbunătățește perfuzia coronariană și reduce postsarcina și insuficiența mitrală; oricum, este foarte extinsă folosirea sa asociată cu reduceri semnificative ale complicațiilor vasculare. IABP este utilizat în modul cel mai corespunzător pentru asigurarea suportului moderat, pe termen scurt la pacienții cu insuficiență circulatorie acută și disfuncție terminală de organ sau la pacienții cu aritmii ischemic-induse ce așteaptă transplantul.

VAS sunt dispozitive mecanice cu rol de pompă, implantate, desemnate a însuși o proporție semnificativă a lucrului mecanic sistolic a ventriculului stâng (LVAS), ventriculului drept (RVAS) sau a ambilor ventriculi (BiVAS) și sunt utile ca suport circulator intermediar sau pe termen lung la pacienții cu insuficiență ventriculară severă. Suportul mecanic este considerat atunci când indexul cardiac este mai mic de 2 L/min/m^2 de suprafață corporală, presiunile ventriculare de umplere sunt mai mari de 20 mm Hg, debitul urinar este mai mic de 20 mL/h (adulți) și rezistența vasculară sistemică este mai mare de 2100 dynes sec/cm^{-5}, în ciuda terapiei inotrope și vasodilatatoare parenterale maximale. De când se folosesc LVAS ca punți spre realizarea transplantului, aceste sisteme au adus o serie de rezultate încurajatoare la candidații pentru efectuarea unui transplant. Trei dintre cele mai larg folosite sisteme de asistență ventriculară includ Novacor LVAS, Thoratec VAS și Heart Mate IP LVAS. Toate cele trei sisteme au fost utilizate cu succes în reducerea ratei mortalității la pacienții cu afecțiune cardiacă terminală aflați pe lista de așteptare pentru realizarea unui transplant. Dispozitivele Novacor VAS și Thoratec VAS, folosite din 1976 și respectiv 1984 au adus o rată de succes a transplantului de 60-65% la pacienții care aveau implantat un astfel de dispozitiv, cu o rată de supraviețuire la 1 an post-transplant mai mare de 80%; aceste rate de supraviețuire sunt comparabile cu acelea ale transplantului cardiac în populația generală. O reducere cu 55% a ratei mortalității pretransplant și o creștere cu 23% creștere a ratei de supraviețuire la 1 an, au fost raportate la pacienții cu dispozitiv tip Heart Mate IP LVAS implantat, ca punte de legătură spre efectuarea unui transplant. Complicațiile observate la pacienții cu dispozitive de suport tip

LVAS includ sângerare (40%), infecție (20-75%) și insuficiență ventriculară dreaptă (10-30%). Hemoragiile la acești pacienți, deseori, au fost atribuite unei coagulopatii secundare insuficienței cardiace cronice și sunt ameliorate prin administrarea de aprotinină în timpul implantului. Este dificil a determina incidența actuală a infecțiilor semnificative induse de dispozitiv, deoarece mulți pacienți post bypass prezintă febră tranzitorie și culturi pozitive, dar pacienții cu LVAS au o incidență scăzută a infecțiilor cu risc fatal. Nu există factori predictivi siguri pentru dezvoltarea insuficienței ventriculare drepte după implantul LVAS. Ratele crescute ale mortalității asociate cu această complicație (30-50%) au fost investigate pentru identificarea criteriilor de preimplantare, pentru a determina care pacienți ar putea beneficia de dispozitiv biventricular versus dispozitiv ventricular stâng. Parametrii de tipul mărimii ventriculului, presiunile de umplere și fracția de ejecție, adăugați la parametrii hemodinamici standard nu reprezintă factori predictivi siguri ai decompensării ventriculului drept postimplant. S-a sugerat că starea clinică a unui potențial candidat la transplant definește, mai bine decât funcția ventriculului drept, necesitatea adăugării unui suport al ventriculului drept. Pacienții ce necesită BiVAS sunt mai compromiși, cu incidență crescută a tulburărilor mentale, edem pulmonar, niveluri crescute ale creatininei și saturație mixtă venoasă a oxigenului scăzută, decât pacienții ce necesită LVAS. Necesitatea transfuziei sangvine perioperatorie în sângerările difuze este crescută la pacienții ce necesită BiVAS.

Tabel 10-12

Criterii sugestive pentru donorii cardiaci și protocoale pentru compatibilitatea receptorilor

Vârstă mai mică de 40 ani (poate fi extinsă în unele centre, în unele circumstanțe);
Serologii negative pentru HIV și hepatită B;
Absența infecției severe acute sau a malignității cu posibilitatea de metastazare (de exemplu, majoritatea malignităților extracraniene descalifică individul ca și donor).
Absența evidenței unei boli cardiace severe sau traumatism;
Probabilitate foarte redusă a bolii coronariene (angiograma coronariană poate fi necesar pentru a dovedi absența ei);
Funcție ventriculară normală sau acceptabilă după normalizarea volumului intravascular; dopamină în doză mai mică de 10 μg/kg c/min;
Compatibilitate de grup sangvin (ABO) cu receptorul,
Greutate corporală a donorului de obicei între 80-120% din greutatea corporală a receptorului;
Dacă este necesar, un test de compatibilitate celulară T negativ (limfotoxicitate încrucișată). Compatibilitatea încrucișată retrospectivă este practicată în majoritatea centrelor de transplant;
Timpul de ischemie a alografei anticipat, mai scurt de 4-5 ore.

SURSA: O'Connell J B, Costanzo M R, și alții: The American Heart Association position paper on cardiac Transplantation from the Committee on Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. Cardiac transplantation: Recipient selectiv, donor procurement and medical follow-up. *Circulation* 86:1061-1079, 1992. (Reprodus cu permisiune. Copyright 1992, American Heart Association).

Selecția și tratamentul donorilor. ***Criterii.*** Primul este acela că donorii trebuie să fie în moarte cerebrală ireversibilă, de obicei o consecință a unui traumatism cranian penetrant sau nepenetrant sau a hemoragiei cerebrale. În ciuda dezvoltării în Statele Unite a unui sistem de prelevare a organelor, există o serie de confuzii asupra morții cerebrale și a declarării ei, datorită variatelor legislații, proceduri și standarde ce diferă de la un stat la altul. Oricum, criteriile absolute și opționale pentru moartea cerebrală au fost stabilite de o comisie prezidențială în 1981.

Criteriile sugerate pentru donorii de grefe cardiace și orientarea lor spre receptori au fost elaborate de American Heart Association în 1992 și sunt listate în Tabelul 10-12. Evaluarea donorului constă în anamneză și examen fizic minuțios, radiografie toracică, electrocardiogramă, dozările gazelor din sângele arterial, ecocardiogramă în 12 derivații, screening serologic (de exemplu HIV, antigenul de suprafață HB_sAg al hepatitei B, anticorpi antivirus C hepatic, herpes simplex virus, cytomegalovirus și Toxoplasma) și panculturi. Funcția cardiacă normală și absența istoricului cardiac semnificativ și de ateroscleroză coronariană trebuie stabilite. Este preferat un donor cu vârsta sub 50 de ani, deși potențialii donori în vârstă de 55 de ani sau mai mult pot fi luați în considerare în multe centre de transplant cu condiția unei evaluări mult mai detaliate, uneori incluzând angiografie coronariană, pentru excluderea unei afecțiuni cardiace severe. Un risc crescut de ateroscleroză tardivă a grefei este asociată cu inimi prelevate de la donori cu vârsta peste 40 de ani și o rată crescută de deces precoce a fost înregistrată la receptori copii la care s-a transplantat o asemenea inimă.

Contraindicațiile absolute pentru realizarea donării de grefă includ boala coronariană sau structurală severă, stopul cardiac prelungit, infarctul miocardic în antecedente, nivelul carboxihemoglobinei mai mare de 20%, saturația oxigenului arterial mai mică de 80%, tumori maligne metastatice (uneori excluzând cancerele primare cerebral și cutanat) și indivizii HIV pozitiv. Contraindicațiile relative includ traumatisme toracice, sepsis, hipotensiune severă prelungită (presiune arterială medie mai mică de 60 mmHg pe o durată mai mare de 6 ore), stenoză noncritică a arterelor coronare, HB_sAg sau anticorpi antivirus hepatită C prezenți, resuscitări multiple, hipertrofie severă ventriculară stângă și necesitatea unei terapii inotrope cu doze crescute, prelungită (de exemplu dopamină mai mult de 20 μg/Kgc/min timp de 24 de ore). Este important să evităm cauzele metabolice sau fiziologice reversibile ale tulburărilor funcției cardiace, tulburările de ritm și anomaliile electrocardiografice (de exemplu herniere cerebrală, hipotermie, hipokaliemie).

În ciuda acestor orientări, criza donorilor de organe cuplată cu situațiile clinice critice au făcut ca unele grupuri să utilizeze grefe cardiace de la donori cu „ risc crescut" cu rezultate satisfăcătoare pe termen scurt. Acestea includ grefele care sunt potențial compromise prin vârsta înaintată, terapie de suport inotropă cu doze crescute, discordanță de mărime receptor - donor, infecție potențială, anomalii ecocardiografice sau timp de transport ischemic prelungit.

Tratamentul. Obiectivul principal al tratamentului donorului de grefă cardiacă reprezintă menținerea stabilității hemodinamice. Pacienții ce suferă de leziune cerebrală acută, deseori sunt instabili din punct de vedere hemodinamic, ca o consecință a șocului neurogen/edemului pulmonar, a pierderilor excesive lichidiene și a bradicardiei. Monitorizarea continuă a presiunii arteriale și venoase centrale,

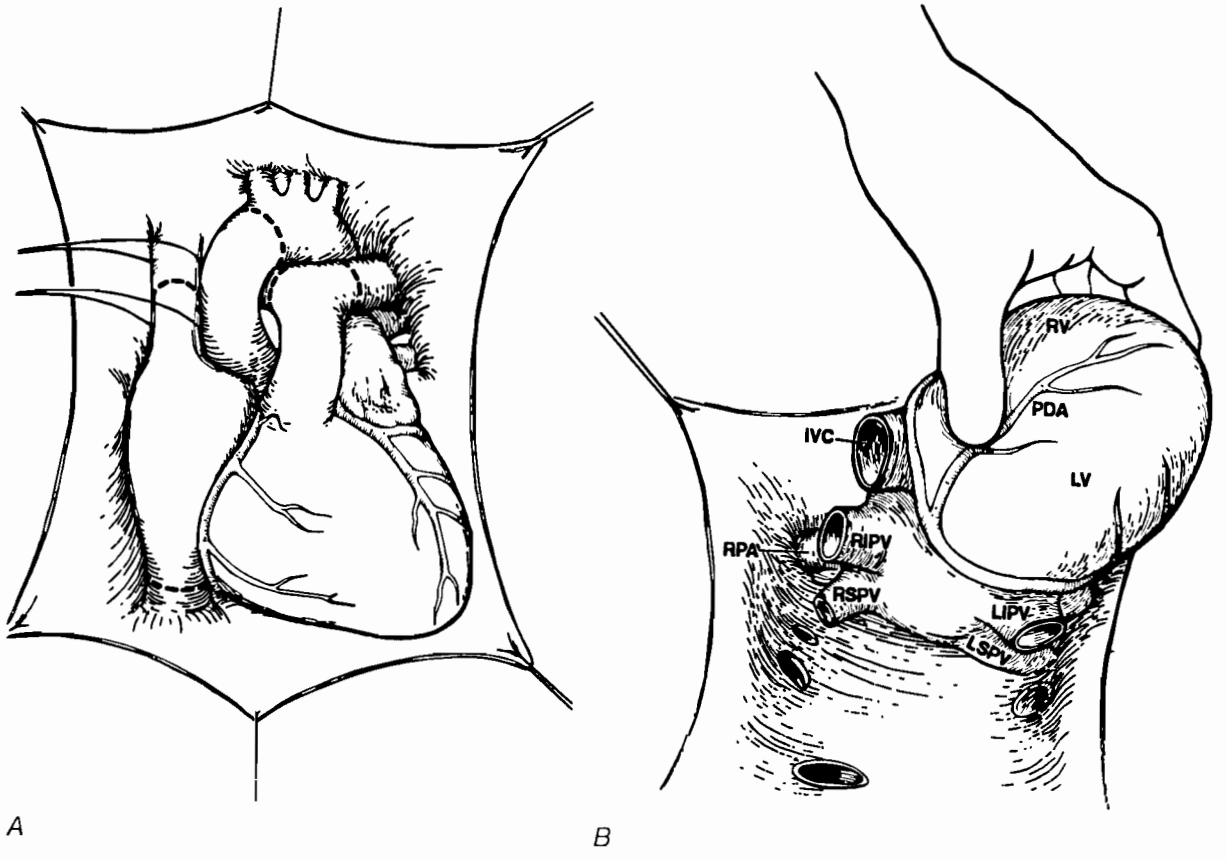


Fig. 10-22. Prelevarea grefei cardiace. *A.* Liniile de disecție anticipate ale venei cave, aortei și arterelor pulmonare. *B.* Excizia grefei cardiace, începând cu disecția venei cave inferioare (IVC) și a venelor pulmonare (PV; R = drept; L = stâng; I = inferior; S = superior) înaintea disecției arterelor pulmonare și a aortei. RPA = artera pulmonară dreaptă; RV = ventricul drept; LV = ventricul stâng; PDA = artera descendentă posterioară (După: *Smith JA, McCarthy PM și alții: The Stanford Manual of Cardiopulmonary Transplantation. Armonk, NY, Futura Publishing, 1996, cu permisiunea*).

reechilibrarea lichidiană agresivă, administrarea de vasopresoare și inotrope sunt necesare de obicei. Tratamentul lichidian judicios previne instabilitatea hemodinamică intraoperatorie și minimizează necesitatea administrării inotropelor și vasopresoarelor, care sunt stressante pentru miocard. Fluidele intravasculare ar trebui administrate pentru menținerea presiunii venoase centrale între 5-12 mmHg. Diabetul insipid este frecvent la donatorii grefelor și necesită folosirea de vasopresină intravenos (0,8-1 U/h) pentru a reduce pierderile excesive de urină. Pentru menținerea unei presiuni de perfuzie adecvate, dopamina este agentul inotrop standard, dar agoniștii alfa (de exemplu fenilefrina), deseori sunt preferați. Transfuziile sangvine ar trebui folosite doar pentru menținerea concentrației de hemoglobină în jur de 10g/dl pentru a asigura eliberarea adecvată a oxigenului la nivel miocardic. Hipotermia ar trebui evitată, deoarece ea predispune la aritmii ventriculare și acidoză metabolică.

Compatibilitatea donor-receptor. Compatibilitatea donor-receptor este dată de parametri ce includ compatibilitatea ABO și mărimea corpului. Compatibilitatea ABO este obligatoriu necesară datorită episoadelor izolate de rejet hiperacut observate în cadrul transplanturilor cardiace practicate cu încălcarea acestei bariere. Chan și colegii raportează că greutatea corporală nu se corelează bine cu mărimea cordului la adulții ce cântăresc 50-100 kg, sugerând că limitele stricte ale dimensiunii nu sunt impuse. Deși sunt acceptate limite largi, compatibilitatea mărimii și timpul de ischemie al grefei sunt importante pentru receptorii cu o rezistență vasculară pulmonară crescută (mai mare decât 6-8 unități Wood). Grefele provenite de la donori a căror greutate este mai mică de 80% din cea a receptorului sau de la cei cu timp de ischemie mai mare de 2 ore sunt evitate la receptorii adulți sau copiii cu hipertensiune pulmonară. Nu există limite superioare ale mărimii cordului donorului în cazul transplantului efectuat la adulți, datorită spațiului pericardic larg al receptorului, rezultat în urma măririi cronice congestive a cordului.

O dată ce paritatea donor-receptor este realizată, receptorul este testat pentru prezența anticorpilor preformați împotriva unui spectru standardizat de antigene de la donori. Un nivel al acestor anticorpi (PRA) mai mare de 5% presupune efectuarea unei compatibilități încrucișate specifice între donor și receptor. O serie de studii retrospective au demonstrat că gradul incompatibilității HLA donor-receptor influențează rejetul și supraviețuirea după transplantul cardiac, iar compatibilitatea HLA nu este practicabilă pe o bază prospectivă în transplantul toracic.

Metode chirurgicale. ***Prelevarea.*** După ce s-a pătruns în cutia toracică printr-o sternotomie mediană, se plasează un depărtător, se deschide pericardul și se creează o fereastră pericardică (Fig. 10-22). Inima este inspectată și palpată pentru depistarea eventualelor contuzii, perforații, palpitații și a aterosclerozei coronariene. Dacă inima pare a fi satisfă-

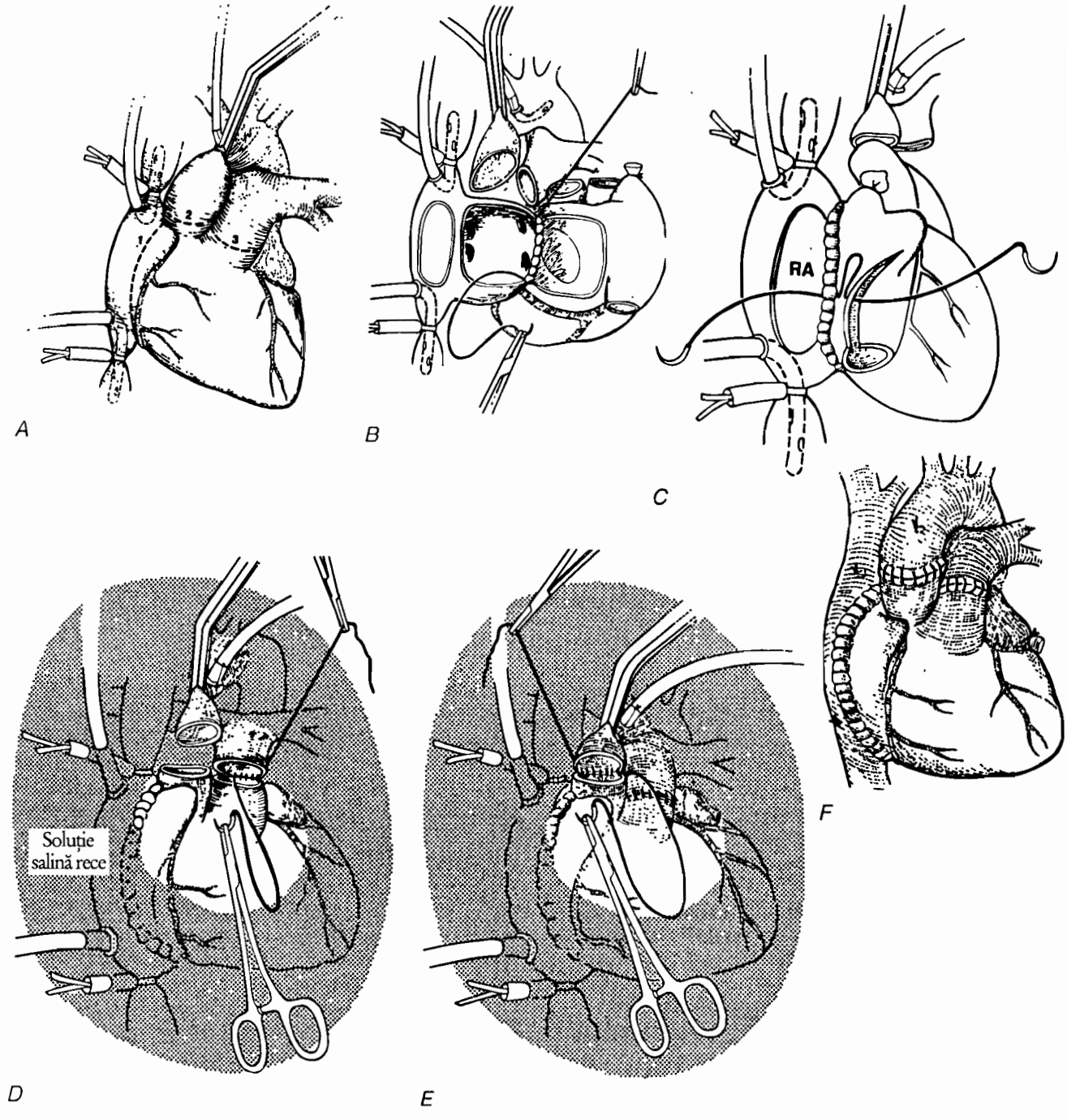


Fig. 10-23. Transplantul cardiac ortotopic standard. *A.* Inciziile pentru cordectomia la receptor; 1 = incizia atriului drept; 2 = aorta disecată la nivelul comisurilor; 3 = disecția arterei pulmonare la nivelul valvei pulmonare. Aorta este clampată, iar laturile de pe cave sunt strânse. *B.* Anastomoza atrială stângă pregătită de-a lungul peretelui inferior deasupra venelor pulmonare stângi. *C.* Anastomoza atriului drept (RA) începând de-a lungul septului atrial. *D.* Anastomoza arterei pulmonare. *E.* Anastomoza aortei. *F.* Intervenția completă cu prezentarea liniilor de sutură. (După: *Smith JA, McCarthy PM și alții: The Stanford Manual of Cardiopulmonary Transplantation. Armonk, NY, Futura Publishing, 1996, cu permisiune*).

cătoare, acceptarea ei pentru prelevare este comunicată imediat echipei operatorii a receptorului. Aorta și artera pulmonară sunt disecate superior, la nivelul arcului și respectiv a bifurcației, pentru a asigura o lungime corespunzătoare pentru implantare. Vena cavă superioară se mobilizează superior, la nivelul originii venei azygos și se înconjoară cu două ligaturi, având grijă la conservarea nodulului sinoatrial. Un segment corespunzător al venei cave inferioare se disecă de la nivelul reflexiei sale pericardice și se înconjoară cu o compresă. Aorta este înconjurată cu o compresă, și o canulă de 14 gauge pentru perfuzia de cardioplegice se inserează la nivelul segmentului ei ascendent. Heparina este administrată intravenos în doză de 300 U/kg și i se permite un timp de circulație de 3-5 min.

Îndepărtarea cordului începe cu ligatura și disecția venei cave superioare. Vena cavă inferioară este clampată și parțial secționată chiar deasupra diafragmului, permițând cordului să pulseze de câteva ori, până ce se golește. Aorta ascendentă

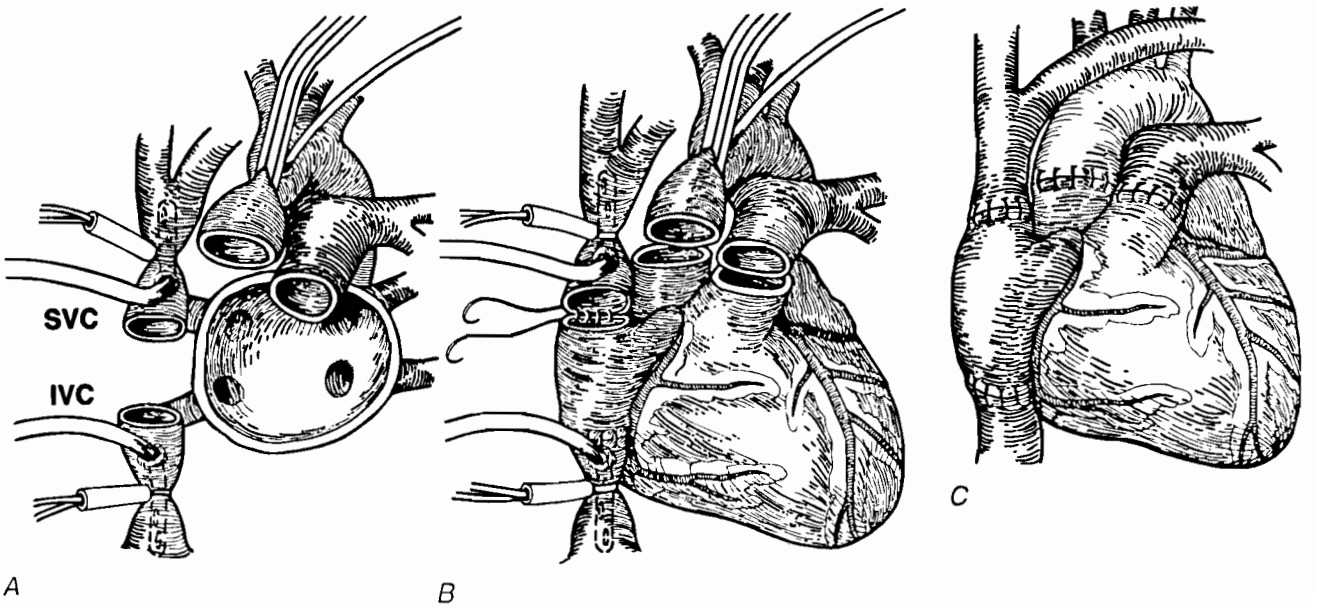


Fig. 10-24. Procedeul de anastomoză bicavă. *A.* Bonturile venei cave superioare (SVC) și a venei cave inferioare (IVC) sunt create în locul bontului atrial drept. *B.* După completarea anastomozelor atrială stângă și a venei cave inferioare, se practică anastomoza venei cave superioare. Anastomozele aortică și pulmonară sunt realizate ulterior în manieră standard (*C*). (După: *Smith JA, McCarthy PM și alții: The Stanford Manual of Cardiopulmonary Transplantation. Armonk, NY, Futura Publishing, 1996, cu permisiune*).

este apoi clampată distal de canula de perfuzie la nivelul arterei nenumite, și o soluție hiperkalemică cardioplegică la o temperatură de 2-4°C este rapid perfuzată în aortă la o presiune de 150 mmHg, oprind cordul în diastolă. Concomitent o soluție salină topică rece (4°C) este instilată pe suprafața cordului și intrapericardic. Când cordul este oprit, răcit și perfuzat cu soluție cardioplegică, este decolat de la pericard și fiecare dintre venele pulmonare este secționată la nivelul reflexiei ei pericardice. Artera pulmonară este secționată la nivelul bifurcației și aorta la nivelul arterei nenumite. Cordul prelevat este plasat în două pungi de plastic sterile cu suprafața acoperită cu soluție salină rece. Aceasta se plasează într-un container închis ermetic, cu soluție salină refrigerată și transportată într-o ladă frigorifică standard.

Transplantul ortotopic. După ce se induce anestezia la nivelul receptorului și se plasează liniile arterială și venoasă, toracele și regiunile inghinale ale pacientului în decubit dorsal se pregătesc și se acoperă cu câmpuri. Accesul venos central prin vena jugulară internă stângă este obținut, cea dreaptă păstrându-se pentru biopsiile endomiocardice viitoare. După practicarea sternotomei mediene, cu deschiderea și suspendarea pericardului, pacientul este supus canulării de rutină, a aortei și a ambelor vene cave (Fig. 10-23). Canula arterială se inserează în porțiunea cea mai distală a aortei ascendente, imediat mai jos de artera nenumită. Canulele venoase se plasează lateral în atriul drept și se poziționează în venele cave superioară și inferioară; se aplică apoi comprese în jurul lor. După instituirea bypass-ului cardiopulmonar cu hipotermie moderată (28-30°C) și strângerea lațurilor pe cave, aorta ascendentă este clampată și se injectează rapid 50-100 ml soluție cardioplegică, în rădăcina aortei, determinând oprirea în diastolă. Atriile sunt secționate la nivelul șanțurilor atrioventriculare, îndepărtând auriculii atriali, lăsând două bonturi atriale receptoare. Aorta și artera pulmonară sunt apoi separate și disecate la nivelul comisurilor valvulelor semilunare.

Inima donorului este plasată într-un recipient cu soluție salină rece și atriul stâng se deschide prin conexiunea cu orificiile venei pulmonare, confecționând bontul atrial al donorului. Aorta și artera pulmonară sunt complet separate una de cealaltă. Sub instilare continuă de soluție salină rece intrapericardic, implantul începe cu anastomoza directă a bonturilor atriului stâng ale donorului și receptorului printr-o sutură cu fir continuu de Prolen 3-0. În completarea anastomozei, se plasează o linie de perfuzie a soluției saline reci în atriul stâng prin auriculul atrial, pentru răcirea continuă endocardiacă și evacuarea aerului de la nivelul cordului stâng. Atriul drept al donorului este apoi deschis printr-o incizie extinsă de la orificiul superior al venei cave inferioare, de aspect curb, de-a lungul peretelui lateral atrial către baza auriculului atrial. Prin această incizie sunt inspectate și garantate valva tricuspidă intactă și fosa ovalis. Este important să închidem un eventual foramen ovale patent, deoarece, în condițiile unei presiuni crescute în inima dreaptă, un șunt semnificativ dreapta-stânga ar putea avea drept consecință hipoxemie precoce post-transplant. Anastomoza manșetei atriale drepte este practicată printr-o sutură cu fir continuu de Prolen 3-0. Reîncălzirea sistemică este inițiată din acest moment.

Anastomozele arterei pulmonare și ale aortei sunt completate în mod termino-terminal folosind suturi cu fir continuu de Prolen 4-0. Laturile de pe cave sunt eliberate, capul patului este înclinat în jos, răcirea topică este întreruptă, permițând sângelui să pătrundă în inimă și plămâni; orice cantitate de aer cantonată în camerele stângi ale inimii este evacuată printr-un ac evacuator plasat intraaortic. Lidocaina este perfuzată în circuitul de bypass, clamparea aortei se suprimă și se continuă metodele de evacuare a oricărei cantități de aer rezidual de la nivelul cordului. Linia atrială stângă este îndepărtată și orificiul este suturat. Fibrilația spontană apare, de obicei, în acest moment, fiind necesară defibrilarea

electrică. Toate liniile de sutură sunt inspectate în vederea controlului hemostazei înainte de desfiinţarea bypass-ului cardiopulmonar. Canula de la nivelul venei cave superioare este împinsă în atriul drept şi canula din vena cavă inferioară este îndepărtată chiar înainte ca bypass-ul să fie desfiinţat. Perfuzia cu isoproterenol (10-75 ng/kg/min) este titrată pentru a induce o frecvenţă cardiacă de 90-110 bătăi/min cu maximizarea debitului cardiac prin creşterea inotropismului şi cronotropismului şi scăderea rezistenţei vasculare pulmonare. Se plasează dispozitive de stimulare temporară ventriculare şi atriale (atriul drept al donorului). Pericardul este lăsat deschis, cu plasarea unor tuburi de dren mediastinale. Revărsatele din spaţiul pleural sunt drenate prin aceste tuburi. Sternul, fascia supraiacentă şi tegumentul sunt închise printr-una din tehnicile obişnuite.

Autorii au folosit o metodă anastomotică bicavă, utilizând anastomoze separate termino-terminale ale venei cave superioare şi inferioare în locul anastomozelor bontului atriului drept (Fig. 10-24). Pe lângă beneficiile funcţionale, anastomozele separate ale venelor cave sunt utile în cazul unor discrepanţe semnificative de mărime donor-receptor şi a transplantului în cazul unei afecţiuni cardiace congenitale.

Transplantul heterotopic. Iniţial descrise de Demikhov, transplanturile heterotopice reprezintă aproximativ 2,5% din totalul transplanturilor cardiace practicate în prezent. Metoda chirurgicală şuntează inima stângă şi implică o serie de anastomoze între atriul stâng, aortă, arterele pulmonare şi vena cavă superioară a donorului la atriul drept al receptorului (Fig. 10-25). Indicaţia majoră a acestei intervenţii este prezenţa hipertensiunii pulmonare severe ireversibile, deoarece inima dreaptă nativă continuă să lucreze împotriva unei rezistenţe vasculare pulmonare crescute, în timp ce grefa şuntează inima stângă. Alte indicaţii includ cazurile în care diminuarea funcţiei cardiace a donorului este anticipată datorită mărimii necorespunzătoare sau a timpului de ischemie prelungit, şi grefa este plasată pentru a servi ca un suport temporar în situaţia unei insuficienţe cardiace reversibile.

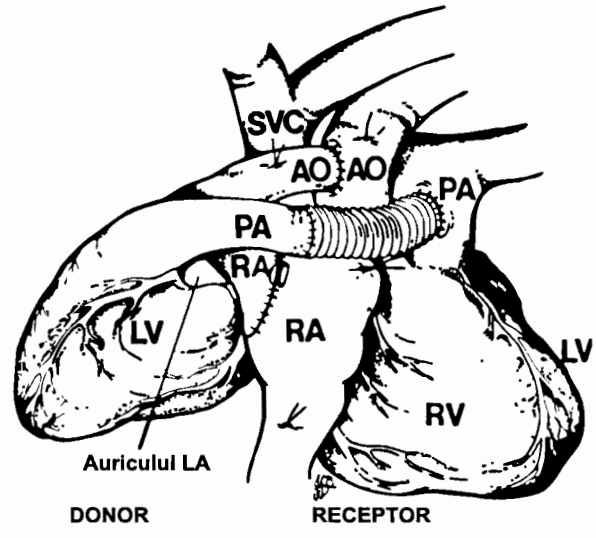


Fig. 10-25. Transplantul cardiac heterotopic. Sunt prezentate anastomozele între atriul stâng (LA), aortă, arterele pulmonare (PA) şi vena cavă superioară a donorului (SVC) şi atriul drept al receptorului (RA). RV = ventriculul drept, LV = ventriculul stâng. (După: *Novitsky D, Cooper DKC şi alţii: The surgical technique of heterotopic heart transplantation. Ann Thorac Surg 36:476-482, 1983, cu permisiunea Societăţii de Chirurgie Toracică*).

Tratamentul postoperator. ***Perioada postoperatorie precoce.*** La sfârşitul intervenţiei chirurgicale pentru realizarea transplantului cardiac, pacientul intubat este transportat în secţia de terapie intensivă (ICU) unde se monitorizează frecvenţa cardiacă şi presiunile arterială şi venoasă centrală. Folosirea cateterelor cu balon de tip Swan-Ganz la nivelul arterelor pulmonare, este rezervată, de obicei, receptorilor cu hipertensiune pulmonară severă. Precauţii de izolare strictă, în scopul reducerii incidenţei infecţiei la aceşti pacienţi imunocompromişi, nu mai sunt de mult timp necesare; simpla spălare a mâinilor şi purtarea măştii sunt considerate suficiente. Precauţiile sunt luate pentru a minimiza contactul pacientului cu obiecte sau persoane purtătoare de agenţi infecţioşi activi.

Obiectivul primar în perioada imediat postoperatorie constă în menţinerea unei perfuzii adecvate a receptorului cu minimizarea travaliului cardiac. Aproximativ 10-20% dintre receptori prezintă un grad de disfuncţie tranzitorie a nodului sinusal, deseori manifestată ca bradicardie sinusală, care de obicei se remite într-o săptămână. Deoarece debitul cardiac este dependent în principal de frecvenţă după transplant, frecvenţa cardiacă ar trebui menţinută între 90-110 bătăi/min în cursul primelor zile postoperatorii, folosind un stimulator cardiac temporar sau izoproterenol. Deşi rare (<5%), disfuncţia nodului sinusal şi bradicardia persistente pot necesita un pacemaker transvenos permanent. Presiunea sangvină sistolică ar trebui menţinută între 90-110 mmHg, folosind reducerea postsarcinii prin administrare de nitroglicerină sau nitroprusiat, dacă este necesar. Doza renală de dopamină (3-5 μg/kg/min) este folosită frecvent pentru creşterea fluxului sangvin renal şi a debitului urinar. Refacerea debitului cardiac este indicată de încălzirea extremităţilor şi un debit urinar ce depăşeşte 0,5 ml/kg corp/oră în absenţa administrării de diuretice. Funcţia cardiacă, în general, se normalizează în 3-4 zile, timp în care poate fi întreruptă administrarea parenterală de inotrope şi vasodilatatoare. Hipovolemia, tamponada cardiacă, sepsisul şi bradicardia ar trebui luate în considerare şi tratate rapid în cazul reducerii debitului cardiac şi a hipotensiunii.

Tabel 10-13

Aspecte structurale şi funcţionale ale transplantului cardiac

Denervarea de plexurile cardiace simpatic şi parasimpatic;
Frecvenţă crescută în repaus a cordului;
Absenţa aritmiei sinusale şi bradicardiei prin reflex carotidian;
Sensibilitate cronotropică şi inotropică crescută la catecolaminele circulante;
Debit cardiac normal în repaus şi subnormal în cursul efortului;
Creştere iniţială uşoară a frecvenţei cardiace ca răspuns la efort sau stres;
Rezerva fluxului coronarian normală în absenţa rejetului;
Contracţii disociate între bonturile atriale ale donorului şi receptorului;
Tulburarea contribuţiei atriale la umplerea telediastolică ventriculară;
Posibilă deformare a inelului atrioventricular conducând la insuficienţă mitrală sau tricuspidiană.

O serie de factori contribuie la unele forme de depresie globală a performanțelor miocardice în condițiile imediat postoperatorii. Miocardul este supus ischemiei prelungite, conservării necorespunzătoare sau depleției de catecolamine anterioare realizării transplantului. Insuficiența inimii drepte este frecventă în perioada postoperatorie precoce. Deși considerată a avea etiologie multifactorială, rezistența vasculară pulmonară crescută este considerată a fi cauza principală. Inotropele cu efecte vasodilatatorii pulmonare, incluzând izoproterenolul, dobutamina și amrinona, sunt eficiente în tratamentul insuficienței precoce a inimii drepte. Cel mai selectiv vasodilatator pulmonar, PGE_1, combinat cu inotropele standard, este eficient în majoritatea cazurilor severe. Rareori, este necesar suport mecanic ventricular drept.

Optimizarea funcției pulmonare este un alt obiectiv obligatoriu în cursul perioadei postoperatorii imediate. Când pacientul ajunge în secția de terapie intensivă (ICU), se efectuează o radiografie toracică în incidența antero-posterioară și ventilatorul este setat la o fracție a oxigenului în aerul inspirat (FiO_2) de 100%, volum curent de 10-15 ml/kg, o frecvență respiratorie asistată de 10-14 respirații/min și o presiune pozitivă la finele expirului (PEEP) de 3-5 cm H_2O. Acești parametri se ajustează la fiecare 30 de minute pentru a realiza o presiune arterială a oxigenului (PaO_2) peste 75 mm Hg cu un FiO_2 de 40%, presiunea arterială a dioxidului de carbon ($PaCO_2$) de 30-40 mmHg și pH de 7,35-7,45. Desprinderea de ventilator este inițiată după ce pacientul este stabilizat, treaz și conștient. Desprinderea este realizată de obicei prin scăderi succesive ale frecvenței mandatate, urmate de o probă de ventilație cu presiuni pozitive continue în căile respiratorii. Când mecanica ventilației este acceptabilă și nivelurile gazelor din sângele arterial sunt normale, pacientul este detubat, de obicei în primele 24 de ore postoperator. După detubare, îngrijirile pulmonare constau în administrare de oxigen suplimentar câteva zile, toaletă pulmonară agresivă și radiografii toracice seriate.

Îndepărtarea rapidă a cateterelor vasculare s-a dovedit a reduce incidența infecțiilor legate de cateter. Tuburile de toracostomie pleural și mediastinal sunt îndepărtate când drenajul este în cantitate mai mică de 25 ml/h, iar dispozitivele de stimulare cardiacă se îndepărtează la 7-10 zile postoperator, dacă funcționarea lor nu mai este necesară. După câteva zile, pacientul este transferat de la ICU într-o secție de chirurgie cardiacă standard, unde se ajustează dozajul de imunosupresoare, se instruiește pacientul, se efectuează o biopsie endomiocardică și se instalează reabilitarea precoce. O a doua biopsie endomiocardică și arteriograma coronariană de bază sunt realizate la aproximativ 2 săptămâni postoperator, chiar înaintea externării.

Fiziologia grefei. Un cord transplantat prezintă o serie de caracteristici fiziologice unice (Tabelul 10-13). În cursul prelevării grefa cardiacă este separată de plexurile nervoase cardiace simpatic și parasimpatic localizate între bifurcația traheei și arcul aortic. În mod normal, aceste plexuri vegetative reglează frecvența cardiacă, contractilitatea și tonusul arterial coronarian. Grefa cardiacă denervată este izolată de mecanismele de reglare vegetativă normale. Frecvența cordului în repaus este crescută, datorită absenței tonusului vagal, aritmiei sinusale și bradicardiei prin reflex carotidian. Grefa cardiacă denervată dezvoltă o sensibilitate crescută la catecolamine, probabil printr-o creștere a densității receptorilor beta-adrenergici și prin absența preluării noradrenalinei în neuronii simpatici postganglionari. Această sensibilitate crescută are un rol important în menținerea unui răspuns cardiac adecvat la efort și stres.

Debitul alografei cardiace este la limita inferioară a nivelului normal, răspunsul cardiac evaluat la efort și în condiții de stres este inferior celui normal, dar răspunsul alografei cardiace este corespunzător efectuării majorității activităților. În timpul efortului, receptorul de transplant cardiac înregistrează o creștere tardivă, dar constantă a frecvenței cardiace, în principal printr-o descărcare crescută de catecolamine circulante. Această creștere inițială a frecvenței cardiace este însoțită de o creștere imediată a presiunilor de umplere rezultată din creșterea întoarcerii venoase. Aceste modificări au drept consecință o creștere a volumului bătaie și a debitului cardiac suficient pentru a susține activitatea crescută. Capacitatea coronarelor de a se dilata și de creștere a fluxului sangvin ca răspuns la necesitatea crescută de oxigen a miocardului este normală. Rezerva vasodilatatoare coronariană a grefei este anormală în prezența rejetului, hipertrofiei sau anomaliilor regionale de motilitate parietală.

Anastomozele bontului atrial au drept consecințe anomalii ale fiziologiei cardiace. Contribuția normală atrială la umplerea ventriculară telediastolică este împiedicată de disocierea dintre contracțiile atriului donor și receptor. Anastomoza atrială poate deforma parțial inelul atrioventricular, conducând la apariția fenomenului de insuficiență mitrală și tricuspidiană. Studiile arată o reducere semnificativă a regurgitării valvulare atrioventriculare și diminuarea volumelor și presiunilor atriale la pacienții cu anastomoză a venei cave.

Imunosupresia. Imunosupresia convențională la receptorii de grefă cardiacă constă în terapia „triplă", o combinație de cyclosporină, azathioprină și glucocorticoizi. Doze crescute ale acestor substanțe sunt administrate inițial, ulterior scăzându-se progresiv dozele în administrarea cronică. Cyclosporina inhibă puternic activitatea limfocitelor T, probabil prin blocarea eliberării de interleukină 2 de către celulele T helper. Cyclosporina este dozată pentru a menține o concentrație serică de 150-250 ng/ml în timpul primelor săptămâni post-transplant, și de 50-150 ng/ml după aceea. Azathioprina, un agent citotoxic și supresor al măduvei osoase, este dozată pentru a menține un nivel al leucocitelor peste 5000/mm^3. Glucocorticoizii prezintă efecte imunosupresive puternice de inhibiție a sintezei leucocitare de mediatori ai inflamației (de exemplu, limfokine, factori stimulatori ai coloniilor). Metilprednisolonul este administrat în bolus intraoperator (500mg intravenos) după întreruperea bypass-ului cardiopulmonar și în timpul primelor 24 de ore postoperator (125 mg intravenos la fiecare 8 ore). Prednisonul este apoi dozat la 1 mg/kgc/zi în cursul primei săptămâni post-transplant și, în absența fenomenului de rejet acut, se scade progresiv la o doză de menținere de 0,2 mg/kgc/zi.

Adăugarea terapiei de inducție profilactică cu anticorpi monoclonali OKT3 la regimul standard „triplu", administrat în decursul primelor 10 zile postoperator, a întârziat durata de apariție a primului rejet și a redus rata rejetului precoce, dar nu au rezultat diferențe semnificative în numărul total al episoadelor de rejet, al ratelor de infecție, de boală arterială coronariană a grefei, a funcției renale sau supraviețuire generală a receptorilor.

Dozele corespunzătoare ale acestor substanțe sunt de obicei bine tolerate de către pacienți, dar fiecare medicament are o serie de efecte secundare. Cyclosporina se asociază cu nefrotoxicitate, hipertensiune, hepatotoxicitate, hirsutism și o incidență crescută a limfoamelor. Toxicitatea principală a

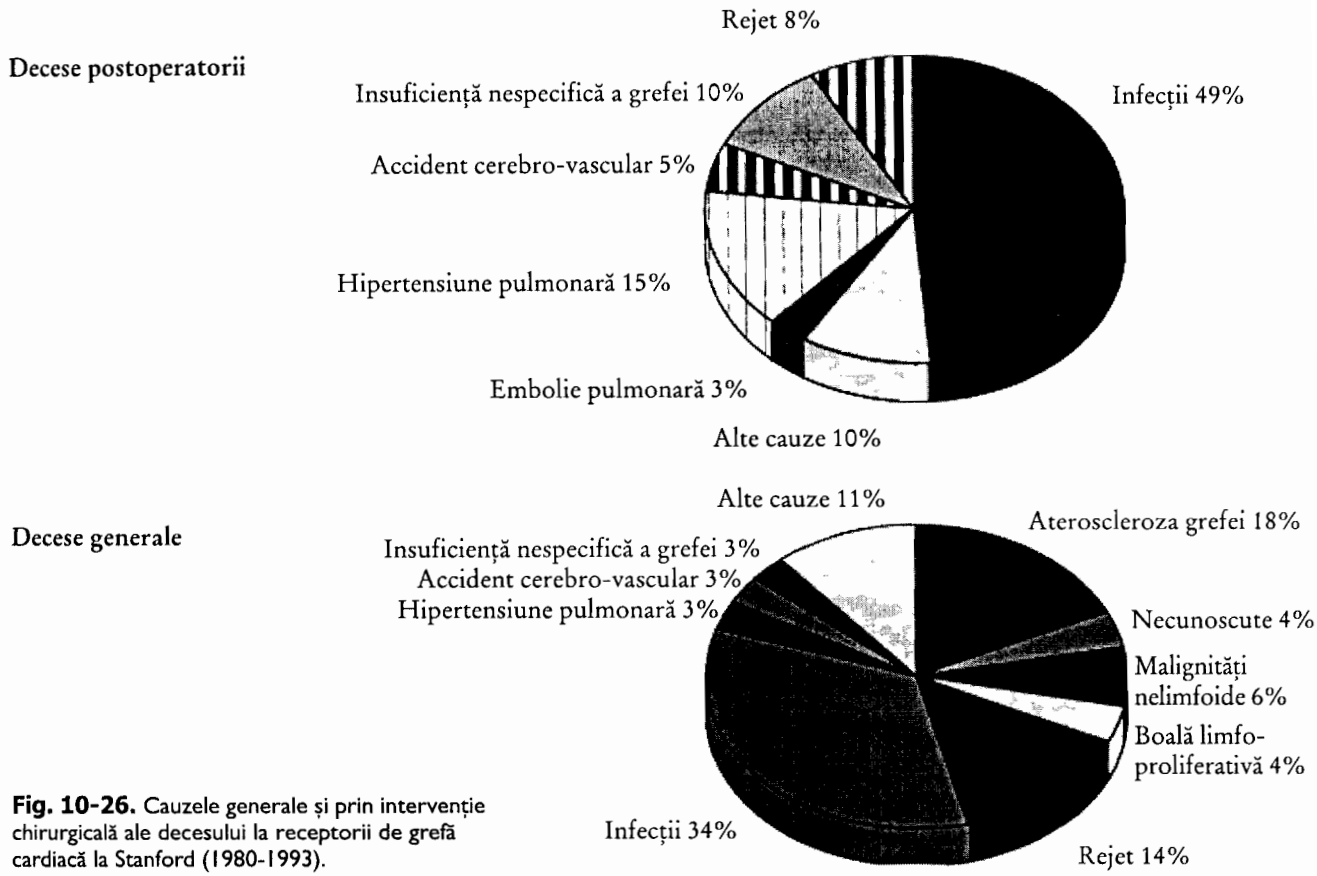


Fig. 10-26. Cauzele generale și prin intervenție chirurgicală ale decesului la receptorii de grefă cardiacă la Stanford (1980-1993).

azathioprinei constă în depresie generalizată a măduvei osoase, manifestată prin leucopenie, anemie și trombocitopenie. Steroizii se asociază cu o serie de efecte secundare severe, ce includ apariția caracteristicilor cushingoide, hipertensiune, diabet, osteoporoză și ulcer peptic. Dozele inițiale de OKT 3 pot cauza hipotensiune severă, bronhospasm sau febră, probabil datorită eliberării mediate de celule T a limfokinelor. Pacienții ce primesc OKT3 sunt strict monitorizați și li se administrează premedicație cu acetaminofen, antihistaminice și corticosteroizi. Majoritatea efectelor adverse ale acestora sunt controlabile sau reversibile prin reducerea dozei; oricum, prevalența efectelor adverse promovează deficiențele imunosupresiei farmacologice. Cercetările au fost direcționate spre dezvoltarea unor agenți imunosupresivi mult mai eficace și cu toxicitate redusă și a unor modalități de inducere a toleranței. Tacrolimus (FK506), rapamycina și mycofenolat mofetil sunt câteva substanțe promițătoare aprobate pentru folosire în cadrul transplantului de organ, de către *Food and Drug Administration*. Ca și cyclosporina, tacrolimus inhibă selectiv proliferarea de celule T prin blocarea sintezei cytokinelor. Rapamycina inhibă activitatea cytokinelor și factorii de creștere de la nivelul celulelor T și B. Prin depleția nucleotidelor, mycofenolat mofetil întrerupe sinteza ADN și glicozilarea moleculelor de adeziune de la nivelul celulelor imune.

Complicații postoperatorii (Fig. 10-26). ***Rejetul acut.*** Rejetul acut al grefei reprezintă cauza majoră de deces după transplantul cardiac. Incidența rejetului acut al grefei este cea mai crescută în cursul primelor 3 luni după transplant. La spitalul Stanford, 84% dintre receptorii de grefă cardiacă ce au primit terapie „triplă" fără inducție cu OKT3 au avut un episod de rejet acut în cursul acestei perioade. Adăugarea OKT3 la tratament reduce rata de apariție a acestui fenomen la 75%. După această perioadă inițială de 3 luni, incidența fenomenului de rejet acut se ridică la aproximativ un episod per pacient la un an.

În ciuda încercării de dezvoltare a mijloacelor neinvazive de detectare a fenomenului de rejet acut în timp corespunzător, biopsia endomiocardică rămâne metoda standard de diagnosticare a acestui proces. Biopsiile endomiocardice de supraveghere permit diagnosticul fenomenului de rejet înainte de afectarea semnificativă a organului și apariția disfuncției acestuia. Procedeul, practicat sub anestezie locală, implică introducerea percutanată a biotomului Caves-Schultz în ventriculul drept, de obicei pe calea venei jugulare interne

Fig. 10-27. Rejetul acut sever al alogrefei cardiace. De notat infiltratul celular mononuclear extins perivascular și interstițial (H & E, x 200).

Tabel 10-14

Sistemul de gradare histologică pentru fenomenul de rejet cardiac acut

Grad	*Trăsături histologice*
Clasificarea Stanford	
Rejet ușor	Edem interstițial și endocardic
	Infiltrat limfocitar redus perivascular și endocardic
	Pironinofilia celulelor endocardice și endoteliale.
Rejet moderat	Infiltrat linfocitar interstițial, perivascular și endocardic.
	Miocitoliză focală precoce.
Rejet sever	Hemoragie interstițială.
	Infiltrat limfocitar și cu polimorfonucleare.
	Necroză vasculară și miocitară.
Rezoluția fenomenului de rejet.	Fibroză activă.
	Depozite de hemosiderină, limfocite mici reziduale și celule plasmatice.
Sistemul internațional de gradare	
Grad 0	Absența rejetului.
Grad 1A	Infiltrat local (perivascular sau interstițial) în absența necrozei.
Grad 1B	Infiltrat difuz dar rar în absența necrozei.
Grad 2	Un focar cu infiltrat agresiv și/sau leziune focală miocitară.
Grad 3A	Infiltrate agresive multifocale și/sau leziuni miocitare.
Grad 3B	Proces inflamator difuz cu necroză.
Grad 4	Polimorfism difuz sever cu sau fără infiltrat, edem, hemoragie sau vasculită.
	Necroză.

drepte, sub ghidaj fluoroscopic. Locurile de acces alternativ includ vena subclavie dreaptă și ambele vene femurale. Fragmente biopsice multiple sunt recoltate de la nivelul septului interventricular. Sigură, simplă și relativ bine tolerată de către pacienți, biopsia endomiocardică de la nivelul alogrefei cardiace se poate practica la 7-10 zile după transplant și este repetată la intervale de timp cu durată crescând progresiv.

Fenomenul de rejet acut este caracterizat din punct de vedere histologic prin infiltrat limfocitar și necroză miocitară (Fig. 10-27). Multe sisteme de gradare au fost elaborate pentru diferite grupe de transplant, culminând cu criteriile unice realizate de *International Society for Heart and Lung Transplantation* în 1990. Clasificările Stanford și International Grading Systems, sunt prezentate în Tabelul 10-14.

Durata și severitatea episoadelor de rejet dictează terapia ce trebuie urmată. Episoadele de rejet severe sau moderate ce apar în perioada precoce post-transplant sunt tratate cu steroizi în doze mari. Metilprednisolonul este administrat intravenos în doze de 1000 mg/zi, timp de 3 zile consecutiv. Episoadele de rejet severe sau moderate detectate prin biopsie de supraveghere de rutină sunt tratate cu steroizi în doză puls sau prin creșterea dozei de prednison oral la 100-200 mg/zi, timp de 3 zile consecutiv, apoi se scad dozele progresiv revenind la doza de bază în decurs de două săptămâni. Fenomenul de rejet ușor, de obicei, nu este tratat prin accentuarea imunosupresiei, cu excepția condițiilor în care persistă.

Rejetul acut refractar la tratamentul steroidian este tratat prin administrarea de preparate antilimfocitare sub formă de ATG sau anticorpi monoclonali OKT3. Tratamentul potent de linia a doua, care se folosește în cazuri de persistență a fenomenului de rejet, include administrarea de methotrexat și iradierea totală a organelor limfoide (TLI). Biopsiile endomiocardice sunt repetate la 10-14 zile după începerea tratamentului antirejet pentru a-i evalua eficacitatea.

Rejetul cronic. Boala coronariană accelerată a grefei (CAD) sau ateroscleroza reprezintă un factor major limitativ pentru supraviețuirea pe termen lung a receptorilor de grefe cardiace. CAD semnificativ al grefei are drept consecință un flux sangvin coronarian diminuat și poate conduce la aritmii, infarct miocardic, moarte subită, sau tulburări ale funcției ven-

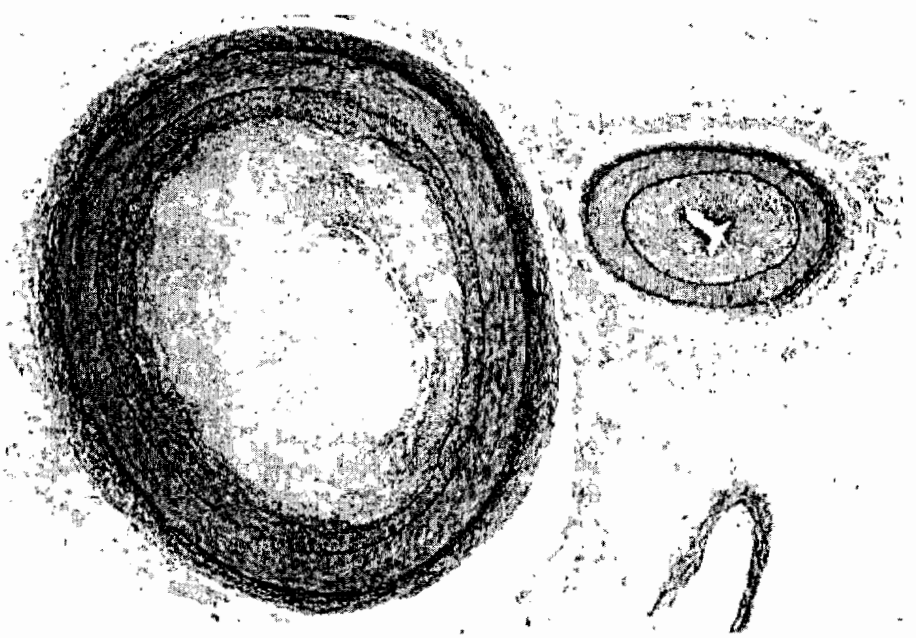


Fig. 10-28. Ateroscleroza grefei cardiace. Obliterarea lumenului arterei coronare epicardice principale şi a ramificaţiei sale printr-o proliferare concentrică fibrointimală (coloraţie elastin-van Gieson, X40).

Tabel 10-15

Cauzele cele mai frecvente de infecție după transplantul cardiac la Stanford (1968-1994)

Tipul de infecție	*Procent*
Bacteriană	**(43% din total)**
Coli și Gram-negativi	66
Staphylococcus	17
Legionella	6
Streptococcus	8
Listeria	3
Virale (excluzând infecțiile cu herpes simplex virus și papillomavirus uman)	**(37% din total)**
Cytomegalovirus	48
Herpes zoster	43
Hepatită B	6
Altele	3
Fungice	**(13% din total)**
Aspergillus	54
Candida	24
Altele	22
Protozoare	**(5% din total)**
Pneumocystis	82
Toxoplasma	18
Nocardia	**(2% din total)**

SURSA: Smith JA, McCarthy PM și alții: *The Stanford Manual of Cardiopulmonary Transplantation. Armonk, NY, Futura Publishing, 1996*, cu permisiune.

tricului stâng cu insuficiență congestivă a grefei. Angina tipică indusă de ischemia miocardică, de obicei nu apare la pacienții cu transplant, deoarece grefa cardiacă este denervată. În cursul unei analize retrospective a transplanturilor cardiace practicate din 1980 până în 1993, intervalul liber de CAD al grefei la 1,5 și 10 ani a fost de 95, 73 și respectiv 65%. Factorii de risc pentru dezvoltarea acestor condiții au inclus donorii cu vârstă înaintată, vârsta înaintată a receptorilor, incompatibilitate HLA-A1, A2 și DR, hipertrigliceridemia (concentrația serică > 280 mg/dl), episoade frecvente de rejet acut și infecție demonstrată a receptorului cu cytomegalovirus.

Cauzele multiple de CAD al grefei au fost propuse, în special, având în vedere tulburările cronice, mediate imunologic ale endoteliului vascular coronarian. Niveluri crescute ale anticorpilor antiendoteliali au fost corectate cu CAD al grefei. Spre deosebire de boala ocluzivă coronariană a inimii native, care este un proces focal, ateroscleroza grefei cardiace reprezintă un fenomen vascular mult mai difuz, procesul de stenozare extinzându-se simetric la nivelul ramurilor coronariene distale. Din punct de vedere histologic, arteriopatia grefei se caracterizează printr-o proliferare intimală concentrică cu hiperplazia fibrelor musculare netede (Fig. 10-28). Angiogramele coronariene sunt practicate anual pentru identificarea receptorilor cu CAD accelerată. Deoarece CAD al grefei se manifestă ca o îngroșare difuză a intimei coronariene, ultrasonografia intracoronariană a fost propusă ca un mijloc mult mai sensibil de detectare a aterosclerozei grefei, datorită capacității ei de a evidenția morfologia peretelui vascular pe lângă diametrul lumenului.

Angioplastia coronariană transluminală percutanată și bypass-ul arterei coronare cu grefă au fost folosite pentru a trata leziunile proximale discrete în unele cazuri de CAD al grefei, dar tratamentul definitiv în cazul bolii difuze este un nou transplant. Prevenția eficientă a CAD al grefei se bazează pe dezvoltarea unei imunosupresii accentuate, inducția toleranței receptorului, îmbunătățirea profilaxiei infecției cu CMV și inhibiția proliferării intimei vasculare.

Infecția. Infecția este cauza principală a morbidității și mortalității la pacienții cu transplant cardiac efectuat. Riscul infecției și al decesului cauzat de aceasta atinge un maxim în cursul primelor luni după transplant și scade rapid, până la o rată mică, constantă. Într-un studiu retrospectiv al intervalului liber de infecție la 3 luni, 1 an și 5 ani, procentele au fost de 40, 27 și respectiv 15%. Intervalul liber de deces cauzat prin infecție la 3 luni, 1 an și 5 ani, a fost de 95, 93 și, respectiv, 85%. Cei mai frecvenți agenți infecțioși ce apar post-transplant cardiac sunt prezentați în Tabelul 10-15.

Infecțiile postoperatorii pot fi clasificate în acelea care apar precoce și cele care apar tardiv după transplant. Infecțiile precoce, cele care apar în prima lună după transplant, sunt frecvent bacteriene (în special cu bacili Gram-negativi) și se manifestă sub formă de pneumonie, mediastinite, sepsis de cateter, infecții ale tractului urinar și cutanate. Tratamentul acestor infecții constă în identificarea agentului infecțios (prin culturi, testarea sensibilității la antibiotice), controlul sursei infecției (de exemplu îndepărtarea cateterului, debridarea) și alegerea regimurilor antibiotice corespunzătoare. În perioada tardivă post-transplant, agenții patogeni virali oportuniști, fungici și protozoarele sunt cei mai frecvenți. Plămânii, SNC, tractul gastrointestinal și pielea sunt locurile obișnuite invadate.

Infecția cu cytomegalovirus este larg recunoscută ca cea mai comună și importantă infecție virală la pacienții cu transplant, având o incidență de 73-100% la receptorii de grefe cardiace. Ea se manifestă ca o infecție primară sau reactivare a unei infecții latente, cel mai frecvent la 1-4 luni după transplant. Prin definiție, infecția primară apare în condițiile în care un receptor seronegativ anterior transplantului este infectat prin contact cu țesut sau sânge de la un individ seropozitiv. Organul donat este, se pare, cel mai frecvent vector al infecției primare cu CMV. Infecția reactivată apare în cazul în care un receptor care este seropozitiv înainte de efectuarea transplantului dezvoltă infecția clinic manifestă cu CMV în cursul terapiei imunosupresive. Receptorii seropozitivi sunt predispuși la infecție cu noi tipuri de CMV. Infecția cu CMV are manifestări variate, incluzând leucopenia cu febră, pneumonia, gastroenterita, hepatita și retinita. Pneumoniile cu CMV sunt cele mai letale dintre aceste manifestări, cu o rată a mortalității de 13%, în timp ce retinita este cea mai refractară la tratament, necesitând un tratament nedefinit. CMV este important ca agent infecțios datorită rolului său de trigger al CAD accelerat al grefei și ca inhibitor al imunității mediate celular.

Diagnosticul infecției cu CMV este realizat prin culturi directe ale virusului din sânge, urină sau fragmente tisulare, prin creșterea de patru ori a titrului de anticorpi față de normal sau prin modificările histologice caracteristice (de exemplu celule mult mărite și nuclei ce conțin incluziuni bazofile). Majoritatea cazurilor răspund la administrarea de Ganciclovir (DHPG) și globulină hiperimună. Ambii agenți au fost utilizați profilactic, în special la pacienții seronegativi ce au

primit o grefă de la un donor seropozitiv. Profilaxia a arătat o scădere a incidenței infecției clinice cu CMV la receptorii care erau seropozitivi înainte de efectuarea transplantului, dar nu și la pacienții seronegativi.

Infecțiile fungice sunt mai rare decât cele bacteriene sau virale. Recunoașterea precoce a lor este importantă, deoarece aceste infecții sunt mult mai refractare la tratament și mult mai letale. Tratamentul constă în administrare de agenți antifungici, incluzând amfotericina B, fluconazolul și flucytozina.

Profilaxia infecției la pacienții cu transplant cardiac constă în vaccinare, administrare de antibiotice cu spectru larg perioperator și profilaxie antibiotică pe termen lung. Inocularea pretransplant de vaccinuri anti pneumococ și anti hepatită B și triplul vaccin diftero-tetano-pertusis (DPT) sunt recomandate. La pacienții copii, imunizarea cu vaccin antirujeolo-rubeolo-parotidian (MMR) și vaccin polio ar trebui realizată înainte de transplant. Toți receptorii de grefă cardiacă trebuie să primească anual vaccin antigripal. Regimurile antibiotice perioperatorii variază larg, dar cel mai frecvent folosite sunt cefalosporinele de primă generație (de exemplu cefazolin) sau vancomycina. Profilaxia tipică pe termen lung include clătirea gurii cu nistatin pentru afte, administrarea de sulfamethoxazole-trimethoprim pentru infecții cu agenți bacterieni oportuniști și Pneumocystis carinii și agenți antivirali de tipul acyclovirului sau ganciclovirului.

Neoplasmele. Receptorii de grefe de organ au un risc semnificativ crescut de dezvoltare a cancerului, fără îndoială datorită imunosupresiei cronice. Receptorii sunt predispuși la cancer cutanat, afecțiuni limfoproliferative ale celulelor B, carcinom in situ al colului cervical, carcinom vulvar și anal și sarcom Kaposi. Incidența carcinoamelor mamar, pulmonar, prostatic și colonic nu este crescută la acești pacienți. În medie, tumorile apar la aproximativ 5 ani de la transplant.

Incidența tulburărilor limfoproliferative cu celule B la pacienții cu transplant este de multe ori mai mare decât în populația normală. Diagnosticul este stabilit prin biopsia ganglionilor limfatici. Limfoamele sunt observate frecvent la receptorii cu vârste sub 20 de ani, în primul an post-transplant. Receptorii cu vârsta peste 45 de ani diagnosticați cu limfom tind să prezinte boala la câțiva ani post-transplant, cu o supraviețuire medie de 9 luni de la stabilirea diagnosticului. Deși par a fi cauzate de o infecție cu virus Epstein-Barr necontrolată în condițiile supresiei celulelor T, procesele limfoproliferative cu celule B sunt tratate prin reducerea imunosupresiei și administrarea unui agent antiviral, de tipul acyclovir sau ganciclovir. O rată de răspuns de 30-40% poate fi așteptată, iar recurența este rară. Chimioterapia și radioterapia au fost utilizate cu succes în unele cazuri. Monitorizarea atentă a grefei prin electrocardiografie, combinată cu evaluarea clinică a statusului tumoral sunt importante în cursul terapiei.

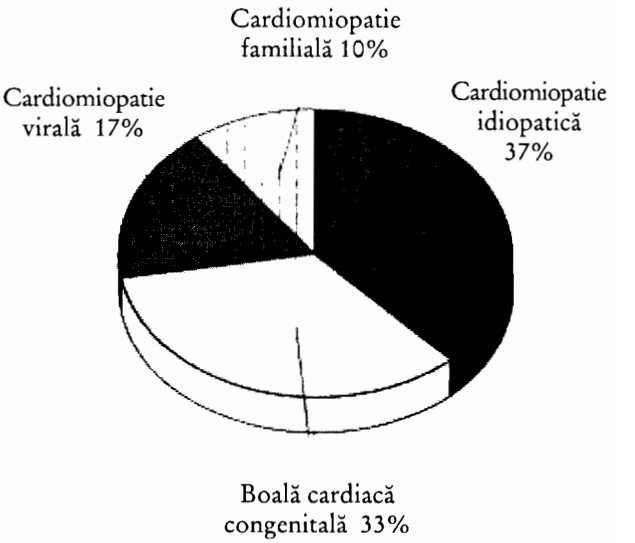
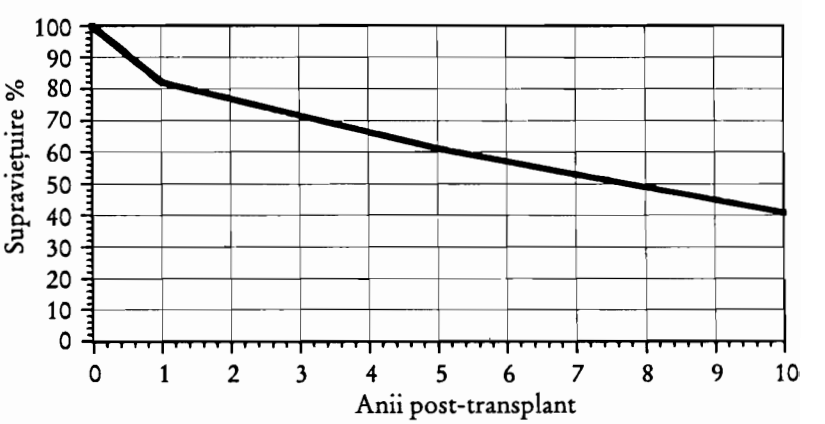


Fig. 10-30. Indicații ale transplantului cardiac la copii, după Stanford (1977-1993).

Un nou transplant. Indicațiile principale pentru un nou transplant cardiac sunt insuficiența grefei prin ateroscleroză accelerată a grefei sau rejet recurent acut. Pacienții ce necesită un nou transplant sunt supuși acelorași criterii standard ca și candidații supuși transplantului inițial. Ratele de supraviețuire după un nou transplant sunt semnificativ mai reduse decât cele din cadrul transplantului primar. La Centrul Medical al Universității Stanford, rata de supraviețuire la 1 an după un nou transplant cardiac a fost de 55%.

Rezultate. În acord cu Registrul Societății Internaționale a Transplantului Cardiac, 2500-3500 de transplanturi cardiace per an au fost practicate în mai mult de 200 de centre în întreaga lume între 1990-1995. O trecere în revistă a 496 de transplanturi cardiace practicate la Stanford în perioada 1980-1993 evidențiază o rată de supraviețuire la 1 an, 5 ani și 10 ani de 82, 61 și, respectiv, 41% (Fig.10-29). Majoritatea pacienților cu transplant cardiac sunt reabilitați complet, încadrându-se în clasa I funcțională NYHA. Beneficiile acestui procedeu apar când sunt comparate cu prognosticul acestor pacienți în absența transplantului.

Fig. 10-29. Rata de supraviețuire a receptorilor adulți de grefă cardiacă, după Stanford (1980-1993).



Transplantul cardiac la copil

Transplantul cardiac este acum o opțiune terapeutică acceptată pentru copii și nou-născuți cu afecțiune cardiacă în stadiu terminal. Numărul copiilor supuși transplantului cardiac a crescut de la aproximativ 200, practicate în perioada 1978-1986, la peste 200 practicate doar în 1995, cu peste 80 de receptori cu vârsta sub 1 an. Indicațiile principale pentru efectuarea transplantului cardiac la copii constau în cardiomiopatie dilatativă dobândită și boală cardiacă congenitală (Fig. 10-30). Contraindicațiile pentru transplantul realizat în acest grup sunt similare acelora de la adulți, la care se asociază și unele anomalii complexe ale drenajului venos.

Compatibilitatea de grup sangvin și dimensiunile donorului sunt cele mai importante considerații în ceea ce privește transplantul donor-receptor. Numărul redus al donorilor de cord copii, limitele largi ale dimensiunii pacientului și tulburările severe ale multor pacienți copii de pe lista de așteptare au avut drept consecință o extensie a limitelor raportului acceptat dintre greutatea donorului și a receptorului. Raportul mediu este de 1,4 ± 0,45, variind de la 0,75 la 3,54. Grefele cardiace supradimensionate moderat sunt preferate pentru receptorii cu rezistență vasculară pulmonară crescută.

Procedeul chirurgical de realizare a transplantului cardiac ortotopic la copii este similar cu cel folosit la adulți, cu unele excepții în cazurile de boală cardiacă congenitală (de exemplu, reconstrucția arcului aortic sau a drenajului venos). Protocoalele imunosupresive sunt similare cu cele ale adulților, respectiv tripla terapie cu sau fără inducție antilimfocitară. Dozele de steroizi sunt scăzute mai rapid la receptorii copii pentru a minimiza retardul creșterii și complicațiile infecțioase.

Ratele rejetului acut la copii și adolescenți nu par a diferi semnificativ de cele apărute la adulți, deși rejetul poate fi mai rar la pacienții nou-născuți datorită imaturității sistemului lor imunitar. Rejetul acut la copii este deseori suspicionată printr-un spectru de semne, incluzând febra, tahicardia, anorexia și agitația, împreună cu anomalii ecocardiografice (de exemplu, îngroșarea peretelui liber ventricular stâng, diminuarea funcției). Biopsiile endomiocardice de rutină pentru supravegherea rejetului sunt practicate mai rar la nou-născuți și copiii mici, dar ele sunt folosite pentru a confirma diagnosticul de rejet. Rejetul acut la copii este tratat inițial cu steroizi în doze puls, preparatele antilimfocitare, iradierea totală a organelor limfoide și tratamentul cu methotrexat fiind rezervate pentru cazurile refractare. CAD al grefei la copii apare cu o frecvență comparabilă cu cea de la adulți și este socotită o cauză frecventă de deces.

Ratele de supraviețuire la 1 an, 5 ani și 10 ani estimate sunt de 75, 60 și, respectiv, 50%, majoritatea supraviețuitorilor ajungând în clasa I funcțională NYHA. Rata de creștere somatică normală poate fi menținută la acești pacienți, putând apare o creștere normală a dimensiunilor camerelor cardiace.

Transplantul pulmonar și cord-pulmon

Istoric. Prima încercare experimentală de transplant pulmonar la câini a fost descrisă de Demikhov, în 1947. Deși transplantul de lob pulmonar inferior drept a avut un succes limitat în ceea ce privește supraviețuirea pe termen lung, Demikhov a stabilit posibilitatea procesului de transplant pulmonar și a demonstrat că, conservarea arterelor bronșice și a nervilor nu este necesară pentru menținerea viabilității grefei. În 1950, Metras în Franța a înregistrat primul alotransplant de plămân stâng la câini, încununat de succes, folosind procedeul cu bont atrial stâng, analog cu cel dezvoltat de Shumway și Lower, evitând anastomozele venoase pulmonare separate. În cursul studiului reflexelor vegetative pulmonare la astmatici, Juvenelle și colegii au fost primii care au realizat o supraviețuire pe termen lung după practicarea reimplantului pulmonar la câini. Studiile fiziologice ulterioare au demonstrat grade variate de deteriorare a funcției plămânului reimplantat (de exemplu, presiunea în artera pulmonară, complianța pulmonară, schimburile gazoase) și modelele respiratorii anormale, posibil datorate denervării plămânului. Pentru câtva timp a existat teama că declinul funcției pulmonare după reimplantare ar împiedica transplantul pulmonar izolat la ființele umane. Apoi, în 1963, Haglin și colaboratorii au demonstrat funcția pulmonară normală și corespunzătoare a plămânilor reimplantați înainte și după pneumonectomie controlaterală la babuini, ceea ce a dus la supraviețuirea pe termen lung.

Experiența inițială în transplantul pulmonar la ființele umane a fost descurajantă. Hardy a practicat, în 1963, primul transplant pulmonar la om. Pacientul a primit o grefă de plămân stâng, dar a supraviețuit doar 18 zile, decedând prin insuficiență renală. În următorii 18 ani, au fost încercate mai mult de 37 de transplanturi pulmonare, cu o supraviețuire mai lungă, decesul apărând după 10 luni. Majoritatea acestor pacienți au murit prin disfuncție precoce a grefei, cauzată de conservarea necorespunzătoare a grefei, de apariția fenomenului de rejet sau complicații ale anastomozei bronșice (de exemplu dehiscență și dezunire). Eforturile încununate de succes ale transplanturilor pulmonare la om au început din 1983, când Cooper a realizat un transplant de plămân drept la un pacient suferind de fibroză pulmonară.

Transplantul ambilor plămâni în bloc a fost aplicat cu succes clinic spre sfârșitul anilor '80. Acest procedeu, inițial aplicat pacienților cu afecțiune pulmonară cronică obstructivă, s-a dezvoltat plecând de la interesul acordat hiperinflației preferențiale și hernierii plămânului nativ emfizematos și mediastinului, care ar putea interesa transplantul unui singur plămân. Din 1989 afecțiunea pulmonară obstructivă cronică a fost tratată eficient prin transplantul unui singur plămân, și în prezent constituie o indicație majoră pentru acest procedeu terapeutic. Când transplantul în bloc al ambilor plămâni s-a extins la pacienții cu afecțiuni pulmonare infecțioase, în special fibroza chistică, rata crescută a mortalității a fost consecința complicațiilor hemoragice la nivelul mediastinului slab vizualizat. Ca o consecință a acestora, s-a dezvoltat transplantul pulmonar bilateral secvențial, ce a condus la o reducere marcată a sângerărilor și complicațiilor la nivelul căilor respiratorii, cu înlocuirea procedeului „în bloc". După 1983, peste 2700 de transplanturi pulmonare au fost raportate la Registrul Internațional al Transplantului Pulmonar.

Primul transplant combinat cord-pulmon încununat de succes a fost realizat de Demikhov, care a dezvoltat procedeul transplantului ortotopic în bloc cord-pulmon, stabilind posibilitatea tehnică a acestei metode. Transplantul cardiopulmonar folosind bypass mecanic cardiopulmonar a fost încercat prima oară ca experiment pe animale, efectuat de Webb și Howard în 1957, și ulterior de Lower și Shumway în 1961. Rata de supraviețuire după aceste încercări inițiale de transplant cord-pulmon a fost scăzută, fără ca vreun animal să supraviețuiască mai mult de 5 zile postoperator. Pro-

Tabel 10-16

Indicațiile transplantului pulmonar unic, bilateral și cardio-pulmonar la adult

Transplantul pulmonar unic.
Fibroză pulmonară;
Emfizem;
Displazie bronho-pulmonară;
Hipertensiune pulmonară primitivă în absența disfuncției semnificative a inimii drepte;
Bronșiolită obliterantă post-transplant.
Transplant pulmonar bilateral.
Fibroză chistică/bronșiectazie în absența decompensării cardiace;
Emfizem/BPOC în absența decompensării cardiace.
Transplant cord-pulmon.
Hipertensiune pulmonară primitivă severă cu decompensarea ventriculului drept și/sau cardiomiopatie;
Sindrom Eisenmenger sever cu decompensarea ventriculului drept sau afecțiune cardiacă congenitală necorectabilă (de exemplu, truncus arteriosus, defect septal ventricular larg);
Afecțiune cardiacă și pulmonară intercurentă.

NOTĂ: BPOC = boală pulmonară obstructivă cronică

blema principală la modelul canin a fost paralizia și insuficiența respiratorie prin denervarea blocului cord-pulmon, ducând la îndoieli în privința posibilității acestei metode. Studiile realizate de Haglin și colaboratorii au arătat că denervarea ambilor plămâni nu previne revenirea la respirație spontană adecvată la primate. Rapoartele realizate de Castaneda și colaboratorii au evidențiat că ventilația și perfuzia pulmonară ca și hemodinamica sistemică au fost conservate după autotransplant cord-pulmon efectuat la babuini. Aceste studii au demonstrat capacitatea primatelor de a face față denervării complete cardio-pulmonare și de a reveni la funcția pulmonară normală după transplant.

Reitz a descris o modificare majoră a metodei standard, prin folosirea porțiunii restante din atriul drept pentru o anastomoză unică în aval în locul anastomozelor cave separate. Această metodă conservă nodulul sinoatrial al donorului, eliminând stenoza potențială a anastomozei cavelor, și facilitează intervenția la ființele umane, la care vena cavă inferioară intratoracică este scurtă. Folosirea cyclosporinei s-a dovedit a fi un factor cheie. Rezultatele inițiale pe maimuțe au sugerat că gradele de rejet al grefelor de cord și pulmon au fost similare și că biopsia endomiocardică folosită cu succes în transplantul cardiac ar putea fi suficientă pentru monitorizarea rejetului grefei la pacienții cu transplant cord-pulmon. Experiențele ulterioare au demonstrat că rejetul cord-pulmon apare deseori asincron.

În 1981 Reitz a realizat primul transplant cord-pulmon la om, încununat de succes, la o femeie în vârstă de 45 de ani cu hipertensiune pulmonară primitivă în stadiu terminal. Acest succes a revitalizat eforturile de realizare a transplantului pulmonar și cord-pulmon în întreaga lume. Îmbunătățirea criteriilor de selecție a receptorilor, metoda chirurgicală, tratamentul perioperator, imunosupresia, profilaxia infecției și supravegherea post-transplant au însoțit extensia transplantului clinic cord-pulmon după 1981. Numărul de transplanturi cord-pulmon practicate a crescut rapid de la cinci intervenții realizate în 1981 la 241 realizate în 1989 în întreaga lume. Aproape 1100 de transplanturi cord-pulmon au fost raportate la Registrul Internațional al Societății pentru Transplant de Cord și Plămâni. (*Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation* – ISHLT)

Considerații preoperatorii. ***Criterii de selecție a receptorilor.*** Obiectivul principal în evaluarea receptorului constă în selectarea indivizilor cu tulburări cardio-pulmonare progresive sau afecțiuni pulmonare cu potențial maxim de reabilitare completă după transplant. Majoritatea receptorilor suferind de afecțiune pulmonară în stadiu terminal cu sau fără disfuncție cardiacă concomitentă sunt clasificați în trei grupe de intervenții chirurgicale pentru transplant: transplant de plămân unic, transplant pulmonar bilateral și transplant cord-pulmon. Indicațiile pentru fiecare intervenție sunt prezentate în Tabelul 10-16.

Transplantul unui singur plămân este în mod ideal aplicat la pacienții cu boală pulmonară fibrotică deoarece complianța scăzută și rezistența vasculară crescută a plămânului nativ ne asigură că ventilația și perfuzia sunt orientate preferențial spre plămânul transplantat. Boala emfizematoasă pulmonară reprezintă o indicație majoră a acestui procedeu.

Transplantul pulmonar bilateral este recomandat la pacienții cu boală pulmonară infecțioasă, incluzând fibroza chistică și bronșiectazia, sau cu afecțiune pulmonară cronică obstructivă. Transplantul unui singur plămân este evitat la pacienții cu afecțiuni pulmonare infecțioase deoarece infecțiile pulmonare bilaterale cronice asociate induc la receptori un risc crescut de infecție a grefei pulmonare, sursă fiind plămânul nativ păstrat. Rezerva extrapulmonară și avantajul potențial de supraviețuire oferite de transplantul pulmonar bilateral în comparație cu transplantul unui singur plămân, trebuie să fie cântărite față de beneficiile aduse de furnizarea plămânilor către doi pacienți și nu unu.

Transplantul cord-pulmon s-a dezvoltat inițial la pacienții ce suferă de o afecțiune vasculară pulmonară severă – în special hipertensiune pulmonară și sindrom Eisenmenger, pornind de la o anomalie cardiacă congenitală. Indicațiile pentru acest procedeu s-au extins, incluzând pacienți cu afecțiune pulmonară în stadiu terminal, disfuncție cardiacă intercurentă, fibroză chistică și bronșiectazie.

Alte permutări ale transplantului cord-pulmon s-au dezvoltat. În cadrul procedeului de transplant așa-numit al „dominoului" cordul prelevat de la un receptor cord-pulmon este transplantat la un alt pacient ce necesită o grefă cardiacă. La pacienții care au avut anterior o intervenție chirurgicală toracică, transplantul cord-pulmon unic a fost cu succes folosit pentru evitarea aderențelor extinse, consecințe ale intervenției anterioare de la nivelul cavității pleurale. Transplantul de lob pulmonar (de la donori în viață sau cadavre) s-a dezvoltat prin expansiunea rezervei donorilor efectivi, pregătiți a dona țesut pulmonar sănătos la pacienții cu speranță de viață limitată și pacienții copii care necesită grefe pulmonare adaptate la dimensiunile reduse ale cutiei toracice.

Contraindicațiile transplantului pulmonar și cord-pulmon sunt similare cu acelea ale transplantului cardiac. Majoritatea programelor de transplant pulmonar și cord-pulmon au limita superioară de vârstă în jur de 50-60 de ani, cu speranța de supraviețuire limitată la mai puțin de 12-18 luni, în prezența asocierii unor terapii medicamentoase corespunzătoare sau unor alternative chirurgicale. În cazul unor afecțiuni pulmonare, supraviețuirea în absența transplantului

a fost estimată folosind unii parametri siguri, ca de exemplu, la pacienții cu hipertensiune pulmonară primitivă, presiunea în atriul drept crescută, debitul cardiac diminuat și presiunea arterială pulmonară crescută, care au fost corelate cu diminuarea supraviețuirii. Rata mortalității la pacienții de pe lista de așteptare este considerabilă, în jur de 10-30%.

Pacienții ce suferă de afecțiune sistemică cu disfuncție severă renală sau hepatică, afecțiuni acute, malignități care nu pot fi tratate sau boli psihiatrice nu sunt propuși pentru transplant. Contraindicațiile relative includ cașexia sau obezitatea și un istoric recent de boală ulceroasă peptică activă. La pacienții ce necesită tratament corticosteroidian sistemic dozele sunt progresiv scăzute până la cel mai mic nivel tolerabil înainte de efectuarea transplantului. Fumătorii trebuie să se lase complet de fumat, cu câteva luni înainte de efectuarea transplantului. În cursul primilor ani de efectuare a transplantului cord-pulmon, intervențiile cardio-toracice anterioare și pleurodezis-ul au fost considerate contraindicații absolute ale transplantului cord-pulmon datorită sângerărilor de la nivelul aderențelor peretelui toracic și dificultății de conservare a vagului, a nervului laringian recurent și nervului frenic; prin îmbunătățirea procedeelor chirurgicale în cursul anilor, aceste cazuri sunt acum reconsiderate. Un mediu socio-economic stabil, încurajator, este extrem de important.

Toți receptorii potențiali cu fibroză chistică ar trebui evaluați otorinolaringologic înainte de a fi înscriși pe lista de așteptare. Majoritatea acestor pacienți necesită antrostomie maxilară endoscopică pentru acces sinusal și irigații periodice cu antibiotice pentru scăderea colonizării bacteriene a tractului respirator superior. Această măsură a scăzut incidența infecțiilor bacteriene severe post-transplant. Fumătorii trebuie supuși unui screening extensiv pentru a exclude afecțiunile induse de fumat, în special afecțiuni vasculare periferice și maligne. O citologie negativă a sputei, CT toracic, bronhoscopia, evaluarea otorinolaringologică, duplexul carotidian și sigmoidoscopia/colonoscopia flexibilă, sunt de obicei necesare anterior înscrierii pe listă a potențialului receptor.

Evaluarea și tratamentul pacienților înscriși pe lista de așteptare pentru transplant pulmonar sau cord-pulmon. Deoarece funcția cardiacă corespunzătoare este cel mai important determinant al toleranței transplantului de plămân unic sau bilateral, prima fază a evaluării preoperatorii include ecocardiografia cu studiu Doppler și cu contrast, angiografie cu radioizotopi și, eventual, monitorizare Holter și cateterism cardiac.

Pacienții ce urmează să fie supuși unui transplant cord-pulmon intră în faza a doua de testări și sunt clasificați și listați în funcție de starea clinică, timpul de așteptare, grupa sangvină ABO și dimensiunile cutiei toracice. Timpul mediu de așteptare variază de la un an la doi ani. Candidații înscriși pe lista de așteptare sunt evaluați clinic la fiecare 3-6 luni înainte de efectuarea transplantului pentru menținerea stării generale în condiții optime.

Unii pacienți înscriși pe lista de așteptare pentru transplant cord-pulmon prezintă diferite grade de insuficiență cardiacă. Toate măsurile standard terapeutice sunt aplicate în aceste cazuri, respectiv restricțiile alimentare, diureticele și vasodilatatoarele. Controlul volemiei la pacienții cu insuficiență cardiacă se face prin dietă cu restricție de sare și apă și tratament diuretic și cu vasodilatatoare. Reducerea postsarcinii prin administrare de vasodilatatoare, în special nitrați, hidralazină și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, îmbunătățește efectiv capacitatea funcțională și prelungește supraviețuirea pacienților ce suferă de insuficiență cardiacă severă.

În ciuda heterogenității clinice a pacienților cu hipertensiune pulmonară primitivă, terapia medicamentoasă convențională se adresează sechelelor leziunilor vasculare pulmonare asociate cu acest proces patologic. Administrarea suplimentară de oxigen este recomandată oricărui pacient cu hipoxemie arterială, definită ca saturație arterială a oxigenului (SaO_2) mai mică de 90% sau o PaO_2 mai mică de 60 mmHg în repaus, în cursul efortului sau somnului. Suplimentarea oxigenului se face în scopul eliminării stimulilor vasoconstricției pulmonare hipoxice și a eritropoezei secundare, diminuând sarcina inimii drepte și contribuția hipoxiei miocardice la aritmogeneza cardiacă. Utilizarea terapiei vasodilatatoare pulmonare se bazează pe ideea că vasoconstricția pulmonară reprezintă o componentă importantă a hipertensiunii pulmonare primitive (PPH). Reeves și colaboratorii au arătat că pacienții la care s-a realizat reducerea cu peste 30% a rezistenței vasculare pulmonare în cursul administrării unui vasodilatator prezintă o îmbunătățire susținută a stării clinice. Câțiva pacienți cu PPH severă înscriși pe lista de așteptare pentru transplant cord-pulmon sau pulmonar care nu au răspuns la terapia cu vasodilatatoare orale, au primit prostaciclină sau analogi de prostaciclină în perfuzie continuă, care au indus reducerea presiunii arteriale pulmonare și a rezistenței vasculare pulmonare. În ciuda răspunsului favorabil la prostacyclină s-a observat la majoritatea acestor pacienți apariția unei stări refractare la efectele medicamentului. Pacienții propuși pentru transplant pulmonar sau cord-pulmon după o îmbunătățire vizibilă în urma tratamentului cu prostaciclină, ar trebui atent monitorizați și reactivați precoce dacă se înregistrează deteriorarea stării lor clinice.

Afecțiunea pulmonară interstițială la pacienții înscriși pe lista pentru transplant, poate fi determinată de o varietate de procese inflamatorii difuze, de tipul sarcoidoză, asbestoză și boli vasculare de colagen. Creșterea rezistenței vasculare pulmonare ce conduce la insuficiența inimii drepte este consecința infiltratelor interstițiale inflamatorii care invadează și în final distrug arteriolele septale, reducând distensibilitatea vaselor pulmonare restante. Acest proces, cuplat cu obstrucția bronhiolelor periferice, are drept consecință hipoxemia arterială, cu agravarea hipertensiunii pulmonare. Corticosteroizii sunt folosiți în tratamentul acestei categorii de afecțiuni, dar efectele adverse ale steroizilor asupra vindecării traheale obligă la reduceri semnificative ale dozelor (prednison în doză mai mică de 0,1mg/kg corp/zi) anterior realizării transplantului cardio-pulmonar. Pacienții cu cardiomiopatie dilatativă, insuficiență cardiacă congestivă și hipertensiune pulmonară primitivă sunt predispuși la tromboză și embolie pulmonară și sistemică. Majoritatea centrelor de transplant folosesc de rutină la acești pacienți agenți anticoagulanți în scop profilactic (de exemplu, heparină sau warfarină), sau agenți antiplachetari.

Manifestările multisistemice ale fibrozei chistice, în special infecția bronhopulmonară cronică, malabsorbția și diabetul zaharat ridică o serie de probleme de tratament la potențialii receptori de transplant pulmonar și cardio-pulmonar. Fizioterapia toracică agresivă, antibioticele, suplimentarea nutriției enterale sau parenterale și controlul nivelului seric al glucozei sunt extrem de importante.

Selectarea și tratamentul donorului. Potențialul donor trebuie să fie în moarte cerebrală ireversibilă, de obicei consecință a hemoragiei cerebrale sau a traumatismelor pene-

trante și nepenetrante craniene. Datorită susceptibilității plămânilor la infecție și edem, în special în condiții de moarte cerebrală și traumatism, prelevările de bloc cardio-pulmonar sunt mult mai dificil de obținut decât alte organe. Mai puțin de 20% dintre donatorii de organe extratoracice posedă plămâni corespunzători pentru a fi donați.

Evaluarea donorului constă în anamneză și examen fizic, radiografie toracică, electrocardiogramă în 12 derivații, dozările gazelor din sângele arterial, ecocardiografie, screening serologic (pentru HIV, antigenul de suprafață al virusului hepatitei B [AgHBs], anticorpi antivirus hepatită C, herpes simplex virus, cytomegalovirus și Toxoplasma) și inspecție și palpare a cordului și a plămânilor după ce au fost prelevați. Evidențierea ecocardiografică a funcției cardiace normale și absența unui istoric cardiac semnificativ și a aterosclerozei coronariene severe, trebuie stabilite. Este de preferat ca vârsta donorului să fie sub 40 de ani, dar și donorii între 40-50 de ani pot fi luați în considerare, cu o evaluare clinică mai amănunțită, incluzând angiografia coronariană care să excludă o boală coronariană severă. Radiografia toracică a donorului trebuie să fie clară, iar PaO_2 ar trebui să depășească 100 mmHg la o FiO_2 de 30% sau 400 mmHg la o FiO_2 de 100%. Complianța plămânului poate fi estimată prin măsurarea presiunii inspiratorii maxime, care ar trebui să fie mai mică de 30 cm H_2O. Bronhoscopia ar trebui să ne asigure asupra absenței secrețiilor purulente sau a semnelor de aspirație. Donorii ar trebui să primească antibiotice cu spectru larg pentru profilaxia infecției anterior prelevării grefei.

Contraindicațiile absolute pentru donori includ boală coronariană sau structurală cardiacă severă, stop cardiac prelungit, infarct miocardic în antecedente, nivelul carboxihemoglobinei mai mare de 20%, saturația în oxigen a sângelui arterial mai mică de 100%, procese maligne active (uneori excluzând cancerele primare cerebral și cutanat), fumatul în antecedente (mai mult de un pachet pe zi în ultimul an), și serologie HIV pozitivă. Contraindicațiile relative includ traumatismele toracice, infecția, hipotensiunea severă prelungită (sub 60 mmHg mai mult de 6 ore), stenoza noncritică a arterei coronare, prezența AgHBs sau a anticorpilor antivirus hepatită C, resuscitări multiple, hipertrofie ventriculară stângă severă și necesitatea administrării prelungite de doze crescute de agenți inotropi (de exemplu, dopamină în doze de peste 15 μg/kg corp/min timp de 24 de ore). Cauzele metabolice sau fiziologice corectabile ale tulburărilor de ritm cardiac și ale anomaliilor electrocardiografice (herniere cerebrală, hipotermie, hipokaliemie) ar trebui să fie excluse.

Obiectivul principal în controlul donorului de plămâni sau cord-pulmon constă în menținerea stabilității hemodinamice și a funcției pulmonare. Pacienții ce suferă de leziuni acute cerebrale sunt deseori instabili din punct de vedere hemodinamic datorită șocului neurogenic, a pierderilor lichidiene excesive și bradicardiei. Plămânii donorului pot fi afectați de edem pulmonar neurogen, aspirație, infecție nozocomiale și contuzie. Monitorizarea continuă a presiunii arteriale și venoase centrale, reechilibrarea hidrică corespunzătoare, vasopresoarele și inotropele sunt de obicei necesare.

Controlul lichidian minuțios previne instabilitatea presiunii sangvine intraoperatorii și minimizează necesitatea administrării de inotrope și vasopresoare, care au rol de factori stresori miocardici. Fluidele intravasculare ar trebui administrate în scopul menținerii presiunii venoase centrale la valori de 5-8 mmHg, fiind atenți să nu administrăm lichide în cantități mult mai mari decât debitul urinar orar. Administrarea în bolus a soluțiilor cristaloide ar trebui evitată. Diabetul insipid este frecvent la donatori, necesitând administrarea intravenoasă de vasopresină (0,8-1U/h), pentru reducerea pierderilor excesive de urină.

Menținerea presiunii de perfuzie corespunzătoare se face prin administrarea de dopamină, care este agentul inotrop standard folosit, deși și alfa agoniștii (de exemplu fenilefrina) sunt deseori utilizați. Transfuziile sangvine ar trebui folosite cu grijă pentru menținerea concentrației hemoglobinei în jur de 10 g/dl în scopul asigurării eliberării adecvate a oxigenului la nivelul miocardului. Pe cât se poate, ar trebui folosit sânge CMV-negativ și fără leucocite. Hipotermia ar trebui evitată deoarece ea predispune la aritmii ventriculare și acidoză metabolică.

În caz de ventilație mecanică, nivelurile de peste 40% ale Fi_{O_2}, în special „provocările" cu oxigen 100%, ar trebui evitate, deoarece aceste niveluri ale oxigenului pot fi toxice pentru plămânul denervat. Parametrii ventilatori trebuie să includă presiuni pozitive la finele expirului (PEEP) între 3-5 cm H_2O pentru prevenirea atelectaziei.

Compatibilitatea donor-receptor. Compatibilitatea donor-receptor include compatibilitatea ABO și mărimea corporală. Compatibilitatea volumului pulmonar al donorului cu cel al receptorului se bazează pe diametrele vertical (de la apex la diafragm de-a lungul liniei medioclaviculare) și transvers (nivelul domului diafragmatic) măsurate pe radiografia toracică, precum și pe greutate corporală, înălțime și circumferința toracelui. Diferența de înălțime minimă donor-receptor pare a fi metoda cea mai reproductibilă de selectare a dimensiunilor corespunzătoare ale grefei pulmonare. Dimensiunile plămânilor donorului nu ar trebui să fie cu mai mult de 4 cm mai mari decât măsurătorile corespunzătoare efectuate la potențialul receptor, și preferabil ar fi să fie mai mici decât cele ale receptorului. Într-o serie de 82 de transplanturi cord-pulmon, Tamm și colegii au înregistrat volumele pulmonare ale receptorului după transplant și le-au comparat cu cele preoperatorii și cele prezise, pentru a evalua influența dimensiunilor plămânului de la donor și a bolii pulmonare subiacente a receptorului. Cercetătorii au arătat că la 1 an post-transplant capacitatea pulmonară totală (TLC) și volumul pulmonar dinamic au revenit la valorile prezise în funcție de sexul, vârsta și înălțimea pacientului. Ei au propus folosirea valorilor TLC respective prognozate ca cea mai simplă metodă de compatibilitate a mărimii plămânului donat cu receptorul.

Când s-a realizat perechea corespunzătoare donor-receptor, receptorul este testat pentru evaluarea anticorpilor preformați împotriva unui spectru de antigene de la donor. Un nivel al anticorpilor reactivi (PRA) mai mare de 50% pledează pentru o compatibilitate încrucișată specifică între donor și receptor. Relația dintre decesul legat de alografa cord-pulmon și apariția rejetului cronic și compatibilitatea HLA, a fost studiată la 40 de receptori de transplant cord-pulmon consecutiv. Acest studiu a evidențiat o creștere semnificativă a apariției bronșiolitei obstructive (OB) în cazul incompatibilității la nivelul locusului HLA-A. A existat o frecvență, severitate și mortalitate ușor crescută legată de OB la acești pacienți incompatibili. Incidența OB este corelată cu numărul sau severitatea și persistența episoadelor de rejet acut după transplant pulmonar și cord-pulmon, dar compatibilitatea HLA prospectivă, în prezent, nu este realizabilă în cadrul transplantului cord-pulmon.

Tehnici operatorii. ***Prelevarea grefei pulmonare și a blocului cord-pulmon de la donor.*** Intervențiile chirurgicale de

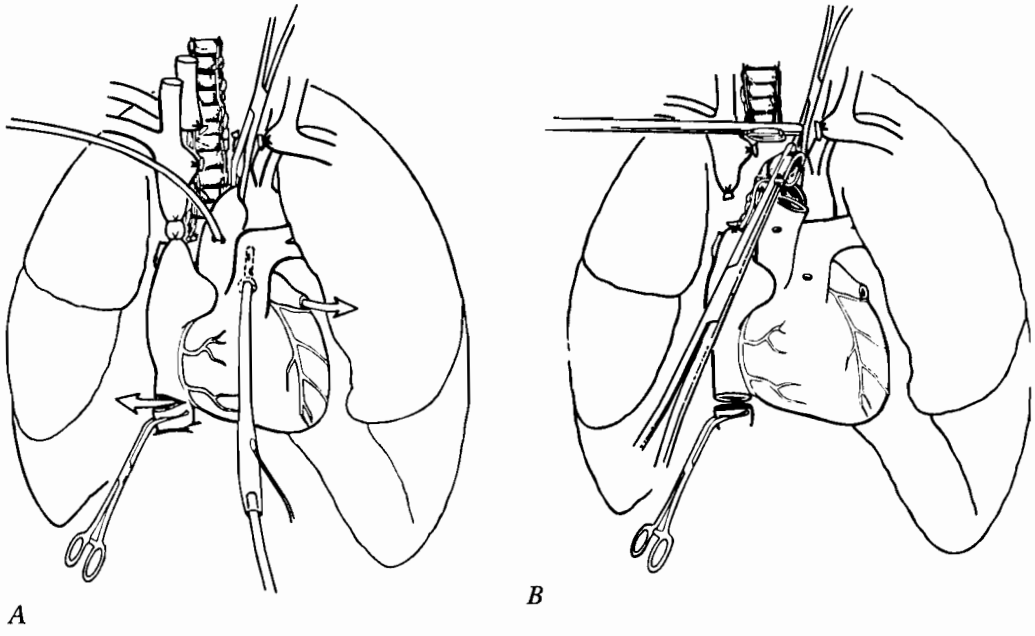


Fig. 10-31. Conservarea in situ a blocului cord-pulmon. *A.* Vena cavă inferioară este secționată și auriculul atrial stâng amputat pentru a decomprima porțiunile dreaptă și stângă ale inimii. Soluția cardioplegică rece este infuzată în aortă, iar soluția Euro-Collins rece este infuzată în artera pulmonară. Soluția salină răcită este răspândită pe suprafața inimii și a plămânilor. *B.* După infuzie cateterul este îndepărtat, iar aorta și traheea sunt secționate. Grefa este apoi rotită inferior spre stânga și disecția începe la nivelul mediastinului posterior drept. (După: *Smith JA, McCarthy PM și colaboratorii: The Stanford Manual of Cardiopulmonary Transplantation. Armonk, NY, Futura Publishing, 1996, cu permisiune.*)

prelevare a grefelor pulmonare uni sau bilaterale se realizează prin pătrunderea în cavitatea toracică prin sternotomie mediană. Grefele pulmonare sunt prelevate împreună cu inima (Fig.10-31). În primul rând, aorta și venele cave sunt înfășurate cu comprese în scopul pregătirii obstrucției influxului și a stopului cardiac. Pentru prelevarea fiecărui plămân, pleura este deschisă longitudinal și pericardul în întregime este excizat de la nivelul diafragmului la apexul pleural, extinzându-se posterior de nervul frenic spre hilul pulmonar. Ligamentul pulmonar inferior este incizat la nivelul venei pulmonare inferioare. Artera pulmonară dreaptă sau stângă sunt disecate de la bifurcația arterei pulmonare la hilul pulmonar. Soluția pulmonoplegică cel mai frecvent folosită este Euro-Collins la 2-4°C, și este rapid instilată în artera pulmonară principală, simultan cu infuzia de cardioplegice instilate în aorta ascendentă. Vârful atriului stâng este secționat cu evacuarea soluției pulmonoplegice. Soluția salină răcită este apoi plasată pe suprafața plămânilor și a cordului. Venele cave superioară și inferioară, aorta ascendentă și artera pulmonară comună sunt secționate, lăsând cordul atașat doar de venele pulmonare. Prelevarea unui singur plămân implică secționarea venelor pulmonare controlaterale și crearea unui bont atrial stâng în jurul celor două vene pulmonare restante. În cazul prelevării ambilor plămâni, toate cele patru vene pulmonare sunt lăsate intacte la nivelul bontului atrial. După îndepărtarea cordului, traheea este clampată sau suturată mecanic în porțiunea medie și apoi secționată.

În transplanturile combinate cord-pulmon, inima și plămânii sunt excizați în bloc printr-o sternotomie mediană, care se extinde la nivelul abdomenului. Ambele spații pleurale sunt deschise anterior, și pericardul este secționat, ocolind ambii nervi frenici pe pediculi. După canularea cordului, bypass-ul cardiopulmonar este instituit și ventilația este stopată pentru a facilita continuarea intervenției chirurgicale. După obstrucția influxului sangvin și stopul cardioplegic/pulmonoplegic, aorta ascendentă, artera pulmonară și venele cave sunt secționate. Artera și vena nenumită sunt ligaturate și secționate, facilitând expunerea traheei subiacente. Traheea este secționată la aproximativ 6-8 cm deasupra carinei. Blocul cardiopulmonar este secționat de la nivelul esofagului, ambele ligamente pulmonare fiind secționate inferior ca și ligamentele hilare posterioare. Organul sau organele respective sunt prelevate după clamparea traheei și introduse într-un recipient cu soluție salină răcită la 2-4°C, care, la rândul său, este transportat într-o ladă frigorifică specială.

Transplantul cord-pulmon. Transplantul cord-pulmon este practicat cu receptorul pe bypass cardio-pulmonar. După ce se pătrunde în torace printr-o sternotomie mediană, ambele spații pleurale sunt deschise anterior. Porțiunea anterioară a pericardului este excizată, conservând segmentele laterale pentru suportul cordului și protecția nervilor frenici (Fig. 10-32). Aorta ascendentă și ambele vene cave sunt canulate și se instituie bypass-ul hipotermic cardiopulmonar, scăzând temperatura pacientului la aproximativ 30°C.

Inima și plămânii nativi sunt îndepărtați din torace. Inima nativă este stopată funcțional și secționată la nivelul aortei ascendente, chiar deasupra valvei aortice, a arterei pulmonare principale și a ambelor atrii. După ce nervii frenici stâng și drept sunt disecați, ligamentele pulmonare sunt secționate inferior, iar artera și vena pulmonară sunt secționate la nivelul fiecărui hil. Bronhia stângă și dreaptă sunt suturate mecanic și secționate, astfel plămânii putând fi prelevați. O porțiune din artera pulmonară este păstrată intactă adiacent aortei lângă ligamentul arteriosus, pentru a conserva nervul laringian recurent.

Grefa cord-pulmon de la donor este apoi preparată prin irigare, aspirare și realizare de culturi din arborele traheobronșic și prin secționarea traheei cu păstrarea unui inel cartilaginos deasupra carinei. Grefa cord-pulmon este intro-

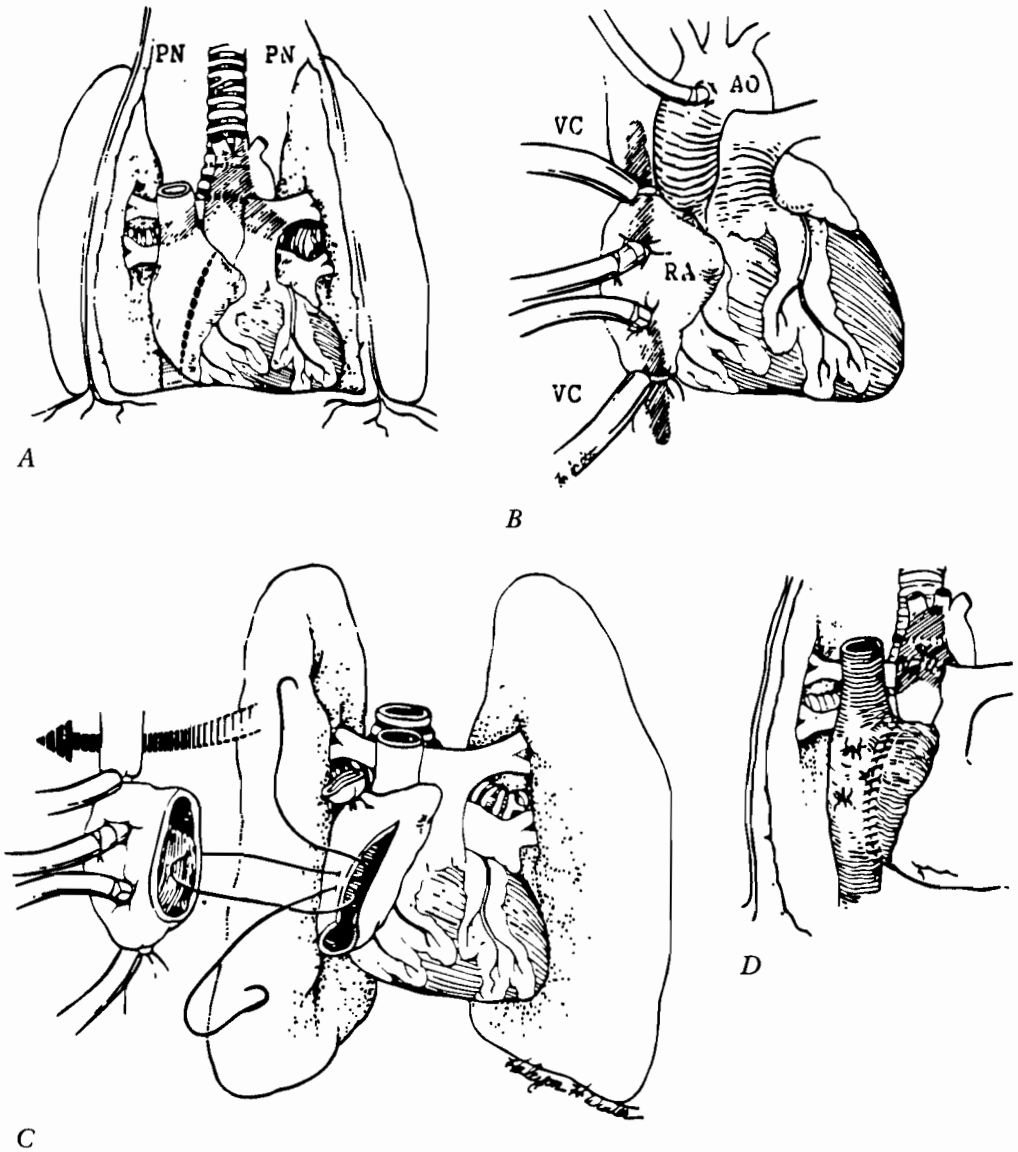


Fig. 10-32. Metoda simplificată de transplant cardio-pulmonar descrisă de Reitz și colaboratorii în 1981. *A.* Disecția blocului nativ cord-pulmon cu conservarea nervilor frenici la nivelul pediculilor și liniile de secționare de-a lungul atriului drept, a aortei și traheei. *B.* Configurația canulelor bypass-ului cardio-pulmonar al receptorului, cu canulele venoase plasate în atriul drept inferior și canula arterială în aorta ascendentă. *C.* Anastomoza influxului (atrial drept). Bontul atrial drept al grefei este realizat prin ligatura venei cave superioare și deschiderea atriului drept de la orificiul venei cave inferioare până la nivelul auriculului. De notat că plămânul drept este trecut prin spatele venei cave și a pediculului nervului frenic drept. *D.* Transplantul complet cu evidențierea anastomozelor atriului drept, a aortei și traheei. (După: *Reitz BA, Pennock JL, și colaboratorii: Simplified Operative Method for Heart and Lung Transplantation. Y Surg Res 31:1-5, 1981, cu permisiunea Academic Press.*)

dusă în torace, poziționând plămânul drept dedesubtul bontului atriului drept și a nervului frenic drept. După deschiderea traheei receptorului, chiar deasupra carinei, se practică anastomoza traheală cu o sutură cu fir continuu de polipropylen. Ulterior, bontul atriului drept al donorului este refăcut și anastomozat cu bontul atriului drept restant al receptorului. În acest moment, pacientul este reîncălzit până ce temperatura corpului ajunge la 37°C și se realizează anastomoza aortică, completând transplantul. După ce se evacuează aerul de la nivelul aortei ascendente și a arterei pulmonare, se înlătură pensele de clampare de la nivelul crosei aortice și compresele din jurul cavelor. Izoproterenolul, de obicei, este administrat în timpul reperfuziei grefei pentru a crește frecvența cardiacă și a scădea rezistența vasculară pulmonară. Ventilația este reluată, începând cu o FiO_2 de 50%. Bypass-ul cardio-pulmonar este desființat și se practică decanularea după restabilirea normotermiei și a funcției cardio-pulmonare satisfăcătoare. Sunt plasate dispozitive de stimulare temporară a atriului și ventriculului drept. Se plasează tuburile de dren pleurale stâng și drept și se închide toracele.

Transplantul unui singur plămân și transplantul bilateral. Metoda de transplant al unui singur plămân (Fig. 10-33) este realizată sub anestezia unilaterală pulmonară cu ajutorul unui dispozitiv de blocare bronșică sau o sondă endotraheală cu dublu lumen. Locul unde se fixează grefa pulmonară nu este ventilat în cursul implantării. Bypass-ul cardio-pulmonar de

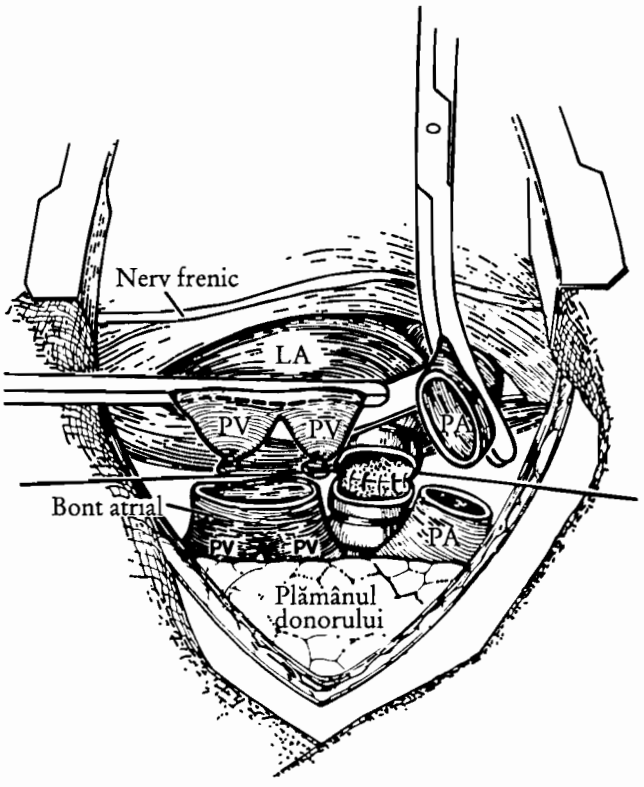


Fig. 10-33. Transplantul pulmonar unic. Artera pulmonară (PA), venele pulmonare (PV) și bronhiile au fost secționate. Anastomoza bronșică este realizată prima, urmată de anastomozele bontului atrial stâng (LA) și ale arterei pulmonare. (După: *Smith JA, McCarthy PM și colab.: The Stanford Manual of Cardiopulmonary Transplantation. Armonk, NY, Futura Publishing, 1996, cu permisiune.*)

obicei nu este necesar, dar este deseori indicat în cazurile de hipertensiune pulmonară semnificativă. O toracotomie posterolaterală este folosită pentru grefarea unui singur plămân. Transplanturile secvențiale bilaterale sunt realizate printr-o anterotoracosternotomie bilaterală sau incizie „în gheară".

Excizia plămânului afectat al receptorului începe cu obstrucția temporară a arterei pulmonare ipsilaterale. Dacă presiunea sangvină a pacientului, presiunea în artera pulmonară controlaterală și gazele din sângele arterial sunt relativ stabile în cursul acestei manevre, cazul poate fi tratat. Dacă apar tulburări semnificative ale unuia sau mai multor parametri din cei enumerați, va fi necesară realizarea unui bypass cardio-pulmonar. Venele pulmonare sunt izolate lateral de pericard și bronhia principală este mobilizată proximal de bronhia lobară superioară. După mobilizarea completă a hilului, dacă este necesar este realizat bypass-ul cardio-pulmonar; altminteri, artera pulmonară se clampează cât mai proximal cu putință și se secționează distal de prima ramură lobară superioară. Cele două vene pulmonare sunt ligaturate extrapericardic. Bronhia principală este apoi secționată chiar proximal de bronhia lobului superior, iar plămânul afectat al receptorului este îndepărtat din cavitatea toracică.

Implantul grefei pulmonare începe cu clamparea atriului stâng al receptorului pentru a izola capetele venoase pulmonare ligaturate. Bontul atrial stâng al receptorului este apoi croit și, după ce grefa este plasată intratoracic, este anastomozat cu bontul atrial al donorului. Anastomoza bronșică este de tip termino-terminal, realizată printr-o sutură cu fir continuu de polipropylen. Acoperirea cu epiploon a anastomozei bronșice nu este practicată de obicei. Anastomoza arterei pulmonare este de tip termino-terminal, lăsând sutura cu fir continuu fără nod pentru a permite irigarea și sângerarea. Pensele de clampare a atriului stâng se eliberează gradat, permițând sângerarea la nivelul liniei de sutură neînnodate a arterei pulmonare. După ce artera pulmonară clampată este irigată și spălată, firul de sutură de la nivelul anastomozei se înnoadă și pensa este îndepărtată, restabilind circulația prin grefa pulmonară, care este apoi ventilată. Transplantul pulmonar secvențial secundar este realizat în același fel. După realizarea tuturor anastomozelor și asigurarea hemostazei, pacientul este desprins de bypass, dacă acesta a fost necesar. Tuburile de toracostomie sunt plasate și toracele este închis. Toate anastomozele bronșice sunt verificate endoscopic înainte ca pacientul să părăsească blocul operator.

Operația de tip „domino". Operația de tip „domino" s-a dezvoltat ca urmare a numărului sever redus a organelor toracice disponibile transplantării. Această metodă implică folosirea cordului prelevat de la un pacient supus unui transplant cord-pulmon pentru o afecțiune pulmonară primară, la un alt pacient ce necesită transplant cardiac. Peste 50% dintre receptorii de transplant cord-pulmon posedă inimi cu funcție normală sau aproape normală a ventriculului stâng și unele grade de hipertrofie ventriculară dreaptă, consecință a presiunilor crescute din artera pulmonară. Folosirea inimilor prelevate de la pacienți cu hipertensiune pulmonară are un avantaj teoretic ce constă în aceea că ventriculul drept este deja adaptat la rezistențe vasculare pulmonare crescute, scăzând rata de apariție a insuficienței acute a inimii drepte la receptori cu hipertensiune pulmonară preexistentă. Starnes și Kells au raportat conservarea sau chiar îmbunătățirea funcției ventriculului drept la pacienții la care s-au practicat 7 transplanturi cardiace de tip „domino". Oaks și colaboratorii au descris experiența lor obținută în urma celor 32 de transplanturi cardiace de tip „domino". Nu a fost observată nici o diferență în ceea ce privește ratele de supraviețuire la 3 luni și un an ale receptorilor de transplant cardiac de tip „domino" și „nondomino". Yacoub și colaboratorii au raportat o rată de supraviețuire la un an a receptorilor de grefă cardiacă de tip „domino" provenită de la pacienți cu fibroză chistică ce au fost supuși unui transplant cord-pulmon, de 75%.

Cardiectomia de tip domino diferă foarte puțin de metoda standard descrisă de Lower și Shumway. În pregătirea receptorului de grefă cord-pulmon pentru bypass-ul cardio-pulmonar, canulele venoase sunt plasate la nivelul venei cave inferioare extrapericardic în vecinătatea diafragmului și în porțiunea superioară a venei cave superioare la cel puțin 4-5 cm deasupra nodului sino-atrial. Această modificare permite excizia înaltă a cordului la nivelul venei cave superioare cu conservarea nodulului sino-atrial pentru receptorul de grefă de tip domino.

Transplantul lobar de la donor în viață. În 1994 Starnes și colaboratorii au descris transplantul lobar bilateral cu lobi de la donorii în viață, înrudiți. Procedeul este cel mai frecvent realizat la receptori cu fibroză chistică în stadiu terminal. Ratele de supraviețuire precoce sunt echivalente cu cele din cursul transplantului pulmonar bilateral de la cadavre. Acest procedeu se dovedește a fi o alternativă pentru pacienții, care nu au o altă posibilitate de supraviețuire înainte de identificarea unui potențial donator de organe.

Tratamentul receptorilor. ***Perioada postoperatorie precoce.*** Ischemia și leziunile de reperfuzie ale plămânului transplantat au drept consecință creșterea permeabilității vasculare și tulburările mecanismelor clearance-ului mucociliar, conducând

Fig. 10-34. Bronșiolita obliterantă. Inflamația activă cu îngustare parțială a lumenului bronșiolei terminale prin țesut cicatricial submucos (colorație elastin-van Gieson, X 20).

la considerații speciale ale tratamentului postoperator. După intervenția chirurgicală pacientul rămâne intubat și este transportat imediat în secția de terapie intensivă. Monitorizarea receptorului include plasarea unui cateter în artera pulmonară, a unuia în circulația arterială periferică, a unui puls-oximetru și monitorizarea volumului de CO_2 end-tidal.

Controlul ventilator corespunzător este de importanță majoră în cursul acestei perioade în care trebuie evitate barotraumatismele și presiunile crescute în căile respiratorii, care ar putea compromite fluxul bronșic mucos. Volumele curente și rata fluxului scăzute pot fi necesare pentru a limita presiunile maxime de la nivelul căilor respiratorii la valori mai mici de 40 cm H_2O. Toaleta pulmonară prin aspirație endo-traheală este un mijloc eficace de reducere a obstrucției bronșice și a atelectaziei. După ce pacientul este complet treaz, este deconectat de la ventilator și detubat în condițiile în care gazele sangvine și mecanica ventilatorie sunt satisfăcătoare. Majoritatea pacienților sunt detubați în cursul primelor trei zile postoperator și deconectați de la sursa de oxigen suplimentară în primele 10 zile post-transplant. Mobilizarea precoce este încurajată.

Un infiltrat interstițial difuz este depistat în perioada precoce postoperatorie prin efectuarea radiografiei toracice. Acesta a fost denumit anterior „răspuns de reimplantare", fiind mult mai bine definit ca edem al grefei datorat conservării necorespunzătoare, a leziunii de reperfuzie sau a rejetului precoce. Se pare că gradul edemului este invers proporțional cu calitatea conservării. Administrarea judicioasă a fluidelor și a diureticelor de ansă este necesară pentru menținerea balanței hidrice și minimizarea edemului. Disfuncția precoce a grefei pulmonare manifestată prin schimburi gazoase la limita inferioară a normalului în absența evidențierii infecției sau a fenomenului de rejet, apare în mai puțin de 10% din cazurile de transplant. Examenul histologic evidențiind o distrugere alveolară difuză, sugerează că acest fenomen este o consecință a ischemiei sau a leziunilor de reperfuzie. Ar trebui luate în considerare cauzele tehnice ale insuficienței de grefă.

Imunosupresia. Protocoalele de imunosupresie aplicate receptorilor de transplant pulmonar și cord-pulmon sunt similare cu acelea folosite în cazul transplantului cardiac. Terapia triplă se începe imediat după intervenția chirurgicală și dozele sunt tatonate în funcție de protocoalele standard. Poate fi folosită și terapia de inducție cu anticorpi antilimfocitari.

Complicațiile postoperatorii. Morbiditatea și mortalitatea precoce după transplantul pulmonar și cord-pulmon sunt cel mai frecvent cauzate de infecție, insuficiența grefei și insuficiența cardiacă.

Majoritatea episoadelor de rejet acut la receptorii de grefă pulmonară apare în cursul primelor 3 luni după transplant. Rejetul demonstrat biopsic apare în 60-70% din cazuri în cursul primei luni post-transplant. În cursul perioadei precoce post-transplant, diagnosticul de rejet acut se bazează de obicei pe parametrii clinici. Semnele fenomenului de rejet includ febra, dispneea, tulburări ale schimburilor gazoase manifestate prin scăderea PaO_2, o diminuare a volumului expirator forțat într-o secundă (FEV_1, o măsură a fluxului în căile respiratorii) și dezvoltarea unui infiltrat interstițial identificat pe radiografiile toracice. Bronhoscopia cu fibră optică asociată cu biopsia transbronșică a parenchimului pulmonar și lavajul bronho-alveolar sunt folosite de rutină în diagnosticul rejetului acut sau pentru excluderea proceselor infecțioase. Fenomenul de rejet pulmonar acut se caracterizează din punct de vedere histologic prin infiltrate limfocitare perivasculare.

În cadrul transplantului cord-pulmon au fost comparate rezultatele biopsiilor de urmărire, simultane, endomiocardică și transbronșică. Fenomenele de rejet pulmonar și cardiac au prezentat asincronism în majoritatea cazurilor. Biopsia transbronșică are o sensibilitate de 89% în prezicerea rejetului cardiac, iar biopsia endomiocardică are o sensibilitate de 34% în prezicerea rejetului pulmonar.

Episoadele de rejet acut sunt tratate prin administrare intravenoasă în bolus a steroizilor, de durată scurtă. După terapia cu steroizi, ameliorarea este dramatică și rapidă și confirmă apariția fenomenului de rejet. Rejetul persistent este tratat cu anticorpi monoclonali de tip OKT3 sau ATG.

Fenomenul de rejet cronic a alogrefei pulmonare reprezintă limitarea cea mai importantă a beneficiilor pe termen lung ale transplantului pulmonar și cord-pulmon. Rejetul pulmonar cronic se prezintă cel mai frecvent sub forma unei bronșiolite obliterante, un corolar pulmonar al aterosclerozei grefei cardiace. Diagnosticată la 20-50% din supraviețuitorii pe termen lung cu transplant pulmonar, OB este caracterizată din punct de vedere histologic printr-un țesut cicatricial dens

Tabel 10-17

Formularea stadializării clinice a sindromului bronșiolitei obliterante

$0_{a\ sau\ b}$ – fără anomalie semnificativă: $FEV_1 \geq 80\%$ din valoarea normală.
$1_{a\ sau\ b}$ – sindrom de bronșiolită obliterantă formă ușoară: FEV_1 66-80% din valoarea normală.
$2_{a\ sau\ b}$ – sindrom de bronșiolită obliterantă formă moderată: FEV_1 51-65% din valoarea normală.
$3_{a\ sau\ b}$ – sindrom de bronșiolită obliterantă formă severă: $FEV_1 \leq 50\%$ din valoarea normală.
a = în absența oricărei evidențe patologice a bronșiolitei obliterante.
b= cu evidența patologică a bronșiolitei obliterante.

SURSĂ: Cooper JA, Billingham ME și alții: A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical stanging of chronic dysfunction in lung allografts. *J Heart Lung Transplant* 12: 713-716, 1993, cu permisiune, Mosby-Year Book, Inc.).

eozinofilic submucos, care parțial sau total obliterează lumenul căilor aeriene mici (Fig. 10-34). Din punct de vedere fiziologic, OB se manifestă ca o scădere a PaO_2 și FEV_1. Dovezile experimentale și clinice punctează lezarea epiteliului bronșic printr-o serie de mecanisme ce sunt cauză a OB, incluzând infecția, în special cu CMV, inhalarea de fum toxic, expunerea cronică la corpi străini, ce împiedică clearence-ul mucociliar și mecanismele imunologice. Formularea stadializării clinice a disfuncției cronice a grefei pulmonare bazată pe raportul dintre valoarea FEV_1 curent și valoarea FEV_1 cea mai bună înregistrată post-transplant, a fost propusă de Cooper și colaboratorii (Tabelul 10-17). Deseori nu există o corelație între manifestările histologice și fiziologice ale OB.

Nu există un tratament eficient pentru OB. Accentuarea imunosupresiei constituie terapia actuală. Funcția pulmonară poate fi stabilizată la majoritatea pacienților, fără a apare în mod frecvent o îmbunătățire semnificativă a acesteia. Frecvența recăderilor depășește 50%, insuficiența pulmonară progresivă sau infecția rezultată prin imunosupresia crescută sunt cele mai frecvente cauze de deces după doi ani post-transplant. Eforturile de prevenire a dezvoltării OB se concentrează asupra îmbunătățirii imunosupresiei, a tratamentului agresiv al episoadelor de rejet acut și a profilaxiei infecției.

Infecția. Infecțiile bacteriană, virală și fungică sunt cauzele principale ale morbidității și mortalității receptorilor de transplant pulmonar și cord-pulmon. Infecțiile bacteriene, în special cele cauzate de bacteriile gram-negative, predomină în cursul perioadei postoperatorii precoce, dar riscul pneumoniei bacteriene persistă de-a lungul întregii vieți a receptorului. Cele mai frecvente sunt infecțiile pulmonare bacteriene ce afectează alografa. Absența reflexului de tuse la plămânul denervat, mecanismele anormale ale clearance-ului mucociliar și deficiențele drenajului limfatic predispun plămânii grefați la infecție. În 75-97% din cazuri, culturile realizate din lavajulul bronșic obținut de la nivelul plămânilor donorului înainte de prelevarea organului, vor determina apariția a cel puțin un microorganism. Infecțiile invazive post-transplant sunt frecvent cauzate de microorganismele ce apar în culturile obținute de la donor. Infecțiile bacteriene dezvoltate la pacienții cu boală pulmonară septică, în special fibroză chistică, își au originea cel mai frecvent la nivelul căilor respiratorii și sinusurilor receptorului. Tratamentul constă în identificarea microorganismelor cauzatoare și instituirea antibioterapiei în funcție de sensibilitatea tulpinilor respective.

CMV este cel mai frecvent și cel mai semnificativ agent patogen viral din punct de vedere clinic. Infecțiile apar cel mai frecvent în perioada primelor 2 săptămâni până la 100 de zile după transplant. Infecțiile primare și reactivate cu CMV la receptorii de transplant pulmonar comportă un interval larg de forme clinice cu diferite grade de severitate. Infecția primară la receptorii seronegativi este mult mai severă decât reactivarea sau reinfecția la pacienții seropozitivi. Diagnosticul pneumoniei cu CMV, de obicei cea mai severă manifestare a infecției cu CMV, este efectuat printr-o cultură virală pozitivă sau citologie pozitivă obținute din lavajul bronho-alveolar sau respectiv, biopsie transbronșică. Ganciclovirul este tratamentul de elecție. Pneumonia cu herpes simplex, care are manifestări similare pneumoniei cu CMV, este tratată cu acyclovir.

Într-un studiu efectuat, aproximativ 90% din receptorii seronegativi care au primit grefă pulmonară de la donori seropozitivi au dezvoltat infecții cu CMV, comparativ cu un procent de 10% din cei care au primit grefe pulmonare de la donori seronegativi. Infecțiile cu CMV apar la majoritatea pacienților care sunt seropozitivi anterior efectuării transplantului pulmonar. Datorită lipsei de organe, majoritatea centrelor de transplant nu mai țin cont de barierele serologice impuse de CMV. Profilaxia infecției cu CMV include administrarea de ganciclovir, acyclovir și globulină imună polivalentă. Pacienții cu transplant pulmonar și cord-pulmon au riscul de dezvoltare a bolii limfoproliferative, în special în asociere cu infecția cu virus Epstein-Barr. Tratamentul constă în imunosupresie cu doze scăzute și administrare de acyclovir. Unele limfoame au fost tratate cu succes prin chimioterapie și radioterapie.

Infecțiile cu fungi, cele mai rare dar și cele mai mortale complicații infecțioase la pacienții cu transplant, au frecvență maximă de apariție între 10 zile și 2 luni post-transplant. Speciile de fungi care apar la acești pacienți includ *Candida albicans* și *Aspergillus*. Tratamentul constă în administrarea de fluconazol, itraconazol sau amfotericină B. Profilaxia cu administrarea de amfotericină B sub formă de inhalații a redus simțitor apariția infecțiilor fungice precoce post-transplant. Pneumonia cu Pneumocystis carinii a fost eficient prevenită la pacienții cu transplant pulmonar prin instituirea profilaxiei, cu administrarea orală de trimethoprim-sulfametoxazol sau în cazul pacienților alergici la sulfamide, pentamidina inhalatorie. Riscul cel mai înalt al infecției cu Pneumocystis apare în cursul primului an post-transplant; infecțiile apar tardiv post-transplant, implicând utilizarea continuă a profilaxiei pe durată nedefinită.

Îmbunătățirile procedeului chirurgical și a tratamentului post-transplant au avut drept consecință o incidență relativ scăzută de apariție a complicațiilor la nivelul căilor aeriene după transplantul pulmonar și cord-pulmon. Frecvența complicațiilor letale la nivelul căilor respiratorii și a stricturilor tardive a fost raportată la 3% și, respectiv, 10% din cazuri. Cele mai frecvente complicații ale căilor respiratorii sunt dehiscența parțială a anastomozei și strictura. Asemenea complicații, de obicei, sunt diagnosticate în cursul examinării bronhoscopice. Dehiscența la nivelul căilor respiratorii este tratată prin reintervenție și observare atentă cu tratament suportiv. Stricturile sunt tratate cu ablație laser sau dilatație cu bronhoscopul rigid sau dilatatoare cu balon

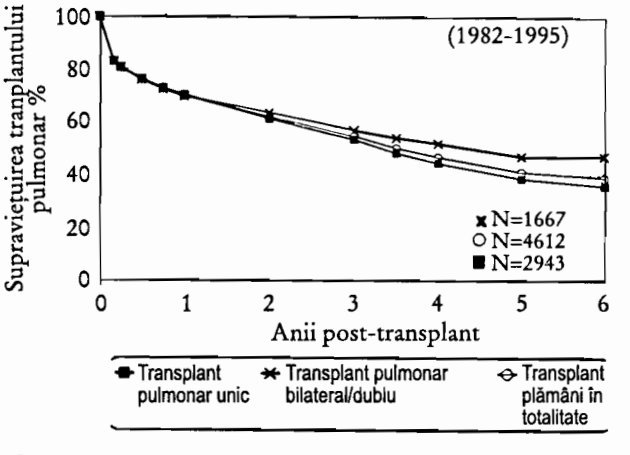


Fig. 10-35. Ratele de supraviețuire ale receptorilor de transplant pulmonar adulți (1982-1995). (După: *Hosenpud JD, Novick RJ și colab. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Thirteenth official report – 1996. J Heart Lung Transplant 15: 655-674, 1996, cu permisiunea Mosby-Year Book.*)

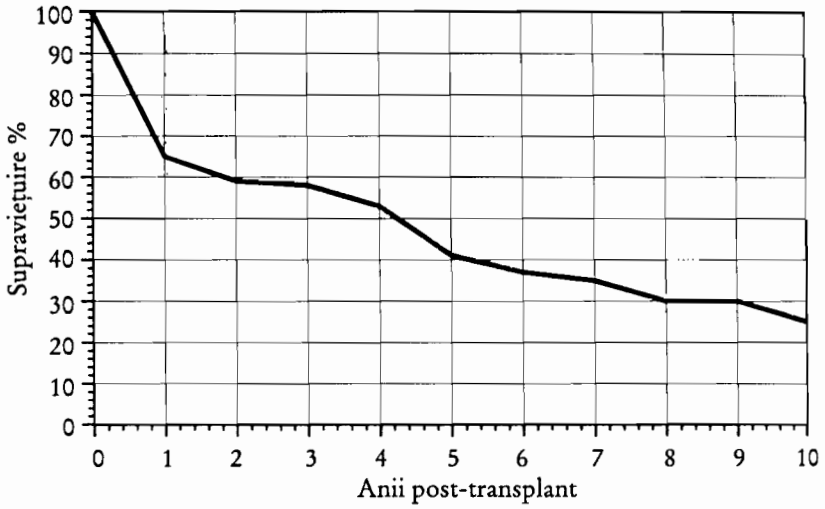


Fig. 10-36. Supraviețuirea actuală la receptorii de transplant cardio-pulmonar adulți la Stanford (1981-1994).

și bujie. Pe majoritatea stricturilor se aplică stent după dilatare. Pacienții cu fibroză chistică au un risc crescut de dezvoltare a complicațiilor la nivelul căilor respiratorii după efectuarea transplantului.

Un nou transplant la pacienții care au dezvoltat o bronșiolită obliterantă în stadiu terminal are rezultate slabe. Într-o serie de retransplanturi pulmonare realizate în centrele de transplant din America de Nord și Europa, ratele de supraviețuire la 1 an și, respectiv, 2 ani au fost de 41% și, respectiv, 33%. Cele mai frecvente cauze de deces după un nou transplant au fost infecția și OB.

Rezultate. În acord cu International Heart-Lung Registry, rata de supraviețuire la 6 ani în cazul transplanturilor de plămâni unic sau bilateral, realizate în întreaga lume în perioada 1982-1995, este de 40% (Fig. 10-35). La Stanford, ratele de supraviețuire la 1 an, 5 ani și 10 ani după transplanturi cord-pulmon la adulți, realizate în perioada 1981-1994, sunt de 68%, 43% și, respectiv, 23% (Fig.10-36). Majoritatea receptorilor sunt capabili să ducă un regim de viață activ în absența oxigenului suplimentar. Funcția pulmonară măsurată prin spirometrie și nivelul gazelor din sângele arterial sunt semnificativ îmbunătățite la pacienți după efectuarea transplantului, cu o normalizare a ventilației și a schimburilor gazoase după 1-2 ani. Îmbunătățirile acestor parametri sunt mai mari la pacienții la care s-a practicat transplant pulmonar bilateral versus cei cu transplant de pulmon unic, dar nu s-au observat diferențe semnificative ale parametrilor la efort.

Transplantul pulmonar și cord-pulmon la copil

Mai mult de 350 de copii au fost supuși unui transplant pulmonar unic, bilateral sau cord-pulmon, în întreaga lume, începând din 1982. Transplantul cord-pulmon este indicat la copii ce suferă de afecțiuni pulmonare vasculare sau parenchimatoase în stadii terminale, în special hipertensiune pulmonară (primitivă și asociată cu defecte cardiace congenitale) și fibroză chistică. Transplantul pulmonar unic sau bilateral a devenit o opțiune terapeutică la cei cu funcția ventriculului drept conservată.

Criteriile de selecție pentru receptorii copii sunt similare cu cele folosite în cazul transplanturilor pulmonare și cord-pulmon efectuate la adulți. Potențialii receptori au în general o speranță de viață mai mică de 1 an, funcție hepatică și renală normală, fără infecții sistemice active și au un mediu psihosocial stabil. Grupa sangvină și dimensiunea plămânului reprezintă criteriile principale folosite pentru stabilirea compatibilității donor-receptor. Compatibilitatea de mărime este dificil de realizat la copii datorită diferențelor mari de dimensiuni. Dezvoltarea recentă a transplantului lobar a permis grefarea lobilor pulmonari de la donori adulți în viață sau cadavre la copii. Experiențele inițiale de transplant lobar au fost încurajatoare. Tehnica chirurgicală pentru realizarea transplantului pulmonar și cord-pulmon la copil este în esență similară cu aceea utilizată în cazul transplanturilor toracice la adulți. Terapia triplă este suportul imunosupresiei postoperatorii. Unii folosesc terapia de inducție cu OKT3.

Incidența rejetului acut apărut la copiii cu transplanturi pulmonare și cord-pulmon nu diferă semnificativ de cea întâlnită la adulți. Supravegherea pentru prevenirea fenomenului de rejet la copii și adolescenți constă în biopsii transbronșice seriate cu lavaj și studii asupra funcției pulmonare. Bronhoscopia invazivă de rutină nu este practicată la nou născuți din motive tehnice, interes mai mare acordându-se semnelor clinice și radiologice de diagnostic al rejetului pulmonar. Diagnosticul rejetului pulmonar acut la copii se bazează pe o combinație de semne clinice, investigații de laborator și analize histologice. Pirexia, oboseala, dispneea prin desaturare în oxigen, prezența infiltratului interstițial sau perihilar pe radiografia toracică și scăderea FEV_1 sunt sugestive pentru fenomenul de rejet.

Supraviețuirea pe termen lung a copiilor cu transplanturi pulmonare și cord-pulmon este limitată prin infecție, bronșiolită obliterantă și o boală coronariană accelerată a grefei. În cazul transplanturilor pulmonar și cord-pulmon efectuate la copii, la Stanford în perioada 1986-1993, ratele de supraviețuire la 3 luni, 12 luni și 24 de luni au fost de 78%, 55% și, respectiv, 41%. Creșterea somatică la copiii cu transplant este îmbunătățită după efectuarea acestuia în ciuda efectelor distructive ale steroizilor și ciclosporinei asupra metabolismului osos. Aceasta are loc ca urmare a îmbunătățirii marcate a statusului cardio-pulmonar după transplant. De asemenea apare și o creștere corespunzătoare a organelor transplantate.

RINICHIUL

Anthony M. D'Alessandro și Mark H. Deierhoi

Tratamentul preoperator. Transplanturile renale sunt cele mai frecvente alografe de organe solide realizate, și transplantul a devenit tratamentul preferat al insuficienței renale cronice la mulți pacienți. Supraviețuirea grefei și a pacientului

s-au îmbunătățit, iar contraindicațiile relative și absolute ale transplantului s-au redus considerabil.

Evaluarea receptorului de transplant. Nu toți pacienții cu boală renală în stadiu terminal sunt candidați la transplant. O evaluare amănunțită este esențială pentru toți potențialii candidați pentru a ne asigura de starea generală a sănătății lor, a identifica orice condiție patologică asociată care ar putea crește riscul chirurgical și riscul imunosupresiei pe termen lung, și pentru a determina beneficiile care ar deriva din transplant. Evaluarea oferă oportunitatea de a informa potențialul candidat asupra riscurilor imunosupresiei și a importanței complianței la regimurile medicamentoase aplicate.

Pacienții la care se aplică evaluarea pentru efectuarea transplantului sunt cei cu boală în stadiu terminal, dar înaintea inițierii terapiei prin dializă. Momentul nu este critic, deoarece dializa pe termen lung este de obicei bine tolerată și transplantul nu este un procedeu imediat salvator de viață. Dacă pacientul cu boală în stadiu terminal necesită inițierea imediată a dializei, este mai bine să amânăm evaluarea pentru a evita invazia de informații și anxietatea subiacentă.

Evaluarea pretransplant poate fi realizată și ambulator, cu internări ocazionale pentru o serie de investigații diagnostice specifice, de tipul cateterismului cardiac. Evaluarea ar trebui să includă o anamneză și un examen fizic atent și complet, cu atenția direcționată spre antecedentele de boli renale, intervenții chirurgicale anterioare, și stările patologice asociate, de tipul afecțiunilor cardiace, afecțiuni vasculare periferice și diabet. Orice istoric de cancer sau infecție recentă ar trebui să fie cercetat. Investigațiile de laborator ar trebui să includă biochimia standard, hemoleucograma completă, analiza urinei, studii serologice asupra virusului hepatitei B și C, cytomegalovirusului și a HIV. Ar trebui efectuate la candidații adulți o radiografie toracică și o electrocardiogramă.

Dovada factorilor de risc ai intervenției chirurgicale ne îndeamnă la efectuarea mai multor investigații. Testele specifice ale stărilor asociate pot include investigații cardiace noninvazive, de tipul ecocardiografiei sau a testului la stres

în antecedente. Dacă potențialul pentru consum excesiv de substanțe este neclar, ar trebui efectuat „screening"-ul la droguri. Complianța la dializă ar trebui studiată și ea.

Pacienții ar trebui să înțeleagă necesitatea urmăririi pe termen lung a evoluției lor de către medici și administrarea de imunosupresive. Ei ar trebui să primească informații pe înțelesul lor, cu privire la riscurile și beneficiile efectuării transplantului și ar trebui instruiți cu privire la medicația imunosupresivă și efectele ei secundare.

În unele situații, poate fi necesară o intervenție chirurgicală pentru pregătirea transplantului. Colecistectomia ar trebui realizată la orice pacient cu afecțiune simptomatică a vezicii biliare și la orice diabetic cu litiază biliară dovedită. Unii pacienți sunt evaluați pentru diverticuloză și necesită o rezecție de colon electivă. Nefrectomia bilaterală poate fi necesară în condiții specifice, incluzând infecțiile recurente ale tractului urinar cu reflux, hipertensiune necontrolabilă și rinichi polichistic cu sângerări și infecții recurente. Există unii pacienți cu rinichi polichistici atât de mari încât umplu abdomenul și trebuie îndepărtați pentru a permite realizarea transplantului. Ocazional, pacienții cu anomalii ale tractului urinar necesită mărirea vezicii urinare sau crearea unui conduct ileal.

Indicații și contraindicații. Există numeroase contraindicații absolute și relative ale transplantului (Tabelul 10-18). Contraindicațiile absolute includ cancerele recent tratate, altele decât carcinoamele bazocelulare și cele cu celule scuamoase cutanate, infecția HIV, hepatita cu evidențierea biopsică a prezenței cirozei sau hepatitei cronice și afecțiuni cardiace ischemice severe neameliorate prin bypass chirurgical sau angioplastie. Pacienții cu boală vasculară periferică severă ce necesită bypass chirurgical nu pot fi candidați la transplant. Contraindicațiile relative includ obezitatea, istoric de noncomplianță la alte terapii medicamentoase, istoric de tuberculoză și o serie de afecțiuni renale severe, incluzând oxaloză și siclemie, care au o incidență crescută a recurenței.

Controlul dializei. Conduita pretransplant poate include

medicamentoase. Dializa peritoneală și hemodializa la domiciliu necesită implicarea semnificativă a pacientului, dar sunt mai compatibile cu un stil de viață mai activ. Ambele forme de dializă sunt compatibile cu transplantul. Alegerea căii de dializă nu se bazează de obicei pe acordul pacientului pentru transplant.

Hemodializa se realizează printr-o serie de catetere intravenoase, crearea de fistule native arteriovenoase sau plasarea unei proteze de tipul grefei de politetrafluoroetilen (PTFE), ce determină o fistulă arteriovenoasă. Un plan pe termen lung ar trebui realizat de comun acord cu pacientul, anterior de instituirea hemodializei. Este important de studiat dacă este necesară grefa, deoarece grefele au o durată de viață limitată. Când un pacient este diagnosticat cu insuficiență renală, este imperativ să fie instruit cu privire la conservarea vascularizației extremității, care poate fi necesară viitoarei intervenții chirurgicale de acces vascular. Vasele cele mai importante sunt vena cefalică la nivelul antebrațului și a membrului superior și venele spațiului antecubital.

Numeroase catetere sunt folosite pentru accesul temporar sau pe termen lung. Acestea sunt plasate la nivelul unei vene centrale mari, de preferat la nivelul venei jugulare interne, urmată de vena subclavie, femurală și sistemul venos cav inferior. Cateterele temporare pot fi necesare dacă pacientul prezintă o afecțiune în stadiu terminal și necesitatea dializei de urgență. Ele pot fi necesare și în cazul eșecului accesului pe termen lung, grefa sau fistula. În această situație, cateterele pot fi folosite pentru dializă până ce se maturează calea de acces pe termen lung. Canularea repetată sau plasarea pe termen lung a unui cateter în vena subclavie conduc în mod frecvent la stenoze, care pot împiedica utilizarea acelei extremități pentru dializa pe termen lung. Toate încercările ar trebui făcute pentru plasarea de catetere temporare la nivelul venelor jugulare interne. La potențialul receptor de transplant care este aproape în stadiul terminal de boală și are un donor în viață identificat, cateterul ar trebui plasat pentru utilizarea de scurtă durată până la realizarea transplantului. Folosirea pe termen lung a cateterelor poate fi necesară la pacienții cu boală vasculară periferică severă și calcificări. În unele cazuri, dializa prin catetere a fost menținută cu succes pe o perioadă de peste 12 luni.

Metodele alese de obicei pentru dializa pe termen lung includ fistula arterio-venoasă și plasarea de grefe PTFE. Dacă locul fistulei și vena respectivă sunt disponibile, crearea unei fistule este alegerea cea mai bună pentru realizarea unei dialize de lungă durată și corespunzătoare. Fistula clasică Brescia-Cimino este realizată prin anastomoza venei cefalice și arterei radiale de tip latero-lateral sau termino-lateral, la nivelul încheieturii mâinii. Dacă o venă cefalică mare este prezentă la nivelul membrului superior, este oportună crearea unei fistule brahio-cefalice în spațiul antecubital. Unii chirurgi folosesc vena bazilară transpoziționată în realizarea fistulei. Această fistulă este realizată prin disecția venei bazilare la nivelul membrului superior și poziționarea ei într-un tunel subcutanat cu anastomoza termino-laterală la artera brahială, chiar proximal de spațiul antecubital.

Grefele PTFE reprezintă în prezent conduita standard folosită la pacienții care nu prezintă o anatomie corespunzătoare pentru realizarea unei fistule. Acestea pot fi plasate la nivelul extremităților superioare și inferioare. Locul inițial, de obicei, este antebrațul brațului nedominant; o grefă poate fi confecționată de la artera radială la nivelul încheieturii mâinii, la o venă antecubitală, sau în formă de ansă de la artera brahială la spațiul antecubital. Grefele ulterioare sunt plasate la nivelul membrului superior, având configurație în linie dreaptă sau în formă de ansă, cu progresia ulterioară spre folosirea vaselor femurale, în condițiile în care au fost folosite toate locurile de la nivelul membrelor superioare.

Complicațiile pe termen scurt includ infecția și ischemia distală a membrului datorită fluxului preferențial prin fistulă. Acest lucru apare mult mai frecvent în prezența fistulelor sau a grefelor cu diametru mare plasate la nivelul membrului superior. Infecția necesită în general îndepărtarea grefei, ischemia distală a membrului fiind tratată prin revizuirea grefei și diminuarea diametrului ei. Hipertensiunea venoasă poate apare ca o consecință a plasării unei grefe distal de stenoza venei subclavie. Dezobstrucția segmentului respectiv poate fi realizată prin angioplastie și canularea venei. Hipertensiunile venoase severe netratabile necesită ligatura grefei.

Rezistența pe termen lung este semnificativ crescută pentru fistule față de grefe. Supraviețuirea medie a unei fistule este de 10 ani, în timp ce a unei grefe PTFE este de 18-24 de luni. Fistulele se distrug secundar unei stenoze proximale sau formării unui pseudoanevrism în urma canulării repetate la același nivel. Cea mai frecventă cauză de insuficiență a grefei PTFE este hiperplazia intimală a anastomozei venoase. Dezvoltarea unor pseudoanevrisme în urma canulării repetate, stenozele venoase proximal de anastomoză și infecțiile pot conduce la tromboza și chiar pierderea grefei. Hiperplazia intimală este cel mai bine tratată prin urmărirea pacienților cu măsurarea presiunilor de dializă, identificarea stenozelor cu ultrasonografia Doppler și revizuirea anastomozelor cu angioplastie „patch" sau grefe „sărite" (*jump grafts*). Radiologia intervențională a avut un oarecare succes în cursul tehnicilor de dilatare a stenozelor cu plasarea ocazională de stenturi. Tehnicile intervenționiste au fost dezvoltate pentru liza cheagurilor și efectuarea angiografiei, chiar și în condițiile unei grefe trombozate.

Dializa peritoneală este o altă opțiune importantă în tratamentul insuficienței renale. Un cateter este plasat intraperitoneal și un lichid de dializă de compoziție variabilă este instilat. Această tehnică folosește capacitățile de filtrare ale seroasei peritoneale și gradientele osmotice pentru a atrage produșii uremici în lichidul peritoneal. Pacienții trebuie să realizeze 6-8 schimburi pe zi pentru menținerea homeostazei. Dializa peritoneală are avantajul eliberării pacientului de orarul dializorului. În plus, este o terapie continuă și ușor portabilă. Cateterele sunt plasate ambulator și necesită 2-3 săptămâni de maturare înainte de instituirea terapiei. Complicațiile dializei peritoneale includ infecțiile cateterului și peritonita. Aceasta poate fi o problemă devastatoare, în special dacă infecția este micotică. Aceste infecții tind să cauzeze peritonită exudativă cu formarea de aderențe multiple. Pacienții supuși dializei peritoneale necesită o implicare semnificativă în propria lor îngrijire și o înțelegere a procedeului steril ce trebuie aplicat.

Testele de histocompatibilitate. Investigarea potențialului receptor de transplant începe cu identificarea grupei sangvine și a tipului HLA. Grupa sangvină este esențială deoarece celulele endoteliale renale exprimă antigenelor majore de grup sangvin, iar anticorpii preformați împotriva acestor antigene pot avea drept consecință apariția fenomenului de rejet hiperacut. În cazul prelevării grefei de la cadavre, este necesară compatibilitatea absolută de grup sangvin, deși donorii cu grup sangvin 0 sunt donori universali. Pentru donorii de grefe în viață, există o excepție ce constă în aceea că subtipul A2 pare a fi mai puțin antigenic. Cu plasmafereză

și pregătire preoperatorie a pacientului, un rinichi prelevat de la un donor cu grup sangvin A2 poate fi transplantat la un receptor non-A2.

Tipul HLA este cercetat de rutină, la toate cadavrele și donorii în viață. Procedeul standard este testul serologic al limfocitotoxicității, în care celulele potențialului receptor sunt testate împotriva unei baterii de seruri, majoritatea obținute de la femei multipare sau ca preparate de anticorpi monoclonali. Aceste seruri au fost selectate datorită reactivității împotriva antigenelor HLA specifice. Toți potențialii donori în viață sau cadavre sunt testați pentru HLA. Testele standard includ identificarea antigenelor HLA-A, B și C clasa I, și a antigenelor HLA-DR, DP și DQ clasa II. În multe centre, identificarea antigenelor clasei II a fost realizată prin tehnici moleculare. Cu tehnologia reacției în lanț a polimerazei și multiplele probe pentru identificarea secvențelor genetice ale ADN-ului antigenelor specifice, pot fi obținute tipurile HLA cu o acuratețe mai mare.

Tipul HLA poate fi de o importanță semnificativă la transplantul efectuat de la donori în viață, permițând identificarea celui mai bun donator, din multiplii potențiali. Deoarece toate antigenele HLA se găsesc împreună la nivelul complexului major de histocompatibilitate de pe cromozomul 6, nu este necesar să identificăm fiecare antigen în cazul donorilor în viață; identificarea tipurilor HLA-A, B și DR este suficientă. Identificarea tipurilor HLA la mai mulți membri din familie conduce la segregarea antigenelor și permite selecția celui mai bun donor. Deoarece antigenele se segregă împreună, acest set antigenic cunoscut a fi pe același cromozom este identificat ca un haplotip. Compatibilitatea HLA a donorilor în viață este definită prin haplotipuri. Transplantul între două organisme în viață, rude de ordinul I, ar putea avea o compatibilitate de zero-, unu- sau două haplotipuri. Transplanturile efectuate între părinți și copii vor avea întotdeauna compatibilitate de un haplotip, dar ea poate exista și între rude mult mai distanțate ca grad de rudenie.

Și în cazul donorilor cadavre, compatibilitatea are un rol important. Este posibilă tipizarea a cel puțin șase antigene dar, în condiții practice, identificarea pentru alocarea organului implică HLA-A, B și DR. Identificarea altor antigene crește complexitatea cercetărilor unei compatibilități bune în absența unui beneficiu semnificativ în ceea ce privește supraviețuirea grefei.

În transplantul cu donor în viață, compatibilitatea HLA este corelată cu supraviețuirea grefei pe termen scurt și lung. Receptorii grefelor renale prelevate de la donori în viață compatibili două haplotipuri, au o supraviețuire a grefei de aproape 100% cu o rată extrem de scăzută de apariție a fenomenului de rejet acut. Aceste tipuri de transplant ar trebui folosite cât mai mult posibil, dar rezultate excelente s-au obținut și în cazul donorilor în viață cu tulburări de compatibilitate. Dacă un donor sănătos este compatibil ca grup sangvin, el ar trebui luat în considerare chiar în prezența unei compatibilități reduse în rest. În cazul transplantului de la cadavre, compatibilitatea este folosită pentru a facilita alocarea organului. Există o corelație între gradul compatibilității HLA și asigurarea supraviețuirii pe termen lung a grefei, în special când nu se depistează tulburări ale compatibilității HLA între donor și receptor. În Statele Unite există un sistem național de selectare și alocare a organelor cu obligativitatea identificării a șase antigene compatibile. Îmbunătățirea supraviețuirii grefei poate fi întâlnită în condițiile unei compatibilități mai bune HLA cu donorii cadavre, iar cu îmbunătățirile aduse imunosupresiei, diferențele supraviețuirii au scăzut de la an la an. Supraviețuirea la 1 an a fost cu 5% mai mare în cazul compatibilității celor 6 antigene față de transplanturile de la cadavre complet incompatibile.

„Screening"-ul serologic este un alt test important al histocompatibilității în cadrul transplantului renal. Ca o consecință a evenimentelor sensibilizatoare, de tipul transfuziei sangvine, sarcinii și transplanturilor anterioare eșuate, pacienții pot sintetiza anticorpii anti-HLA. Riscul sensibilizării variază în funcție de tipul evenimentului sensibilizator. Femeile multipare care au pierdut o grefă au riscul cel mai crescut de sensibilizare. Consecințele sensibilizării sunt sinteza de anticorpi împotriva antigenelor HLA specifice. „Screening"-ul serologic este practicat prin testarea serului pacientului împotriva spectrului de limfocite selectate pentru a reprezenta antigenele HLA cunoscute. Activitatea este definită pe baza procentului de celule din spectrul respectiv față de care organismul sintetizează anticorpi detectabili. Sensibilizarea este desemnată prin nivelul anticorpilor reactivi (PRA) ai pacientului din spectru, care este o reflectare a procentului de celule din spectru împotriva cărora reacționează serurile. „Screening"-ul seric este un factor important în prezicerea donorului potrivit pentru un receptor dat. Un pacient al cărui nivel PRA este mai mare de 90% va avea o reactivitate împotriva a 90% din potențialii donori. Aceasta diminuează semnificativ posibilitatea găsirii unui donor corespunzător și prelungește durata de așteptare a pacientului. Aceasta este o informație importantă pentru receptorii de grefe de la cadavre cu privire la posibilitatea primirii unui transplant. O serie de cunoștințe cu privire la sensibilizare pot diminua posibilitatea pacienților de a fi admiși în categoria celor ce primesc un transplant care nu este necesar.

Cel mai important test de histocompatibilitate în cadrul transplantului renal este cel de compatibilitate încrucișată finală. Acesta este similar testului de compatibilitate încrucișată practicat pentru transfuziile sangvine. Celulele potențialului donor și serul de la un receptor sunt incubate împreună. Legarea anticorpilor este apoi detectată folosind o metodă citotoxică sau un alt procedeu, de tipul fluxcitometriei sau testul cu globulina antihemofilică (AHG). Ambele teste se bazează pe legarea unui anticorp secundar de anticorpii anti-HLA care deja sunt legați de celula țintă.

Compatibilitatea încrucișată este practicată chiar înainte de efectuarea transplantului. Folosirea acestei metode sensibile a eliminat rejetul hiperacut ca o problemă importantă în cadrul transplantului renal. Există o serie de factori care trebuie să fie recunoscuți. Autoanticorpii direcționați împotriva limfocitelor pot afecta interpretarea. Aceștia nu sunt în general relevanți, dar vor genera o compatibilitate încrucișată pozitivă. Celulele T și B sunt testate separat pentru a identifica antigenele de clasă I și II, deoarece antigenele clasa II se găsesc doar pe suprafața celulelor B. Compatibilitatea încrucișată celulară T pozitivă este responsabilă de anticorpii clasici anti-HLA clasa I, care se corelează cu fenomenul de rejet hiperacut. Importanța anticorpilor anti-celule B este incertă, dar există rapoarte izolate de apariție a fenomenului de rejet hiperacut când se identifică prezența de anticorpi specifici anti-clasa II, de tipul anticorpilor anti-DR. Compatibilitatea încrucișată celulară T pozitivă este considerată o contraindicație absolută a transplantului, și în unele situații și compatibilitatea încrucișată anti celule B pozitivă poate fi o contraindicație. Alături de grupa sangvină, compatibilitatea încrucișată finală constituie cel mai important test de histocompatibilitate și este obligatorie înainte de orice transplant renal.

Donorul de grefă renală. ***Evaluarea donorilor în viață.*** În acord cu statisticile recente ale United Network of Organ Sharing (UNOS), există peste 30.000 de pacienți ce așteaptă o grefă renală în Statele Unite. Lista donorilor de tip cadavru a rămas constantă în ultimii 5 ani, cu un număr de doar 4.000-5.000 de donori anual. Datorită reducerii numărului de donori de tip cadavru, donorii în viață, înrudiți sau nu cu receptorul, au un rol important în cadrul programelor de transplant renal. Deși donorii în viață furnizează aproximativ 25% din rinichii transplantați în Statele Unite, în unele programe procentul lor este de 50%.

Datorită diferențelor tot mai mari dintre numărul donorilor cadavru și numărul potențialilor receptori, definiția donorilor în viață s-a extins. Inițial, doar indivizii HLA identici sau compatibili un haplotip erau considerați donori de grefă renală, și erau descurajate transplanturile între indivizi cu grade îndepărtate de rudenie. Rezultatele recente în cazul donorilor înrudiți sau neînrudiți cu compatibilitate de haplotip-zero sunt similare cu cele din cazul donorilor cadavre cu compatibilitate de șase antigene și comparabile cu cele obținute de la donorii cu compatibilitate de haplotip-unu. Ceea ce este important la donorii în viață nu este doar compatibilitatea, ci și condiția excelentă a rinichilor acestora. Rinichii prelevați de la donori în viață determină mai puțină ischemie la cald și permit o conservare pe o perioadă mai lungă de timp comparativ cu rinichii prelevați de la cadavre. Donorii în viață, înrudiți cu receptorul pot fi bunicii, mătușile, unchii și verii. Donorii neînrudiți cu receptorul sunt prietenii, soțiile sau oricine altcineva cu o relație emoțională puternică față de receptor. Importanța acestei relații emoționale nu poate fi trecută cu vederea, deoarece descurajează procesul de donare de rinichi contra cost. Țările care permit și chiar încurajează donarea de rinichi contra cost au rezultate semnificativ inferioare.

Când pacienții cu afecțiune renală în stadiu terminal se prezintă pentru evaluare, este important a se discuta în detaliu avantajele și dezavantajele transplantului renal cu donori în viață, înrudiți, neînrudiți cu receptorul, sau cu donori cadavre. Avantajele transplantului cu organ de la donori în viață sunt reprezentate de funcționarea excelentă a grefei imediat după efectuarea transplantului și evitarea dializei post-transplant, rezultate mai bune pe termen scurt și lung, transplant preemptiv (evitarea suportului dialitic), evitarea timpului de așteptare pentru o grefă renală prelevată de la un cadavru și în cazul unui HLA identic, o reducere a terapiei imunosupresive. Riscurile donorului sunt relativ scăzute, dar există un risc de deces de 1/10.000 și un procent de 10% sau mai puțin al riscului morbidității. Nu s-a demonstrat existența morbidității pe termen lung pentru donorii în viață, dar există preocupări privind apariția hipertensiunii ușoare, a proteinuriei și traumatismelor potențiale la nivelul rinichiului rămas.

În cursul evaluării inițiale, un istoric familial amănunțit va elimina donorii evident necorespunzători. Prezența diabetului, hipertensiunii, proceselor maligne, afecțiunii cardiopulmonare severe, istoricul de afecțiuni renale și vârsta peste 65 de ani sunt motivele principale de interdicție a prelevării de grefă renală de la acești donori. Potențialii donori pot fi excluși în cursul fazei de evaluare ca urmare a unei proteinurii > 250 mg/24 h, un clearance al creatininei mai mic de 80 ml/min și anomalii urologice severe.

Donorul și receptorul nu ar trebui să se simtă presați să doneze și respectiv să accepte un rinichi. O evaluare bine condusă a potențialilor donori și receptori și o explicație aprofundată a transplantului vor alunga temerile.

Dacă sunt valabili mai mulți potențiali donori, determinarea inițială, de obicei, este realizată prin selectarea celui mai potrivit (de exemplu haplotipul-doi este preferat haplotipului-unu, care este preferat haplotipului-zero). Donorii înrudiți sunt preferați celor neînrudiți, iar cei mai în vârstă sunt preferați celor mai tineri, în condițiile în care haplotipul este identic.

O dată ce un potențial donor a fost investigat și evaluat, evaluarea chirurgicală este necesară. Pielografia intravenoasă și arteriografia au reprezentat parte integrantă a evaluării chirurgicale, dar noile tehnologii CT pot produce imagini ale sistemului colector, ureterelor și ale vezicii și pot vizualiza arterele renale și venele renale într-o manieră neinvazivă. Dacă la nivelul unui singur rinichi sunt depistate anomalii urologice minore, acesta ar putea constitui rinichiul ales spre a fi prelevat. Arterele renale multiple (de obicei mai puțin de trei) nu reprezintă o contraindicație pentru prelevarea organului, deoarece metodele ex vivo sunt capabile să controleze arterele renale multiple. Rinichiul cu numărul cel mai redus de artere renale este de obicei ales, iar rinichiul stâng este preferat, deoarece vena renală este mai lungă, făcând rinichiul mai ușor de transplantat. Tabelul 10-19 însumează metodele de evaluare ale donorului în viață.

Evaluarea donorului de tip „cadavru". A existat o creștere semnificativă a numărului de donori de grefă renală în viață, dar grefele de la cadavre reprezintă aproximativ 75% din totalul rinichilor transplantați. Oricum, donorii cadavre nu țin pasul cu numărul de receptori adăugați mereu pe lista de așteptare. Identificarea potențialilor donori cadavre de către personalul calificat, o abordare delicată de către persoane calificate în procurarea de organe si informarea sunt importante pentru menținerea și creșterea numărului organelor donate. Orice pacient care a fost declarat a fi în moarte cerebrală sau care va fi decuplat de la aparatul de susținere a

Tabelul 10-19

Evaluarea potențialilor donori în viață de rinichi

- Screening-ul donorului
  - Discuția cu pacientul asupra prelevării de organ de la cadavre, donori în viață înrudiți sau neînrudiți cu receptorul;
  - Screening-ul familiei pentru potențialii donori;
  - Trecerea în revistă a compatibilității ABO și a tipului tisular al potențialilor donori;
  - Alegerea celui mai potrivit donor, împreună cu pacientul și familia;
  - Discuții referitoare la evaluarea și prelevarea de grefă, purtate cu donorul.
- Evaluarea donorului
  - Istoric și examen fizic;
  - Investigații de laborator, incluzând hemoleucograma completă, biochimie, testele de coagulare, serologia HIV, spectrul virușilor hepatici (A,B și C), virus Epstein-Barr, varicelic și citomegalovirus;
  - Testul de toleranță la glucoză pentru familii diabetice;
  - Sumar de urină și uroculturi;
  - Dozarea creatininei și proteinelor din urina pe 24 de ore;
  - Radiografia toracică, electrocardiograma și testul de stres la pacienții selectați;
  - Angiografia și CT spiral;
  - Pielografia intravenoasă sau urograma CT.

funcțiilor vitale, de obicei ca o consecință a unei leziuni neurologice severe, ar putea fi considerat un potențial donor. Donorii necorespunzători pot fi excluși ulterior de către Organ Procurement Organization (OPO) pe baza cunoașterii contraindicațiilor absolute și relative (Tabelul 10-20).

Datorită numărului extrem de redus de organe, multe centre au folosit rinichi de la indivizi grupați în categoriile de contraindicații relative. Înainte ca listele de așteptare să fie atât de lungi, erau folosiți doar donorii ideali. Donorii ideali sunt pacienții tineri, normotensivi, în moarte cerebrală, fără alte afecțiuni asociate, cu timp de ischemie la cald minim.. Oricum, creșterea experienței a fost realizată cu donorii marginali. Donorii marginali, de obicei, sunt în vârstă și pot avea alte boli ce nu afectează rinichii, incluzând tumorile cerebrale cu grad scăzut. Ei pot avea disfuncție renală ușoară sau necroză tubulară acută și pot avea perioade lungi de ischemie la cald ca o consecință a stopului cardiac sau a hipotensiunii prelungite. A fost reînnoit interesul asupra donorilor fără activitate cardiacă (NHBD), donori ale căror organe sunt îndepărtate după stopul cardio-pulmonar. Moartea cerebrală nu poate fi declarată la acești pacienți, de obicei, datorită prezenței reflexelor de trunchi cerebral. Înainte de stabilirea criteriilor morții cerebrale la sfârșitul anilor '70, aceasta era unica metodă de prelevare de organe. Deoarece NHBD trebuie să prezinte stop cardio-pulmonar anterior prelevării de organe, există o perioadă lungă de ischemie la cald. Unele centre au raportat funcția similară a organului (rinichi, pancreas și ficat) prelevat de la NHBD cu cea a organelor prelevate de la donori cu funcție cardiacă prezentă (HBDS). Se estimează faptul că o creștere cu aproape 20% a numărului organelor transplantate este de așteptat, o dată cu extinderea folosirii grefelor de la NHBD.

Nefrectomia donorului. Intervenția chirurgicală la nivelul donorului este efectuată cu grijă prin practicarea unei incizii la nivelul flancului și abordare retroperitoneală. Ureterul este disecat cât mai distal posibil și superior până la nivelul venei renale. Vena renală, și apoi artera renală, sunt disecate. Importanța angiografiei renale sau a CT-ului spiral nu poate fi ignorată în identificarea arterelor și venelor renale multiple. Grija constă în a nu manipula rinichiul și artera renală excesiv, pentru a preveni vasospasmul și necroza tubulară acută rezultantă. Înaintea prelevării rinichiului, se administrează manitol și furosemid, și în cazurile selectate (de exemplu artere renale multiple și o disecție dificilă), se folosește heparină administrată sistemic, cu administrare de protamină ulterior. Artera și vena renală sunt clampate și rinichiul este prelevat și spălat cu soluție rece; orice manevră ex vivo necesară (de tipul reconstrucției arterei renale) este completată și rinichiul este transplantat.

Tabel 10-20

Contraindicațiile prelevării de rinichi de la cadavre

Absolute	*Relative*
Vârsta > 70 de ani	Vârsta > 60 de ani
Afecțiuni renale	Vârsta < 6 ani
Cancere	Hipertensiune ușoară
Hipertensiune cu evoluție lungă	Diabet incipient
Sepsis	Hepatită C pozitiv
Abuz de droguri intravenoase	Ischemie la rece prelungită
Seropozitivitate HIV	
$AgHB_S$-pozitiv	Necroză tubulară acută
Ischemie la cald prelungită	

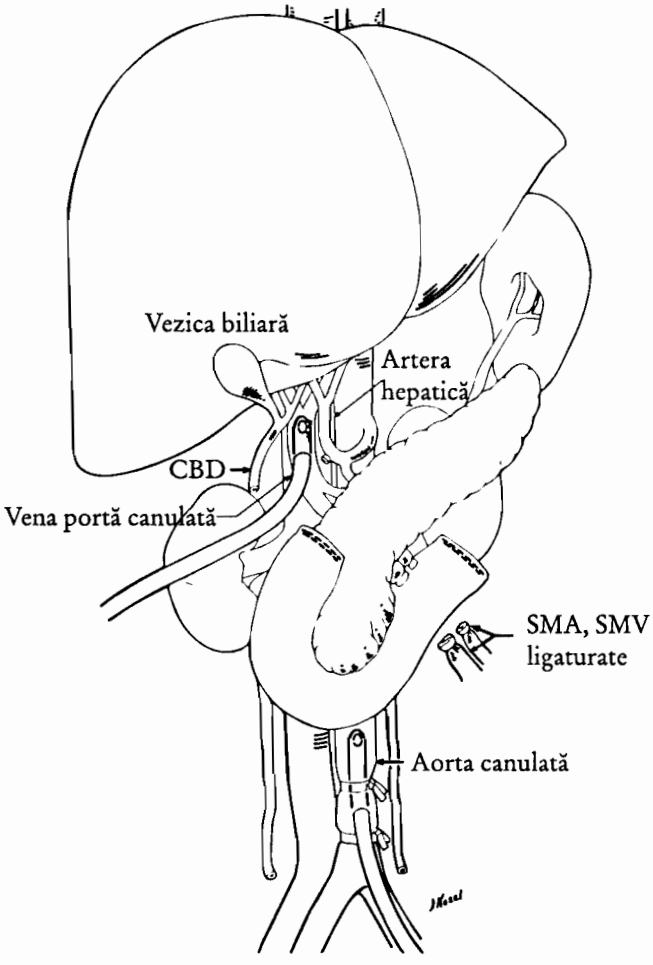


Fig. 10-37. Prelevare multiorganică de ficat, pancreas și rinichi. De notat canulele intraaortică și la nivelul venei porte pentru spălare „in vivo".

Cele mai frecvente complicații după prelevarea organului includ infecțiile tractului urinar, infecțiile plăgii și pneumotoraxul. Complicațiile mai severe sunt rare. Urmărirea pe termen-lung a donorilor în viață nu a demonstrat nici un efect advers care să pericliteze starea de sănătate.

În cazul prelevării de la cadavre, cu excepția donorilor în vârstă, de la care ficatul și pancreasul nu pot fi utilizate pentru transplant, prelevarea rinichilor este parte integrantă a prelevării multiorganice, care include inima, plămânii, ficatul, pancreasul și, cel mai recent, intestinul. Fig. 10-37 ilustrează prelevarea multiorganică intraabdominală de ficat, pancreas și rinichi.

În cursul prelevării multiorganice, rinichii sunt disecați minim pentru evitarea vasospasmului arterial. Donorilor, de obicei, li se administrează 10-20 mg de fentolamină, alfa adrenergic blocant, pentru a preveni vasospasmul renal și hepatic, și 10.000-20.000 de unități de heparină. Multor donori li se administrează manitol sau furosemid pentru a asigura o diureză corespunzătoare înainte de prelevarea rinichiului. Secvența obișnuită a prelevării organului după disecția organelor intratoracice și intraabdominale este inima și plămânii, apoi ficatul și pancreasul și, în bloc, rinichii.

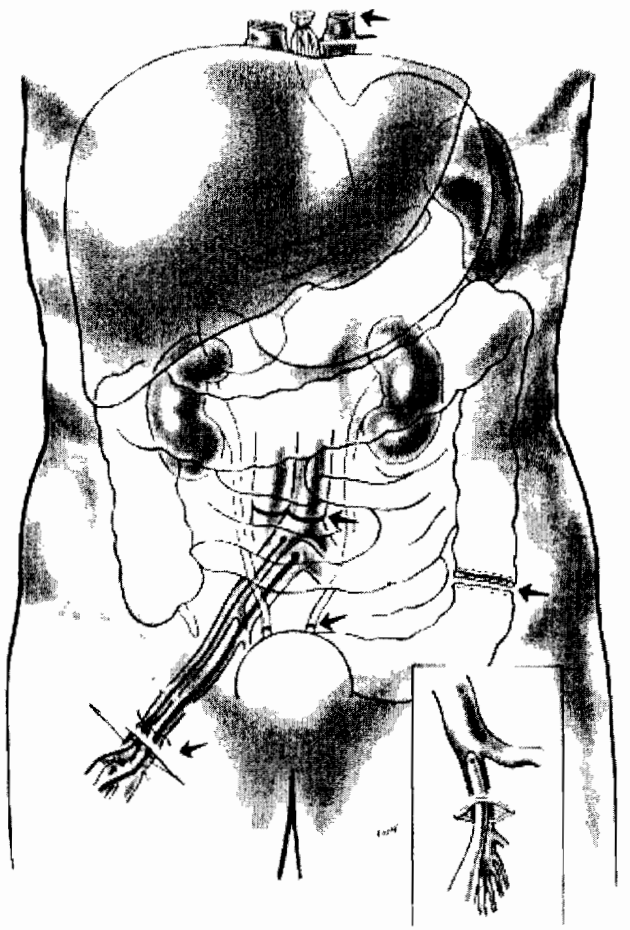


Fig. 10-38. Metoda de prelevare rapidă a organelor intraabdominale la donorii instabili sau fără activitate cardiacă (NHBDS). Săgețile indică pașii majori ce trebuie urmați pentru prelevarea în bloc a organelor intraabdominale (După: *D'Alessandro AM, Hoffmann RM, și colaboratorii. Successful extrarenal Transplantation from non-heart-beating donors. Transplantation 59: 977-982, 1995, cu permisiune*).

În cursul spălării in vivo și a așteptării prelevării organelor intraabdominale, este folosită o gheață sterilă topic pentru o răcire mult mai rapidă a organelor, în același timp favorizând minimizarea duratei de ischemie la cald.

Prelevarea rinichilor în absența prelevării altor organe intraabdominale poate fi practicată într-o manieră similară cu prelevarea multiorganică, cu plasarea unei canule în aortă și, ocazional, în vena cavă, pentru îndepărtarea efluxului venos. Alternativ, rinichii pot fi îndepărtați individual sau în bloc, în absența plasării canulei sau spălați in vivo după heparinizare sistemică. Spălarea ex vivo este realizată după prelevarea rinichilor.

La donorii în moarte cerebrală există o perioadă corespunzătoare pentru disecția completă a organelor intratoracice și intraabdominale. Oricum, la donorii care au suferit stop cardiac chiar înainte de prelevarea organului, sau la donorii fără activitate cardiacă, nu este timp suficient pentru disecția organului. În aceste situații tehnicile rapide de prelevare în bloc dezvoltate au minimizat ischemia la cald și timpul până la implantare, cu menținerea viabilității organelor transplantate (Fig. 10-38). Toate organele intraabdominale sunt prelevate în bloc după secționarea aortei proximale și a venei cave; aceasta este urmată de disecția retroperitoneală și apoi secționarea colonului sigmoid, a ureterelor distale și a porțiunii distale a aortei și venei cave. Acest procedeu este rapid, dar necesită o disecție extinsă ex vivo pentru separarea organelor în parte. Aceasta poate fi făcută în siguranță, deoarece organele au fost spălate cu soluție de conservare și au fost răcite la 4°C.

Conservarea organului. Succesul transplantului de organe este consecința numeroșilor factori, incluzând capacitatea de conservare a organului din momentul prelevării de la donor până este transplantat la receptor. Scopul conservării hipotermice a organului constă în menținerea viabilității pe termen suficient de lung, astfel încât transportul, testarea compatibilității și pregătirea receptorului să poată fi realizate. Durata conservării trebuie să fie suficient de scurtă, astfel încât nici un organ să nu fie afectat printr-o perioadă de conservarea excesivă.

Deși mecanismul leziunii în cursul conservării organului implică factori multipli care sunt complecși și nu sunt pe deplin înțeleși, câțiva s-au dovedit a fi importanți. Hipotermia este esențială pentru conservarea organului, în cursul ei funcțiile metabolice, precum pompa sodiu-potasiu, fiind încetinite. Aceasta permite apariția edemului celular indus de hipotermie, care este nociv pentru celulele conservate. Soluțiile de conservare trebuie să prevină acest edem și să crească semnificativ calitatea conservării. Dintre ceilalți factori importanți, patru au primit cea mai mare atenție ca și cauze probabile ale leziunii. Unul este pierderea capacității generatoare de energie rezultată prin afectarea mitocondriilor datorită pierderii precursorilor pentru regenerarea adenozintrifosfatului (ATP). Dacă organul nu poate restabili rapid balanța energetică aproape de normal, va rezulta o leziune ireversibilă cu distrugerea celulelor și țesuturilor. Rolul radicalilor liberi de oxigen în leziunea de reperfuzie a organului răcit a câștigat multă atenție. Unele studii au arătat că acești agenți citotoxici ar putea fi implicați în leziunea asociată conservării, dar supresia generării de radicali liberi de oxigen cu variați agenți farmacologici a fost aplicată cu succes limitat. Un alt mecanism al leziunii asociată conservării ar putea fi activarea enzimelor catabolice de tipul celor lizozomiale, fosfolipaze și proteaze. Activarea cascadei acidului arahidonic și a producției de substanțe citotoxice, de tipul tromboxanului și leucotrienelor, poate avea un rol în leziunea de reperfuzie a organelor conservate și transplantate.

Există două metode de bază ale conservării rinichiului: depozitarea la rece și perfuzia mecanică, dezvoltate la jumătatea anilor '60 de către Collins și, respectiv, Belzer. Până în 1987 majoritatea centrelor de transplant renal foloseau conservarea grefelor la rece cu soluție Collins, în timp ce doar un număr redus dintre acestea foloseau ridichi perfuzați mecanic cu dispozitivul de perfuzat al lui Belzer. În 1987, Belzer a descoperit la Universitatea Wisconsin (UW), soluția UW ce extinde durata de conservare a organelor extrarenale, de tipul ficatului și pancreasului. Soluția UW a înlocuit soluția Collins de conservare a rinichiului prin depozitare la rece, deoarece 85% din prelevările de organ sunt multiorganice și soluția UW este eficientă și în cadrul conservării renale (Tabelul 10-21).

Având în vedere simplicitatea și costul redus al metodei, majoritatea centrelor de transplant renal încă depozitează rinichi la rece. Perfuzarea mecanică a avut drept consecințe reducerea incidenței funcției întârziate a grefei și a cheltuielilor pentru suportul dialitic post-transplant. Nevoia de dializă după transplantul cu grefă renală conservată prin răcire, este de 25-30%, și doar de 5-10% la grefele conservate prin perfuzie mecanică, chiar și în condițiile prelungirii timpului

Tabel 10-21

Componentele și concentrațiile Soluției Collins, a soluției UW și a perfuzatului mecanic Belzer

Soluție Collins		*Soluție UW*		*Perfuzia Belzer*	
Na^+	10 mmol/l	K lactobionat	100 mmol/ l	Na gluconat	80 mmol/l
K^+	11,5 mmol/l	Rafinoză	30 mmol/ l	Manitol	30 mmol/l
Mg^{2+}	30 mmol/l	Hidroxietil amidon	50 gm/l	Hidroxietil amidon	25 mmol/l
Cl^-	15 mmol/l	KH_2PO_4	25 mmol/l	KH_2PO_4	25 mmol/l
HCO_3^-	10 mmol/l	Glutation	3 mmol/l	Glutation	3 mmol/l
SO_2^{2-}	60 mmol/l	Adenozină	5 mmol/l	Adenin	5 mmol/l
PO_4^{2-}	57,5 mmol/l	Allopurinol	1 mmol/l	Riboză	5 mmol/l
Glucoză	126 mmol/l	$MgSO_4$	5 mmol/l	Mg gluconat	5 mmol/l
		Penicilină	200.000 U/l	$CaCl_2$	5 mmol/l
		Insulină	400/l	Hepes (HEPA)	10 mmol/l
		Dexametazonă	16 mg/ l	Glucoză l	10 mmol/l
pH	7,0	pH	7,4	pH	7,4
mOsm /L	320	mOsm/L	320	mOsm/L	320

de conservare. Evidențele indică faptul că reluarea imediată a funcției este la fel de importantă ca și compatibilitatea, în ceea ce privește îmbunătățirea rezultatelor pe termen lung. Prin folosirea mai frecventă a rinichilor de la donori fără activitate cardiacă, care au un timp de ischemie la cald prelungit, perfuzia mecanică a determinat necesitatea dializei într-o proporție egală cu cazul grefelor renale conservate prin răcire, prelevate de la donorii posedând un cord funcțional.

Procedee chirurgicale. ***Pregătirea preoperatorie.*** Pacienții cu diabet în forme cronice, aceia cu istoric de afecțiuni cardiace și cei cu vârsta peste 50 de ani ar trebui supuși unui test de stres cardiac sau cateterismului cardiac. Testele de stres cu Thalium, Adenozină și Dobutamină pot fi folosite ca metode screening anterior efectuării cateterismului cardiac. La pacienții cu diabet în formă cronică cateterismul cardiac ar trebui să reprezinte modalitatea principală folosită pentru a elimina valorile fals-negative ale testelor de stres. Pacienții cu istoric de afecțiuni vasculare periferice sau cerebrovasculare ar trebui să fie investigați cu ultrasonografie Doppler carotidiană și înregistrări volum-puls (PVRS) la nivelul extremităților inferioare și supuși unui consult chirurgical vascular.

Pacienții cu hipertensiune slab controlată sau pielonefrită cronică și hidronefroză, vor necesita o nefrectomie nativă bilaterală, anterior practicării transplantului. Pacienții cu rinichi polichistic pot necesita o nefrectomie nativă bilaterală, dacă durerea, hematuria și infecțiile tractului urinar însoțesc afecțiunea.

Nefrectomia ridică o problemă specială la pacienții care nu sunt încă dializați și care nu au o grefă renală de la un donor în viață, disponibilă a fi transplantată la 10-14 zile după nefrectomie. Acești pacienți sunt din nou dependenți de dializă și trebuie să aștepte în medie 18-24 de luni un rinichi prelevat de la un cadavru.

La pacienții cu un istoric urologic pot fi necesare cistoscopia, cistouretrograma sau cistouretrograma micțională (VCUG) pentru a investiga vezica urinară și tractul urinar superior înainte de efectuarea transplantului. Pacienții cu mielomeningocel, cu o buclă ileală sau alt rezervor urinar ar trebui supuși unui studiu cu substanță de contrast pe buclă, deoarece ureterul transplantat va fi implantat în rezervorul urinar.

Istoricul de afecțiune gastrointestinală ar trebui elucidat și pacienții cu simptome de ulcer peptic activ ar trebui supuși unui examen endoscopic al căilor digestive superioare. Pacienții cu istoric de pancreatită vor necesita o ultrasonografie pancreatică sau examen CT și investigații pentru hiperparatiroidism. Pacienții cu colecistite litiazice simptomatice ar trebui supuși colecistectomiei laparoscopice anterior efectuării transplantului. Unele centre de transplant renal recomandă colecistectomia la pacienții diabetici asimptomatici cu colecistită litiazică, deoarece post-transplant colecistita este dificil de diagnosticat și poate fi asociată cu o rată crescută a complicațiilor.

Potențialii candidați la transplant cu istoric de diverticulită, în special pacienții cu boală polichistică renală, care au o incidență crescută a diverticulozei și diverticulitei, pot necesita o colectomie sigmoidiană pretransplant. Pacienții cu un istoric de polipi colonici ar trebui să efectueze colonoscopie anual pe parcursul duratei de așteptare a grefei renale. Pacienții cu hepatită acută sau afecțiune hepatică cronică și ciroză nu sunt candidați la transplantul renal, dar pacienții cu hepatită B cu AgHBe negativ și cei cu hepatită cronică persistentă cu virus C pot fi luați în considerare în vederea efectuării unui transplant.

Timpul de așteptare pentru grefe prelevate de la cadavre poate fi lung, deci este important să colaborăm cu nefrologii în scopul menținerii stării de sănătate a pacientului până la efectuarea transplantului. Programarea pentru transplant poate fi anulată datorită prezenței infecției acute. Infecția poate apare ca o consecință a infecției fistulelor sau a cateterelor pentru dializă, a infecțiilor tractului urinar, cariilor dentare, infecției sinusurilor și pneumoniei. Datorită efectelor puternice ale imunosupresiei, este imprudent a efectua transplantul în prezența infecției sau a stării septice active.

Anestezia. Tratamentul intraoperator al pacientului anefric se bazează pe cauza insuficienței renale și prezența sau absența afecțiunii cardiace. Pacienții în vârstă, cu hipertensiune severă, diabeticii sau cei cu bypass coronarian anterior sau angioplastie, vor necesita monitorizare suplimentară. Aceasta este realizată prin plasarea unui cateter Swan-Ganz și a unei linii arteriale. Hipertensiunea semnificativă ar trebui evitată și trebuie prevenite presiunile sangvine scăzute și subperfuzia rinichiului transplantat. Anestezicele cu eliminare renală sau relaxantele musculare, de tipul gallium triethiodide, sunt rareori utilizate și ar trebui evitată administrarea lor. Succinilcolina, relaxant muscular, poate fi utilizată dacă pacientul este normokalemic. Dacă este hiper-

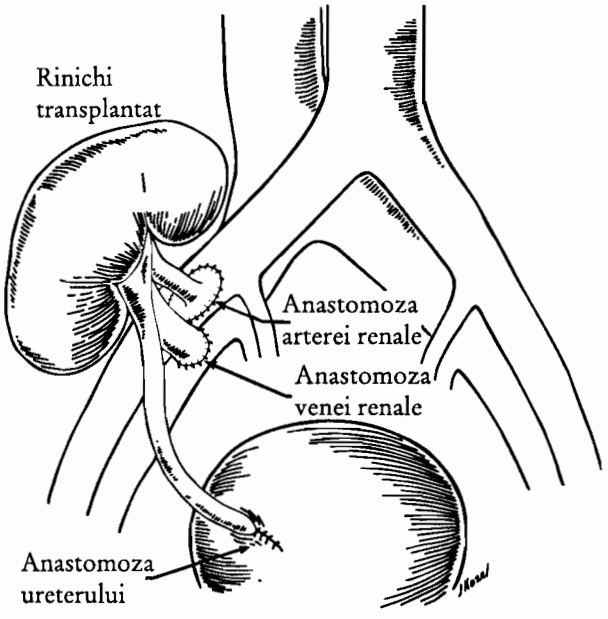


Fig. 10-39. Transplantul renal standard. Artera și vena renală ale donorului se anastomozează cu artera și vena iliacă externă ale receptorului. Ureterul de la donor se implantează în vezica urinară a receptorului folosind procedeul antireflux Liche. (După: Sollinger HW, D'Alessandro AM, Belzer FO: *Transplantation science and immunology*, în Polk HC, Gardner B, Stone HH (editori): *Basic Surgery*, a 5-a ed., St. Louis, Quality Medical Publishing, 1995, p. 304-322, cu permisiune.)

kalemic, administrarea succinilcolinei ar trebui evitată, deoarece exacerbează hiperkalemia și are drept consecință apariția stopului cardiac. Miorelaxantul atracurium este preferat. Majoritatea anestezicelor inhalatorii sunt acceptate pentru utilizare la pacientul anefric.

Fluidele intraoperatorii ar trebui administrate sub prezumția de funcție întârziată a grefei, chiar dacă dializa este rareori este necesară. Această metodă previne supraîncărcarea lichidiană și necesitatea efectuării de urgență, postoperator, a dializei. Dopamina, în doze renale (3-5 μg/kg corp/min) poate fi utilizată pentru creșterea perfuziei grefei renale. Pacienților, de obicei, li se administrează metilprednisolon, manitol și furosemid anterior îndepărtării penselor vasculare și reperfuziei rinichiului. Dacă este necesară administrarea de sânge intraoperator, ar trebui administrată masă eritrocitară săracă în leucocite pentru a preveni sensibilizarea receptorului.

Metoda chirurgicală. De obicei, este practicată o incizie curbilinie dreaptă, extinzându-se de la tuberculul pubian, la punctul situat medial de creasta iliacă, până la vârful coastei unsprezece. Este preferată incizia pe partea dreaptă deoarece artera și vena iliacă drepte au un traiect ușor mai superficial decât cele de pe stânga. Abordarea dreaptă permite efectuarea unei alte tehnici de disecție minimă a venei cave distale și arterei iliace comune. Această tehnică este mult mai rapidă decât disecția arterelor iliace comună, externă și internă și a venelor omonime. O dată ce s-a pătruns retroperitoneal, limfaticele supraiacente arterei iliace sunt ligaturate în încercarea de a preveni formarea limfocelului postoperator. Majoritatea centrelor de transplant preferă transplantul oricărui rinichi pe partea dreaptă, dar unii preferă transplantul rinichiului stâng pe partea dreaptă și a rinichiului drept pe partea stângă, permițând bazinetului renal să fie plasat anterior, în eventualitatea în care devine necesară în viitor refacerea ureterală. Alții preferă transplantul rinichiului drept pe partea dreaptă și a celui stâng pe partea stângă. În eventualitatea unui al doilea transplant, este folosită partea opusă. Dacă sunt necesare trei sau mai multe transplanturi, este folosit un abord transabdominal. La copiii mici care primesc un rinichi adult, este folosită abordarea transabdominală. Transplantul renal standard este descris în Fig.10-39.

Artera renală a donorului se poate anastomoza termino-lateral cu artera iliacă comună sau externă, sau termino-terminal cu artera hipogastrică prin sutură cu polipropilen 5-0 sau 6-0. Ocazional, la copii, artera renală a donorului este implantată la nivelul aortei distale. Când rinichiul este prelevat de la cadavru, un fragment din aortă cu artera renală atașată (*Carrel patch*) este implantat la nivelul arterei iliace. Arterele renale multiple sunt manevrate printr-o varietate de procedee ex vivo, incluzând plasarea tuturor arterelor pe un singur „patch Carrel", cu anastomoză latero-laterală sau termino-laterală a arterelor, folosind grefe de arteră iliacă de la donor și implantând fiecare arteră separat la nivelul arterei iliace a receptorului.

Vena renală este suturată cu polipropylen 5-0 sau 6-0 la vena iliacă comună sau externă sau la nivelul venei cave în porțiunea ei distală. Prezența venelor renale multiple are un tratament diferit decât cel arterial. Venele renale mici pot fi ligaturate datorită conexiunilor venoase intrarenale, dar dacă două vene renale de aceleași dimensiuni sunt prezente, unii preferă să le sutureze împreună în scopul prevenirii hipertensiunii venoase.

Anastomoza ureterală este practicată cel mai frecvent la nivelul vezicii urinare a receptorului. Câteva centre practică de rutină uretero-ureteroanastomoza nativ-donor sau uretero-pieloanastomoza nativ-donor. Ureterul poate fi anastomozat la nivelul unei anse ileale sau colonice. Două procedee antireflux sunt frecvent utilizate pentru realizarea anastomozelor ureterale. Procedeul extravezical Liche este preferat celui intravezical Leadbetter-Politano, datorită simplității lui. În procedeul Liche, este realizat un tunel antireflux submucos dinspre exterior, în timp ce procedeul Leadbetter-Politano constă într-o abordare intravezicală. De obicei se folosesc suturi în dublu strat (mucos și muscular) cu materiale absorbabile 4-0 sau 5-0, de tipul catgutului cromat sau polidioxanonă, în ambele procedee. Un stent dublu în J de 6 mm până la 17 cm poate fi utilizat și suturat la vârful unui cateter Foley. Cateterul Foley, de obicei, este îndepărtat la 1-3 zile după neoureterocistostomia Liche și 5-7 zile după cea efectuată prin procedeu Leadbetter-Politano.

Îngrijiri postoperatorii. ***Îngrijiri imediate.*** Tratamentul postoperator precoce al receptorului de transplant renal nu diferă semnificativ de tratamentul pacientului chirurgical fără transplant. Semnele vitale sunt monitorizate frecvent împreună cu debitul orar urinar. Presiunea venoasă centrală este monitorizată printr-un cateter central, de obicei plasat în momentul realizării transplantului. Datorită diurezei obligatorii care apare în condițiile unei bune funcționări a grefei renale, debitul urinar este înlocuit cu soluție salină 0,45% cu glucoză 5% fără potasiu. O regulă de bază constă în înlocuirea debitului urinar plus 30 ml/oră (pierderi nesesizabile), fără a depăși 200 ml/oră. Limitarea înlocuirii pierderilor de urină ajută la prevenirea administrării de lichide în exces. O dată terminată diureza obligatorie precoce, controlul lichidian este similar cu al celorlalți pacienți chirurgicali. Deoarece apare funcționarea întârziată a grefei în aproximativ 25%

din grefele prelevate de la cadavre, înlocuirea lichidiană în funcție de debitul urinar ajută la prevenirea supraîncărcării lichidiene și necesității hemodializei urgente.

Majoritatea pacienților cu transplant renal pot fi îngrijiți corespunzător în salon, dar pacienții în vârstă, cei cu istoric de afecțiuni cardiace, cei cu catetere Swan-Ganz sau catetere arteriale plasate intraoperator, necesită o staționare de scurtă durată în secții de terapie intensivă. Pacienții diabetici necesită monitorizarea cu atenție a nivelului de glucoză sangvină, putându-se administra insulină în bolusuri repetate sau în perfuzie. Pacienții necesită monitorizarea strictă a presiunii sangvine, deoarece hipertensiunea arterială moderată este frecventă în perioada postoperatorie. Acestea rezultă în urma hipertensiunii preexistente induse de afecțiunea renală de lungă durată, durerea postoperatorie, administrarea de fluide și medicamente cunoscute a cauza creșteri ale tensiunii, de tipul prednisonului, ciclosporinei și tacrolimusului (FK 506). Hipertensiunea poate fi tratată prin administrare de nifedipin sublingual, labetalol, esmolol, enalapril intravenos sau, în forme severe, a nitroprusiatului.

Majoritatea grefelor prelevate de la cadavre și aproape toate cele prelevate de la donori în viață, înrudiți sau nu cu receptorul, vor funcționa imediat, întârzierea intrării în funcție a grefei având drept consecință anuria sau oliguria. Prezența anuriei sau a oliguriei la rinichiul prelevat de la un donor viu trebuie să alarmeze chirurgul, fiind o problemă serioasă, deoarece ne așteptăm ca acești rinichi să intre în funcție imediat. Dacă pacientul este la primul transplant de grefă renală, fără niveluri crescute ale anticorpilor circulanți, ar trebui indicată o explorare de urgență a cazului. Apariția anuriei sau oliguriei trebuie evaluată prin cunoașterea debitului urinar al pacientului înainte de efectuarea transplantului. Un debit urinar normal poate fi necorespunzător după efectuarea transplantului, dacă pacientul a avut un volum urinar crescut înainte de realizarea intervenției. Primul pas în evaluarea debitului urinar scăzut constă în asigurarea că sonda Foley nu este obstruată prin cheaguri sangvine. Cateterul poate fi irigat îndepărtând cheagurile sau înlocuit cu unul mai mare sau cu unul cu capacitate de irigație. Statusul volemic al pacientului este evaluat prin măsurarea presiunii venoase centrale (PVC) sau a presiunii de blocare a capilarelor pulmonare. Dacă PVC este mai mică de 12 mmHg, ar trebui administrată soluție salină izotonă, în bolus 500 ml și repetată dacă este necesar până ce PVC crește. Dacă aceasta nu crește debitul urinar sau dacă PVC inițială este mai mică de 12 mmHg, se administrează intravenos furosemid (până la 200 mg). Dacă debitul urinar crește, atunci repleția este reluată. Dacă debitul urinar nu crește, în special în rinichiul care se aștepta a funcționa bine, este indicată o ultrasonografie Doppler pentru evaluarea fluxului sangvin. Dacă fluxul sangvin este corespunzător, obstrucția sau pierderile de urină, de obicei la nivelul joncțiunii ureterovezicale, ar trebui evaluate ultrasonografic sau scintigrafic.

Dacă evaluarea nu este eficientă, atunci diagnosticul este de întârziere a funcției grefei, care poate necesita hemodializă, în special în prezența hiperkaliemiei și a supraîncărcării volumice. Dializa peritoneală poate fi folosită, dar, de obicei, este evitată în perioada imediat postoperatorie, datorită posibilității infecției și dezunirii peritoneului în jurul noului rinichi transplantat.

Complicațiile tehnice. Îmbunătățirile tehnicilor chirurgicale și ale tratamentului pre și postoperator au scăzut semnificativ numărul complicațiilor tehnice. Complicațiile tehnice precoce includ tromboza grefei, pierderile de urină, sângerarea și infecțiile plăgii; complicațiile tardive includ limfocelul, stricturile ureterale și stenoza arterei renale.

Tromboza grefei provine de la tromboza arterială sau venoasă, și în perioada postoperatorie precoce este de cauză tehnică. În ciuda diagnosticului și a intervenției chirurgicale rapide, există o speranță redusă de salvare a rinichiului. Diagnosticul este stabilit pe baza întreruperii bruște a debitului urinar (care poate fi dificil de diagnosticat la un pacient cu debit urinar normal anterior efectuării transplantului) și prin ultrasonografie Doppler. Tromboza grefei ce apare la mai bine de două săptămâni după intervenția chirurgicală este rezultatul fenomenului de rejet acut sever.

Sângerarea postoperatorie precoce este neobișnuită, dar poate apare ca rezultat al vaselor mici spastice în timpul operației. Pacienții uremici prezintă disfuncții trombocitare care pot contribui la apariția hemoragiei. Pacienții ar trebui să fie bine dializați înaintea practicării transplantului. În cursul intervenției chirurgicale, dacă câmpul operator nu este uscat, poate fi administrat desmopresin acetat (DDAVP) care ajută funcția trombocitară. Pacienții cu sângerare semnificativă, manifestată prin hipotensiune, sensibilitate severă a grefei și tumefiere, chiar în prezența unui nivel normal al hematocritului, trebuie supuși imediat reexplorării chirurgicale. Sângerarea mai puțin semnificativă poate fi asociată cu un număr redus de simptome. Diagnosticul poate fi realizat ultrasonografic, dar cheagurile sangvine pot avea ecogenitate similară cu a țesuturilor de vecinătate, făcând diagnosticul mult mai dificil. Examenul CT va identifica hematomul și este indicat în cazul unui indice mare de suspiciune. Sângerarea tardivă poate apare datorită unui anevrism micotic, care este rar sau datorită unei rupturi renale în cursul fenomenului de rejet acut sever, o situație destul de rară.

Pierderile urinare apar cel mai frecvent la nivelul joncțiunii uretero-vezicale, dar pot apare oriunde de-a lungul ureterului sau la nivelul bazinetului renal. Insuficiența procedeelor tehnice rezultă dintr-o anastomoză ureterală care este prea laxă sau prea strânsă, sau când tranșa de închidere a vezicii urinare nu este etanșă. Pierderile urinare apar și datorită deficienței ureterale distale indusă de un aport vascular necorespunzător. Această complicație poate fi prevenită asigurându-ne că lungimea ureterului nu este prea mare și conservând toate arterele renale ale polului inferior. Diagnosticul poate fi realizat prin scăderea debitului urinar, durere abdominală inferioară, edem scrotal sau labial și creșterea nivelului seric al creatininei. Ultrasonografia poate indica prezența unei colecții lichidiene al cărei conținut trebuie aspirat și analizat pentru a determina nivelul creatininei. O radiografie renală demonstrează extravazarea radioizotopilor dincolo de marginile sistemului colector și a vezicii urinare. Explorarea și refacerea precoce sunt necesare în condițiile pierderilor urinare. Defectele uretero-vezicale pot fi reparate prin reimplantarea ureterului transplantat, iar cele vezicale prin sutură primară. Un deficit distal al ureterului transplantat necesită o ureterostomie sau o ureteropielostomie de la ureterul ipsilateral sau contralateral nativ la ureterul sau bazinetul transplantat. Aceasta se realizează pe un stent dublu în „J" care este lăsat pe loc 4-6 săptămâni.

Limfocelul este o colecție lichidiană perirenală care apare în aproximativ 5% din cazurile de transplanturi renale, de obicei, ca o consecință a disecției iliace excesive și a insuficienței ligaturii limfaticelor supraiacente arterei iliace. Mai rar, limfocelul apare ca o consecință a pierderilor limfatice

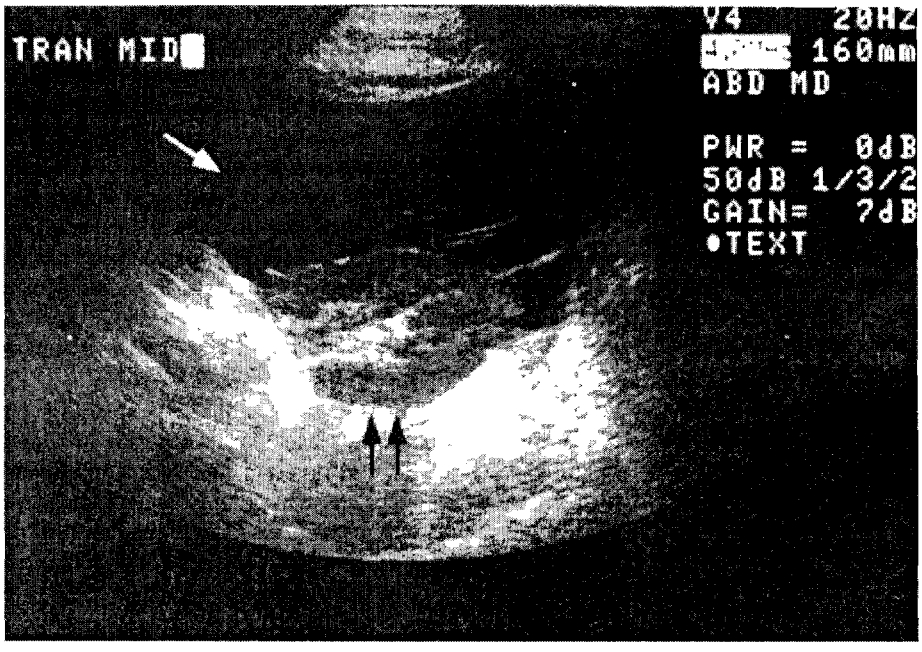


Fig. 10-40. Evidențierea ultrasonografică a limfocelului perirenal mare. Săgeata unică punctează limfocelul; săgeata dublă punctează rinichiul transplantat.

de la nivelul rinichiului transplantat. Limfocelul se asociază cu tumefiere a grefei, edem al membrului inferior unilateral cauzat de compresia venei iliace și un nivel crescut al creatininei serice ca rezultat al compresiunii ureterale. Chiar și limfocelele mici inferomediale pot cauza obstrucție ureterală prin compresiune. Ultrasonografia va arăta o colecție lichidiană perirenală omogenă, deseori asociată cu hidronefroză. Ultrasonografia Doppler venoasă poate evidenția compresia venei iliace de către limfocel (Fig. 10-40). Diagnosticul poate fi confirmat prin simplă aspirație, deoarece limfocelul are un conținut proteic crescut și o concentrație a creatininei egală cu cea serică.

Limfocelele asimptomatice mici nu necesită tratament, în timp ce limfocelele care cauzează obstrucție sau compresie venoasă trebuie drenate. Când sunt aspirate, deseori un cateter mic rămâne atașat la sistemul de drenaj închis. Acest

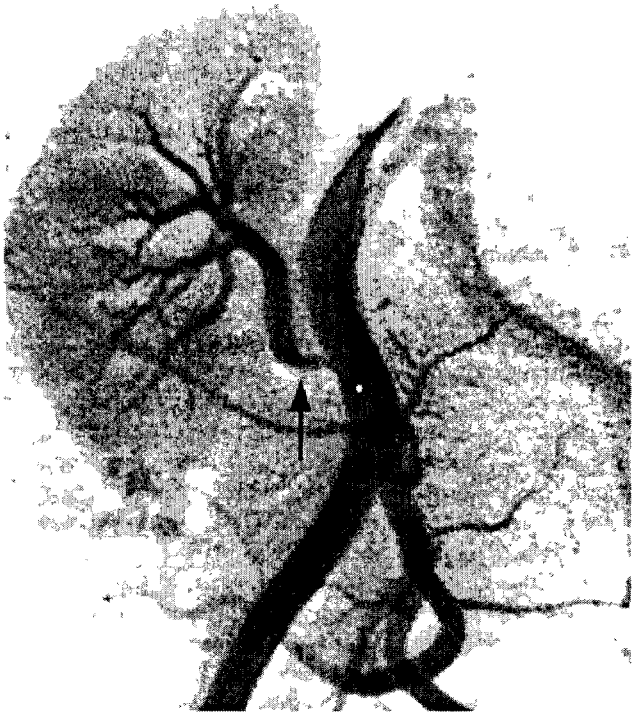


Fig. 10-41. Stenoza arterei renale transplantate (săgeată). De notat că stenoza este distal de anastomoza arterei iliace.

Fig. 10-42. Pielografie anterogradă ce demonstrează o strictură a porțiunii distale lungi a ureterului (*săgeata*) cu hidronefroză.

cateter poate fi folosit la scleroza limfocelului prin instilarea de povidone-iodine sau tetraciclină, dar majoritatea centrelor preferă să creeze chirurgical o fereastră peritoneală pentru drenajul limfocelului intraabdominal. Limfocelele care se dezvoltă în primele 2-4 săptămâni post-transplant sau cele multiloculare pot fi abordate la nivelul inciziei chirurgicale inițiale. Limfocelele unilocular și inferomedial, sunt de obicei abordate laparoscopic. Această metodă are drept consecințe scăderea morbidității și scurtarea duratei de spitalizare. Dacă un cateter de drenaj este plasat dinainte, poate fi instilată soluție salină sau albastru de metilen în scopul unei mai bune delimitări a cavității limfocelului.

Stenoza arterei renale apare la aproximativ 10% din transplanturile renale, de obicei, în cursul primelor 6 luni. Prezența stenozei arterei renale este uneori subtilă și diagnosticul dificil de realizat. Stenoza arterei renale se manifestă în special prin hipertensiune dificil de controlat. Retenția lichidiană manifestată prin edeme periferice, sensibilitatea la cyclosporină sau tacrolimus, disfuncția renală și un freamăt la nivelul rinichiului transplantat pot să apară, dar mulți receptori de grefe renale cu arteră renală normală prezintă aceste manifestări. O altă observație ce conduce la stabilirea diagnosticului de stenoză a arterei renale este înrăutățirea funcției renale la administrarea de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, de tipul enalapril sau captopril, pentru tratamentul hipertensiunii. Diagnosticul definitiv de stenoză a arterei renale este realizat angiografic (Fig.10-41). Ultrasonografia și angiografia RMN pot fi folosite ca metode screening.

Stenoza arterei renale poate apare distal de anastomoză ca rezultat al fenomenului de rejet, a aterosclerozei și a leziunii induse de canula de perfuzie. Stenoza arterei renale la nivelul anastomozei apare mult mai frecvent în anastomozele termino-terminale, decât în cele termino-laterale. Aceasta este consecința procedeului chirurgical greșit aplicat sau a reacției de fibroză intensă față de firul de sutură folosit. Majoritatea stenozelor arterei renale (peste 80%) pot fi corectate prin angioplastie pe balon în cursul angiografiei. Acelea care nu pot fi abordate angiografic și cele nerezolvate prin angioplastie pe balon sunt reparate chirurgical.

Obstrucția ureterală, precoce sau tardivă, se manifestă prin nivel crescut al creatininei serice și evidențierea hidronefrozei ultrasonografic. În absența unui limfocel, cauza obstrucției este strictura ureterului distal. Hidronefroza ușoară precoce poate fi rezultatul edemului postoperator, și se poate rezolva fără tratament. De obicei, stricturile ureterale distale sunt rezultatul ischemiei și uneori al fenomenului de rejet. Cea mai eficientă metodă de diagnostic a stricturilor ureterale este pielograma anterogradă (Fig.10-42).

Un tub de nefrostomă este lăsat pe loc în cursul pielografiei anterograde pentru accesul la nivelul ureterului distal după remiterea hidronefrozei. Majoritatea stricturilor mici (sub 2 cm) sunt supuse dilatării cu balon și inciziei endourologice, iar stricturile mari necesită refacere chirurgicală. Stricturile tind să fie mai puțin receptive la reimplantarea ureterală spre deosebire de dezunirile precoce care răspund la tratamentul chirurgical. Uretero-ureterostoma sau uretero-pielostoma nativă sunt cele mai frecvente procedee chirurgicale de reparare a stricturilor ureterului transplantat.

Imunosupresia. Noii agenți imunosupresivi au permis modelarea imunosupresiei în funcție de tipul de transplant și necesitățile specifice receptorului. Agenții imunosupresivi folosiți includ globulină antitimocitară (ATG), OKT3, cyclosporina, tacrolimus (FK 506), azathioprina, mycofenolat mofetil și prednison.

Un număr variabil de agenți a avut drept consecință diversificarea protocoalelor imunosupresive. După transplantul renal de la cadavre, terapia triplă este folosită pentru menținerea imunosupresiei. Inițial, terapia triplă conținea azatioprina, cyclosporina și prednisonul, dar mycofenolat mofetilul, cu capacitatea lui de prevenire a fenomenului de rejet, a înlocuit azathioprina în majoritatea protocoalelor. Cyclosporina este administrată oral (5-8 mg/kg corp) de două ori pe zi cu monitorizarea nivelurilor serice. Monitorizarea nivelurilor de cyclosporină poate fi realizată prin tehnica cromatografiei cu lichid, de înaltă performanță (HPLC), dozării radioimunologice sau prin dozări imunologice cu polarizare fluorescentă (FPIA). Mycofenolat mofetilul se poate administra oral în doze de 1000-1500 mg de două ori pe zi,cu ajustarea promptă a dozelor în caz de apariție a simptomelor gastrointestinale sau a leucopeniei. Prednisonul poate fi administrat intravenos în doze crescute (500-1000 mg) urmate de o scădere progresivă la 5-10 mg zilnic după 3-6 luni. Protocoalele care exclud complet steroizii sau acelea care evită administrarea lor, sunt rare în cazul transplantului renal de la cadavre. Riscul rejetului acut și a deteriorării pe termen lung a funcției grefei este mult prea important față de efectele secundare induse de administrarea steroizilor.

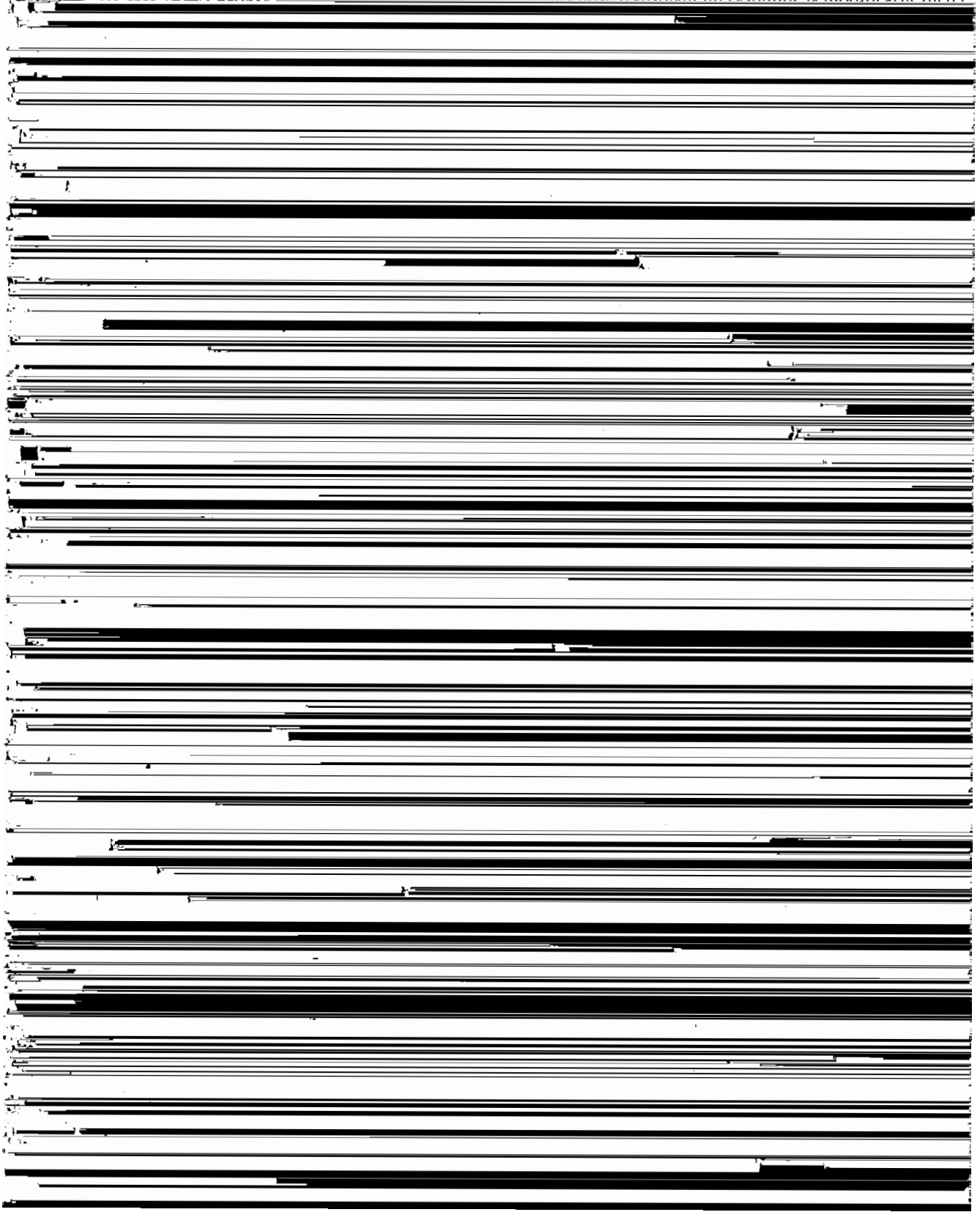
Pe lângă terapia triplă imunosupresivă, protocoalele terapiei cvadruple folosesc un agent puternic anti-celule T, de tipul ATG sau OKT3, după transplant. Rațiunea de folosire a acestei terapii inductive constă în evitarea efectelor nefrotoxice ale cyclosporinei și tacrolimusului. În aceste protocoale, de obicei ATG și OKT3 sunt folosite într-o manieră secvențială. Cyclosporina sau tacrolimusului nu se administrează până ce nivelul creatininei serice nu scade sub 3mg/dl și nu se suprapun cu administrarea de ATG sau OKT3 până nu se realizează nivelurile țintă de cyclosporină. Deși ratele de supraviețuire ale grefei la un an prin folosirea terapiei de inducție au depășit 90%, s-a dovedit existența unei incidențe crescute a infecțiilor virale, în special cu virus Epstein-Barr și cytomegalovirus. Majoritatea protocoalelor în cazul grefelor prelevate de la donori în viață cu haplotip-doi au trecut la un protocol bazat pe cyclosporină cu azathioprină sau mycofenolat mofetil. Multe protocoale haplotip-doi identic includ excluderea precoce a steroizilor cu rezultate excelente. Protocoalele transplantului renal haplotip-unu și cele cu grefe de la donori în viață, neînrudiți cu receptorul sunt similare protocoalelor aplicate transplanturilor renale de la cadavre. Unele centre au eliminat terapia de inducție cu OKT3 sau ATG în cazul transplanturilor haplotip-unu cu grefe de la donori în viață, înrudiți cu receptorul, de când s-a introdus mycofenolat mofetilul.

Tratamentul rejetului. Dozele crescute de steroizi, de obicei metilprednisolon, reprezintă prima linie de tratament a primelor episoade de rejet. Cu excepția receptorilor de transplant HLA-identic, primul rejet apare la 40-50% dintre receptorii de grefă renală. Rapoartele indică faptul că mycofenolat mofetilul combinat cu cyclosporina și prednisonul, poate reduce incidența primelor episoade de rejet la 20-25%. Metilprednisolonul este administrat în doze de 500-1000 mg timp de 3-5 zile. Unele centre scad dozele de steroizi într-o perioadă lungă de timp (7-10 zile), dar există puține dovezi că diminuarea dozelor într-o perioadă mai lungă este

mai eficientă decât o cură scurtă de steroizi administrați în doze înalte, puls.

Când un episod de rejet este rezistent la administrarea de steroizi în doze crescute și care de obicei este evident după 1-2 zile, OKT3 este eficient în remiterea acestor episoade de rejet în 90% dintre cazuri. Mai bună decât reciclarea steroizilor cu doze crescute este folosirea OKT3 precoce când apar fenomenele de rejet rezistent. Deși OKT3 [illegible]

Deoarece afecțiunea cardio-vasculară este o cauză frecventă a decesului după transplant, eliminarea sau reducerea factorilor de risc prin măsuri preventive sau strategii terapeutice este importantă. Hiperlipidemia la pacienții obezi poate fi îmbunătățită prin dietă și scădere ponderală. Folosirea minimă a steroizilor, tratamentul hipertensiunii (care se știe că predispune la afecțiuni cardiovasculare) și exercițiile fizice pot ajuta în prevenirea bolilor cardio-vasculare. Dacă hiperlipidemia post-transplant nu răspunde la modificările dietei



la mai mult de 1 an postoperator, sunt supuși paratiroidectomiei subtotale.

Afectarea osoasă pe termen lung se manifestă prin osteopenie severă sau osteonecroză. Osteopenia cu densitate semnificativ scăzută a substanței osoase este o consecință a afectării renale de lungă durată, fiind mai severă la femei în postmenopauză, la pacienți cu hiperparatiroidism persistent și cei cu doze cumulative crescute de prednison. Minimizarea dozelor de steroizi și corectarea hiperparatiroidismului scad pierderile osoase; pacienții copii pot necesita o suplimentare cu vitamină D, iar femeile în postmenopauză ar trebui tratate cu estrogeni și calciu. În multe cazuri severe, agenții care scad calciul, de tipul etidronate și calcitonină nazală, pot fi eficienți.

Osteonecroza, în special cea a capului femural, este o complicație severă pe termen lung după transplantul renal, legată în principal de terapia steroidiană. Se manifestă prin durere acută de șold și limitarea mișcării, diagnosticul stabilindu-se pe baza RMN. În cazuri severe este necesară o artroplastie totală de șold.

O altă problemă frecvent apărută după transplantul renal este hiperglicemia, care necesită tratament cu hipoglicemiante orale sau insulină. Deși 20% dintre pacienți dezvoltă hiperglicemie, doar 5-10% necesită tratament și doar 1-2% necesită prelungirea tratamentului peste 1 an. Steroizii cresc sinteza de glucoză, inhibă folosirea ei în periferie și cresc nivelurile glucagonului, în timp ce cyclosporina și tacrolimusul scad excreția celulelor beta și determină rezistență periferică la insulină. Tacrolimusul are un potențial diabetogen mai mare decât cyclosporina.

Cancerele asociate transplantului în legătură cu imunosupresia pe termen lung, în special limfoamele, reprezintă o problemă pentru receptorii de grefă renală. Incidența generală a cancerelor este de aproximativ 6%; 1-2% sunt limfoame. Carcinoamele de colon, rect, prostată, sân și plămân nu par a avea o incidență crescută la receptori. Dar cancerul cutanat, în special carcinomul cu celule scuamoase are o incidență de peste 20 de ori mai mare la pacienții imunosupresați față de indivizii imunocompetenți și, de obicei este mult mai agresiv și se asociază frecvent cu boală metastatică. Receptorul are o incidență crescută a sarcomului Kaposi și a neoplasmelor genitale, de tipul carcinoamelor vulvar, vaginal și cervical. Receptorii de grefe renale trebuie supravegheați dermatologic, iar receptorii de sex feminin necesită examen genital anual și citologie Papanicolau.

Boala limfoproliferativă post-transplant (PTLD) constă într-un spectru de anomalii ale celulelor B care sunt induse de virusul Epstein-Barr (EBV). În primul stadiu se aseamănă mononucleozei infecțioase, cu hiperplazie polimorfă a celulelor B. Aceasta este urmată de producția unei subpopulații de celule B cu atipii nucleare și anomalii citogenice, și apoi de dezvoltarea limfomului malign monoclonal cu celule B. Dezvoltarea limfoamelor post-transplant apare mai frecvent la pacienții sever imunosupresați, în special aceia care au primit preparate antilimfocitare, de tipul ALG, ATG și OKT3. Tratamentul constă în scăderea marcată sau întreruperea imunosupresiei, în scopul restabilirii imunității organismului gazdă. Limfoamele policlonale pot răspunde la tratament antiviral cu acyclovir sau ganciclovir, iar limfoamele monoclonale răspund mai puțin favorabil. Dezvoltarea rejetului este un risc, care la pacienții cu transplant renal nu este atât de problematic ca în cazul transplantului cardiac sau hepatic, la care pierderea grefei are drept consecință decesul. Odată dezvoltat limfomul monoclonal, pot fi folosite chimioterapia și radioterapia alături de administrarea de acyclovir și ganciclovir, dar rata mortalității nu depășește niciodată 80%.

Rezultate. Figura 10-43 ilustrează rata de supraviețuire prezentă, la 5 ani a pacienților ce au primit grefă renală de la donori în viață, înrudiți cu receptorul, neînrudiți cu receptorul, și de la cadavre.

Probleme speciale. O serie de situații merită considerațiile speciale, deoarece tratamentul poate devia de la tratamentul standard al receptorilor de grefe renale.

Diabet. Diabetul, în general cel cu debut juvenil, este cea mai frecventă cauză de insuficiență renală în Statele Unite. Diabeticii reprezintă 30% dintre pacienții ce așteaptă un transplant renal. Diabeticii au risc semnificativ crescut de dezvoltare a afecțiunilor cardiace și vasculare periferice și ar trebui evaluați în consecință. Toți diabeticii ar trebui supuși unei forme de evaluare cardiacă noninvazivă pentru ischemie, deoarece mulți dintre ei nu au antecedente de dureri toracice, ca rezultat al autosimpatectomiei care apare ca parte componentă a neuropatiei diabetice. Incidența afectării severe coronariene este de peste 25% la pacienții care au diabet de mai bine de 25 de ani, cu vârsta de peste 45 de ani și fumători. Afectarea coronariană care este corectabilă prin angioplastie sau bypass nu reprezintă o contraindicație pentru efectuarea transplantului. Dacă pacientul are boală difuză, cu disfuncția ventriculului stâng și nu este candidat pentru revascularizare, atunci efectuarea transplantului are un risc crescut și este, probabil, contraindicată. Diabeticii pot avea probleme severe gastrointestinale, incluzând gastropareza și enteropatia diabetică. Aceste probleme au în mod frecvent o componentă uremică și se pot ameliora prin transplant, deși gastropareza severă poate cauza probleme semnificative în perioada postoperatorie. Candidații diabetici pentru transplant renal ar trebui evaluați pentru efectuarea transplantului combinat rinichi-pancreas.

Un argument foarte puternic pentru realizarea transplantului la pacienți cu diabet juvenil este dat de rezultatele pe termen lung ale acestor pacienți. Ratele de supraviețuire pe termen lung în cazul diabetului juvenil cu hemodializă nu sunt grozave, de aproximativ 30% la 5 ani. În contrast cu aceștia, cei la care s-a practicat transplantul au rata de supraviețuire la 5 ani de peste 80%.

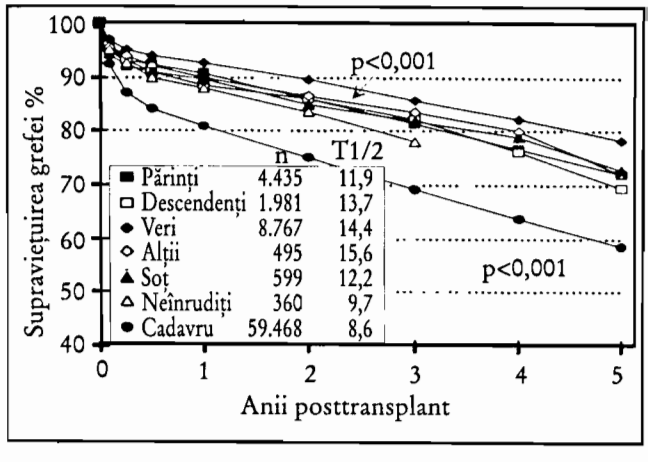


Fig. 10-43. Ratele de supraviețuire la 5 ani a pacienților ce au primit grefe renale de la cadavre, donori în viață înrudiți sau nu cu receptorul. (După: Cecka JM: *Living donor transplants*, în Cecka JM, Terasaki PI (editori): *Clinical Transplants 1995*. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1996, p. 363-377, cu permisiune.)

Pacienții copii. Insuficiența renală poate avea un caracter devastator la copii, datorită interferenței ei cu modelele normale de creștere și, în special, la adolescenți, datorită împiedicării dezvoltării intelectuale. Timpul necesar pentru dializă induce un stres suplimentar în viața copilului. Pacienții copii cu rinichi funcționali cresc mult mai normal, recuperează repede (în special dacă se administrează hormon de creștere) și au un stil de viață potențial normal. Toți copiii diabetici ar trebui luați în considerare în vederea realizării unui transplant.

Investigațiile pentru pacientul copil sunt similare cu cele ale adultului, dar este mai puțin necesară evaluarea condițiilor comorbide, de tipul afecțiuni cardiace, boli pulmonare și cancere, deoarece ele sunt semnificativ reduse în această grupă populațională. O atenție deosebită ar trebui acordată stării urologice a pacienților, deoarece refluxul dinspre valvele ureterale posterioare sau afecțiunile neurologice, de tipul spinei bifida, sunt cauze ale multor cazuri de insuficiență renală apărută la copii. Procedeele reconstructive la nivelul tractului urinar ar trebui efectuate complet înainte de realizarea transplantului.

Unele aspecte tehnice ale transplantului merită a fi luate în considerare la pacientul copil. Folosirea unui rinichi adult la un copil foarte mic, poate necesita selectarea unor situsuri neobișnuite de anastomoză. Dimensiunile aortei și ale vaselor iliace fac de asemenea ca acest procedeu să fie foarte pretențios din punct de vedere tehnic. Copiii foarte mici au fost tratați cu succes prin dializa peritoneală, suport nutrițional intensiv și administrarea de hormoni de creștere. Este recomandat ca, în cazul copiilor sub 1 an, aceștia să fie lăsați să crească înainte de a fi evaluați în vederea practicării unui transplant. O alografă poate fi luată în considerare la pacienții care răspund prost la dializa peritoneală sau care fac o complicație ce implică întreruperea ei.

Pacienții copii au o rată de supraviețuire redusă a grefei față de adulți, în special în cazul grefelor prelevate de la cadavre. Trebuie acordată atenție tipului de protocol imunosupresiv folosit. Unii clinicieni recomandă folosirea unui protocol de inducție cu OKT3 sau ATG, și terapia triplă cu cyclosporină, azathioprină și prednison. Deoarece rezultatul transplantului la copii este considerabil mai bun cu grefă prelevată de la donor în viață, ar trebui făcut orice efort pentru identificarea unui donor în viață, înrudit cu receptorul.

Pacienții copii trebuie atent monitorizați. La copiii foarte mici, la care nivelul creatininei post-transplant poate fi de 0,3-0,5 mg/dl, este necesară biopsia pentru diagnosticul fenomenului de rejet, deși nivelul creatininei serice este relativ insensibil pentru identificarea rejetului precoce. Consecințele efectelor secundare ale medicamentelor, de tipul problemelor imaginii corporale, și obligativitatea regimului terapeutic strict aplicat, expun toți pacienții tineri, dar în special adolescenții, la un risc extrem de crescut pentru necomplianță. Pacienții și familiile lor ar trebui bine informate asupra riscurilor necomplianței.

Rezultatele transplantului la copii s-au îmbunătățit progresiv și rata de supraviețuire a grefei la 1 an, prelevată de la donori în viață sau cadavre, este de 90% și, respectiv, 80%.

Pacientul cu un nou transplantat. Pacienții care au pierdut o alografă renală au un risc crescut în cazul unui nou transplant, dar un număr semnificativ dintre acești pacienți sunt copii și adulți tineri, care pot beneficia de un potențial nou transplant. Este dificil să condamnăm acești pacienți la dializă pe viață, dacă transplantul inițial a eșuat. Studii extinse asupra transplantului au demonstrat că pacienții cu un nou transplant au o supraviețuire redusă a grefei comparativ cu receptorii aflați la primul transplant; de altfel, acești pacienți trebuie abordați într-o manieră aparte.

Pacienții cu istoric cunoscut de afecțiuni cardiace sau vasculare periferice ar trebui reevaluați din acest punct de vedere în momentul în care se pune problema realizării unui nou transplant. O serie de factori ce cresc riscul pierderii grefei la pacienții candidați la un nou transplant, pot fi identificați. Aceștia includ supraviețuirea extrem de scurtă a primului transplant cu pierderea grefei datorită fenomenului de rejet acut instalat în primele 6 luni postoperator și a nivelului crescut al anticorpilor reactivi, indicator al sensibilizării generalizate la grefa anterioară insuficientă.

Există dovezi că metodele de compatibilitate încrucișată cu sensibilitate extremă, de tipul procedeului antiglobulinei sau a fluxcitometriei, pot reduce riscul funcționării întârziate și a pierderii precoce a grefei la receptorii cu un nou transplant. Aceste procedee ar trebui folosite de rutină pentru orice receptor de grefă secundară sau terțiară. Rezultatele cele mai bune au fost obținute prin terapia de inducție, și folosirea OKT3 sau ATGAM poate fi recomandată la acești pacienți.

CONSERVAREA ORGANULUI

Hans W. Sollinger

Deoarece majoritatea organelor pentru transplant sunt prelevate de la cadavre, ele trebuie inevitabil conservate pentru o perioadă de timp de la îndepărtarea lor din organismul donorului și până ce receptorul este pregătit pentru realizarea transplantului. Organul prelevat și receptorul, deseori nu sunt în același loc și este necesar timp pentru transportul organului la spitalul unde receptorul este pregătit în vederea efectuării transplantului. Aceasta necesită folosirea unor metode eficiente, sigure și realizabile de conservare a organului ex vivo, până la realizarea transplantului. Durata de timp acceptată pentru conservare variază de la un organ la altul. Majoritatea chirurgilor preferă a realiza transplantul cardiac în primele 5 ore de la cardiectomia grefei de la donor; rinichiul poate fi conservat în siguranță 40-50 de ore, dar este preferabil ca transplantul să se realizeze cât mai repede posibil. Pentru pancreas durata de conservare este de până la 30 de ore, după cum s-a raportat, dar majoritatea transplanturilor pancreatice sunt realizate în primele 10-20 de ore de la prelevarea grefei. Transplanturile hepatice sunt realizate în primele 6-12 ore după hepatectomia donorului.

Conservarea organului începe din momentul identificării donorului, el trebuind să fie susținut adecvat din punct de vedere hemodinamic, astfel încât organul să nu sufere nici o leziune înainte de a fi prelevat și conservat. Lezarea organului ar putea apare prin instabilitate cardio-vasculară și hipotensiune. Este responsabilitatea chirurgului să asigure o funcție corespunzătoare a organului respectiv. În cursul intervenției chirurgicale de prelevare a organului, timpul de ischemie la cald trebuie redus la minim și organul trebuie răcit rapid, atât prin spălare in situ cât și pe masă, după prelevare.

Hipotermia și compoziția soluției de conservare sunt factorii cheie în asigurarea succesului conservării organului. În cursul refrigerării, organul este rapid răcit la aproximativ 4°C prin irigația sistemului vascular cu o soluție corespunzătoare de conservare a organului. Irigarea are scopul de îndepărtare, pe cât posibil, a sângelui în totalitate, și eliberare a soluției la

o presiune care nu afectează organul (de obicei 60-100 cm H_2O) și într-un volum care nu este excesiv. Volumul folosit pentru fiecare organ variază, ficatul fiind irigat cu aproximativ 2-3 l, rinichiul cu 200-500 ml și pancreasul cu o cantitate similară. Organul este apoi plasat într-un container steril și păstrat la 4-6°C.

Hipotermia este benefică deoarece încetinește procesele metabolice. Organele expuse la ischemie normotermică rămân viabile pentru perioade relativ scurte (pentru majoritatea organelor, 1 oră sau mai puțin). În caz de ischemie la cald, absența oxigenului conduce la un declin rapid al conținutului energetic (adenozin trifosfatul [ATP]) al organului, redistribuirea electroliților de o parte și de alta a membranei celulare și o scădere a reacțiilor biosintetice. Reacțiile biodegradabile continuă, incluzând acumularea de acid lactic, o scădere a pH-ului intracelular, proteoliza și lipoliza. Aceste evenimente contribuie la modificările concentrației metaboliților intracelulari și alterările structurale ale membranelor celulare contribuie la pierderea viabilității în momentul reperfuziei sangvine a organului. Prin hipotermie, reacțiile de degradare sunt încetinite. O scădere a temperaturii cu 10°C încetinește rata metabolismului de aproximativ două ori. Răcirea organului de la 37°C la aproximativ 0°C încetinește metabolismul cu un factor de 12-13. Hipotermia singură nu este suficientă pentru o conservare corespunzătoare pentru intervalul de timp necesar folosirii optime a grefei prelevată de la cadavre; organul trebuie irigat cu o soluție de prezervare corespunzătoare.

Cele două cerințe ale unei soluții ideale de conservare sunt: (1) prezența moleculelor impermeabile care inhibă balonizarea celulelor, hipotermic-indusă și (2) un mediu biochimic corespunzător. Impermeabili sunt agenții care rămân în afara celulelor și sunt suficient de activi din punct de vedere osmotic pentru a întârzia acumularea de apă intracelular. În condiții de conservare la rece (ischemia la rece), există o pierdere a ATP-ului, care este necesar funcționării pompelor ionice (sodiu-potasiu ATP-aze) necesare menținerii volumului celular normal. Hipotermia încetinește activitatea pompelor ionice, dar are un efect redus asupra permeabilității membranei celulare la electroliți, astfel încât apare o acumulare relativ rapidă a sodiului la schimb cu potasiul, o pierdere a potențialului electric membranar și o intrare a clorului împotriva gradientului chimic. Acestea au drept consecință acumularea apei în celule, balonizarea celulară reprezentând dezavantajul major al conservării cu succes a organelor.

Soluția UW (University of Wisconsin) conține acid lactobionic ca agent impermeabil primar. Acidul lactobionic are o masă moleculară relativ mare (358KD) și este încărcat negativ. El rămâne în afara majorității celulelor și inhibă balonizarea celulară hipotermic-indusă. Soluția UW mai conține raffinoză, un trizaharid; hidroxietil amidon ca și coloid; adenozină, pentru a stimula sinteza ATP în cursul reperfuziei organului.

În afară de simpla răcire, organele pot fi conservate prin perfuzie continuă hipotermică. Această metodă, dezvoltată de Belzer în 1967, folosește un dispozitiv care pompează un lichid de perfuzie, continuu prin organ. În acest mod, oxigenul și substraturile sunt continuu furnizate organului, cu menținerea metabolismului, inclusiv sinteza ATP-ului și a altor molecule și activitatea pompei ionice. Perfuzia mecanică a rinichilor a adus rezultate superioare comparativ cu simpla conservare la rece a acestora. Doar prin simpla conservare la rece, aproximativ 25-30% din rinichii transplantați au o funcție întârziată a grefei, dar prin perfuzie mecanică scade rata acesteia la mai puțin de 10%. Perfuzatul este similar soluției UW, cu excepția agentului impermeabil. În cazul perfuziei continue, gluconatul a înlocuit acidul lactobionic.

Bibliografie

Introducere

Barnard C: A human cardiac transplant: An interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospitall, Cape Pown. *S Afr Med J* 41:1271, 1967.

Billingham RE, Brent L, et al: Actively acquired tolerance of foreign Cells. *Nature* 172:603, 1953.

Calne RY, White DJG, et al: Prolonged survival of pig orthtopic heart grafts treated with cyclosporin A. *Lancet* 1:545, 1978.

Cosimi AB, Colvin RB, et al: Use of monoclonal antibodies to T-Cell subsets for immunologic monitoring and treatment in recipients of renal allografts. *N Engl J Med* 305:308, 1981.

Gowen JW: Inheritance of immunity in animals. *Ann Rev Microbiol* 2:215, 1948.

Kelly WD, Lillehei R, et al: Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephroopathy. *Surgery* 61:827, 1967.

Medawar PB: The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits. *J Anat* 78.176, 1944.

Medawar PB: Immunity to homologous grafted skin. I. The suppression of Cell division in grafts transplanturid to immunized animals. *Brit J Exp Pathol* 27:9, 1946.

Murray JE, Merrill JP, et al: Renall homotransplantation in identicall twins. *Surg Forum* 6:432, 1955.

Ochiai T: Influence of FK506 on experimental transplantation, în Thomson AW, Starzl TE (editori): *Immunosuppressive Drugs: Developments in Anti-Rejection Therapy*. London, Edward Arnold, 1994, p 122.

OwenRD: Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins. *Science* 102:400, 1945.

Schwartz RS: Immunosuppressive drug therapy, în Rapaport FT, Dausset J (editori): *Human Transplantation.* New York, Grune & Stratton, 1968, p 440.

Sollinger HW, US Renal Transplant Mycophenolate mofetil Study Group: Mycrophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 60:225, 1995.

Starzl TE, Groth CG, et al: Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg* 168:392, 1968.

Woodruff MFA, Anderson NF: Effect or lymphocyte depletion by thoracic duct fistula and administration of lymphocytic serum on the survival of skin homografts in rats. *Nature (London)* 200:702, 1963.

Zukoski CF, Lee HM, et al: The prolongation of functional survival of canine renall homografts by 6-mercaptopurine. *Surg Forum* 11.470, 1960.

Imunologia transplantului și imunosupresia

Ahmed R, Gray D: Immunological memory and protective immunity: Understanding their relation. *Science* 272:54, 1996.

Allison JP, Krummel MF: The yin and yang of T-Cell costimulation. *Science* 270-932, 1995.

Amos DB, Gorer PA, et al: The antigenic structure and genetic behavior of a transplanturid leikosis. *Br J Cancer* 9:209, 1955.

Aria K, Lee F, et al: Cytokines: Coordinators of immune and inflamatory responses. *Ann Rev Biochem* 59:583, 1990.

Auchincloss H: Xenogeneic transplantation. *Transplantation* 46:1, 1988.

Auphan N, DiDonato JA, et al: Immunosuppression by glucocorticoids: Inhibition of NF-kB activity through induction of IkB synthesis. *Science* 270:286, 1995.

Bach F, Hirschhorn K: Lymhpcyte interaction: A potential histocompatibility test in vitro. *Science* 143:813, 1964.

Bailey LL, Nehlsen-Cannarella SL, et al: Baboon-to-human cardiac exnotransplantation in a neolate. *JAMA* 254:3321, 1985.

Baker H, Sidorowitz A, et al: Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. III. In vitro and in vivo evaluation. *J Antibiot* 31:539, 1978.

Baldwin III WM, Pruitt, et al: Alloantibodies: Basic and clinical concepts. *Transplant Rev* 5:100, 1991.

Berke G: The CTL's kiss of death. Cell 81:9, 1995.

Bidwell J: DNA-RFLP analysis and genotyping of HLA-DR and DQ antigens. *Immunology Today* 9:18, 1988.

Billingham RE, Brent L, et al: Actively acquired tolerance of foreign Cells. *Nature* 172:603,1953.

Bjorkman PJ, Saper MA, et al: Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. *Nature* 329:506, 1987.

Bjorkman PJ, Saper MA, et al: The foreign antigen binding site and T-Cell recognition regions of class I histocompatibility antigen. *Nature* 329:512, 1987.

Bollinger RR, Fabian MA, et al: Total lymphoid irradiation for cardiac xenotransplantation in nonhuman primates. *Transplant Proc* 23:587, 1991.

Borel JF: Comparative study of in vitro and in vivo drug effects on Cell-mediated cytotoxicity. *Immunology* 31:631, 1976.

Borel JF, Feurer C, et al: Biological effects of cyclosporine A: A new antilymphatic agent. *Agents Actions* 6:465, 1976.

Brown JH, Jardetzky T, et al: A hypothetical model of the foreign antigen binding site of class II histocompatibility molecules. *Nature* 332:845, 1988.

Brown JH, Jardetzky T, et al: 3-dimensional structure of the human class II histocompatibility antigen HLA-DRI. *Nature* 364:33, 1993.

Burdick JF: An anatomy of rejection. *Transplant Rev* 5:81, 1991.

Calne RY, Murray JE: Inhibition of rejection of renal homografts in dogs with Burroughs- Wellcome 322. *Surg Forum* 12:118, 1961.

Calne RY, White DJG, et al: Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 2:1323, 1978.

Cambier JC, Pleiman CM, et al: Signal transduction by the B Cell antigen receptor and its coreceptors. *Ann Rev Immunol* 12:457, 1994.

Campbell RD, Trowsdale J: Map of the major histocompatibility complex, *Immunol Today* 14:349, 1993.

Cantarovich D, LeMauff B, et al: Treatment of acute kidney rejection episodes with monoclonal antibody directed against IL-2 receptor: A pilot study. *Transplant Proc* 21:1785, 1989.

Carrel A: La technique operatoire des anastomoses vasculaires et la Transplantation des visceres. *Lyon Med* 98:859, 1902.

Carrel A: Results of the Transplantation of blood vessels, organs, and limbs. *J Am Med Assoc* 51:1662, 1908.

Converse JM, Casson PR: The historical background of transplantation, în Rapaport F, Dausse J, (editori): *Human Transplantation*. New York, Grune & Stratton, 1968.

Cooper DKC, Good AH, et al: Identification of alpha-galactosyl and other carbohydrate epitopes that are bound by human anti-pig anti-bodies: Relevance to discordant xenografting in man. *Transplant Immunol* 1:198, 1993.

Cramer DV: Brequinar sodium. *Transplant Proc* 26:960, 1996.

Dallman MJ, Clark GJ: Cytokines and their receptors in transplantation. *Curr Opin Immunol* 3:729, 1991.

Dausset J: Iso-leuco-anticorps. *Acta Haematol (Basel)* 20:156, 1958.

Dausset J, Nenna A: Presence d'une leuco-agglutinine dans le serum d'un cas d'agranulocytose chronique. *Compt Rendus Soc Biol (Paris)* 146:1539, 1952.

Delmonico FL, Cosimi AB: Monoclonal antibody treatment of human allograft recipients. *Surg Gynecol Obstet* 166:89, 1988.

Doyle C, Strominger JL: Interaction between CD4 and class II MHC molecules mediates Cell adhesion. *Nature* 330:256, 1987.

Dumont FJ, Melino MR, et al: The immunosuppressive macrolides FK-506 and rapamycin act as reciprocal antagonists in murine T Cells. *J Immunol* 144:1418, 1990.

Dumont FJ, Staruch MJ, et al: Distinct mechanisms of suppression of murine T-Cell activation by the related macrolides FK-506 and rapamycin. *J Immunol* 144:251, 1990.

Fearon DT, Locksley RM: The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. *Science* 272:50, 1996.

Fowlkes BJ, Ramsdell F: T-Cell tolerance. *Curr Opin Immunol* 5:873, 1993.

Gill JI, Gulley ML: Immunoglobulin and T-Cell receptor gene rearrangement. *Hematol Oncol Clin North Am* 8:751, 1994.

Goldsrein G: Overview of the development of Orthoclone OKT3: Monoclonal antibody for therapeutic use in transplantation. *Transplant Proc* 19:1, 1987.

Goodman DJ, von Albertini M, et al: Direct activation of porcine endothelial Cells by human natural killer Cells. *Transplantation* 61:763, 1996.

Gorer PA: The antigenic basis of tumour transplantation. *J Pathol Bacteriol* 47:231, 1938.

Gorer PA, Lyman S, et al: Studies on the genetic and antigenic basis of tumour transplantatio: Linkage between a histocompatibility gene and „fused" in mice. *Proc Soc Lond (Biol)* 135:499, 1948.

Gores PF: Deoxyspergualin: Clinical experience. *Transplant Proc* 28:871, 1996.

Griffin TS, Brunner T, et al: Fas ligand-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege. *Science* 270-1189, 1995.

Griffiths GM, Berek C, et al: Somatic mutation and the maturation of immune response to 2-phenyloxazolone. *Nature* 312:271, 1984.

Hitchings GH, Elion GB, et al: Antagonists of nucleic acid derivatives: I. The Lactobacillus casei model. *J Biol Chem* 183:1, 1950.

Hitchings GH, Elion GB: Chemical suppression of the immune response. *Pharmacol Rev* 15:365, 1963.

Hozumi N, Tonegawa S: Evidence for somatic rearragement of immunoglobulin genes coding for variable and constant regions. *Proc Natl Acad Sci USA* 73:3628, 1976.

Itoh N, Yonehara S, et al: The polypeptide encoded by the cDNA for human Cell surface antigen Fas can mediate apoptosis. Cell 66:233, 1991.

June CH, Bluestone JA, et al: The B7 and CD28 receptor families (Review). *Immunol Today* 15:321, 1994.

Jung S, Rajewsky K, et al: Shutdown of class switch recombination by deletion of a switch region control element. *Science* 259:984, 1993.

Kahan BD: Cyclosporine. *N Engl J Med* 321:25, 1989.

Kaufman DB: 15-Deoxyspergualin in experimental transplant models: A review. *Transplant Proc* 28:868, 1996.

Kelso A: Th 1 and Th 2 subsets: Paradigms lost? *Immunol Today* 16:374, 1995.

Kino T, Hatanaka H, et al: FK/506 in vitro. *J Antibiot* 40:1256, 1987.

Kirk AD, Bollinger RR, et al: Rapid, comprehensive analysis of human cytokine mRNA and its application to the study of acute renal allograft rejection. *Hum Immunol* 43:113, 1995.

Kirk AD, Ibrahim MA, et al: Renal allograft infiltrating lymphocytes: A prospective analysis of in vitro growth characteristics and clinical relevance. *Transplantation* 53:329, 1992.

Kirk AD, Ibrahim S, et al: Characterization of T Cells expressing the γ/δ antigen receptor in human renal allografts. *Hum Immunol* 36:11, 1993.

Kirk AD, Kinch MS, et al: The human anti-porcine Cell mediated response: In vitro studies of acquired and innate immunity. *Transplantation* 55:924, 1993.

Kirkman RL, Barrett LV, et al: Administration of an anti-interleukin-2 receptor monoclonal antidody prolongs cardiac allograft survival in mice. *J Exp Med* 162:358, 1985.

Kirkman RL, Shapiro ME, et al: Early experience with anti-Tac in clinical renal transplantation. *Transplant Proc* 21:1766, 1989.

Kou CJ, Chung J, et al: Rapamycin selectively inhibits interleukin-2 activation of p70 S6 kinase. *Nature* 358:70, 1992.

Krams SM, Falco DA, et al: Cytokine and T-Cell receptor gene expression at the site of allograft rejection. *Transplantation* 53:151, 1992.

Kumagai V, Benedict SH, et al: Requirements for the simultaneous presence of phorbol esters and calcium ionophores in the expression of human T lymphocyte proliferation-related genes. *J Immunol* 139:1393, 1989.

Kupfer A, Mosmann TR, et al: Polarized expression of cytokines in Cell conjugates of helper T Cells and splenic B Cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:775, 1991.

Larsen CP, Elwood ET, et al: Long-term acceptance of skin and cardiac allografts after blocking CD40 and CD28 pathways. *Nature* 381:434, 1996.

Levitz SM, Mathews HL, et al: Direct antimicrobial activity of T Cells. *Immunol Today* 16:389, 1995.

Light JA, Khawand N, et al: Quadruple immunosuppression: Comparison of OKT3 and Minnesota antilymphocyte globulin. *Am J Kidney Dis* 14(suppl 2): 10, 1989.

Lotteau V, Teyton L, et al: A novel HLA class II molecule (DRalpha- DQbeta) created by mismatched isotype pairing. *Nature* 329:339, 1987.

Marengere LEM, Waterhouse P, et al: Regulation of T/Cell receptor signaling by tyrosine phosphatase SYP associated with CTLA-4. *Science* 272:1170, 1996.

Markus BH, Duquesnoy RJ, et al: Histocompatibility and liver transplantation: Does HLA exert a dualistic effect? *Transplantation* 46:372, 1988.

Marsh SGE, Bodmer JG: HLA class II nucleotide sequences, 1992. Immunogenetics 37:79, 1993.

Martel RR, Klicius J, et al: Inhibition of the immune response by rapamycin, a new antifungal antibiotic. *Can J Physiol Pharmacol* 55:48, 1977.

McBlane JF, van Gent DC, et al: Cleavage at a V(D)J recombination signal requires only RAG1 and RAG2 proteins and occurs in two steps. *Cell* 83:387, 1995.

McCurry KR, Kooyman DL, et al: Human complement regulatory proteins protect swine-to-primate cardiac xenografts from humoral injury. *Nature Med* 1:423, 1995.

Medawar PB: The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits. *J Anat* 78:176, 1944.

Medawar PB: A second study of the behaviour and fate of skin homografts in rabbits. *J Anat* 79:157, 1945.

Medawar PB: Immunity to homologous grafted skin. I. The suppression of Cell division in grafts transplanturid to immunized animals. *Brit J Exp Pathol* 27:9, 1946.

Mitchison NA: Passive transfer of Transplantation immunity. *Proc R Soc Lond (Biol)* 142:72,1954.

Molnar-Kimber KL: Mechanism of action of rapamycin (Sirolimus, Rapamune). *Transplant Proc* 26:964, 1996.

Morris RE: Rapamycins: Antifungal, antitumor, antiproliferative, and immunosuppressive macrolides. *Transplant Rev* 6:39, 1992.

Mosmann TR: Cytokines: Is there biological meaning? *Curr Opin Immunol* 3:311, 1991.

Mosmann TR, Cherwinski H, et al: Two types of murine helper T-Cell clone: I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 136:2348, 1986.

Murray JE, Merrill JP, et al: Renal homotransplantation in identical twins. *Surg Forum* 6:432, 1995.

Muthukkumar S, Ramesh TM, et al: Rapamycin, a potent immunosuppressive drug, causes programmed Cell death in B lymphoma Cells. *Transplantation* 60:264, 1995.

Nevinny-Stickel C, Bettinotti MP, et al: Nonradioactive HLA class II typing using polymerase chain reaction and digoxigenin-11-2'-3'-didesoxyuridinetriphosphate labeled oligonucleotide probes. *Hum Immunol* 31:7, 1991.

Nevinny-Stickel C, Hinzpter M, et al: Nonradioactive oligotyping for HLA-DR1-DRw10 using polymerase chain reaction, digoxigenin-labeled oligonucleotides and chemiluminescence detection. *Eur J Immunogenet* 18:323, 1991.

Nowak MA, Bangham CRM: Population dynamics of immune responses to persistent viruses. *Science* 272:74, 1996.

Oettinger Ma, Schatz DG, et al: RAG-1 and RAG-2, adjacent genes that synergistically activate V(D)J recombination. *Science* 248:1517, 1990.

Olerup O, Zetterquist H: HLA-DR typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours: An alternative to seroligical typing in clinical practice including donor-recipient matching in cadaveric transplantations. *Tissue Antigens* 39:225, 1992.

Owen RD: Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins. *Science* 102:400, 1945.

Parham P, Ohta T: Population biology of antigen presentation by MHC class I molecules. *Science* 272:67, 1996.

Payne R, Trapp M, et al: A new leukocyte isoantigen system in man. Quant Biol 29:285, 1964.

Pennisi E: Teetering on the brink of danger. *Science* 271:1665, 1996.

Plas DR, Johnson R, et al: Direct regulation of ZAP-70 by SHP-1 in T-Cell antigen receptor signaling. *Science* 272:1173, 1996.

Platt JL, Fischel RJ, et al: Immunopathology of hyperacute xenograft rejection in a swine-to-primate model. *Transplantation* 52:214, 1991.

Plaz KP, Sollinger HW, et al: RS-61443, a new, potent immunosuppressive agent. *Transplantation* 51:27, 1991.

Prilliman K, Lawlor D, et al: Characterization of baboon class I major histocompatibility molecules. *Transplantation* 61:989, 1996.

Ramos EL, Nadler SG, et al: Deoxyspergualin: Mechanism of action and pharmacokinetics. *Transplant Proc* 28:873, 1996.

Reemtsma K, McCracken BH, et al: Renal heterotransplantation in man. *Ann Surg* 160:384, 1964.

Ridge JP, Fuchs EJ, et al: Neonatal tolerance revisited: Turing on newborn T Cells with dendritic Cells. *Science* 271:1723, 1996.

Rothenberg EV: How T Cells count. *Science* 273:78, 1996.

Ryan US: Complement inhibitory therapeutic and xenotransplantation. *Nature Med* 1:967, 1996.

Salter RD, Benjamin RJ, et al: A binding site for the T-Cell co-receptor CD8 on the alpha 3 domain of HLA-A2. *Nature* 345:41, 1990.

Sandrin MS, Fodor WL, et al: Enzymatic remodelling of the carbohydrate surface of a xenogeneic cell substantially reduces human antibody binding and complement-mediated cytolysis. *Nature Med* 1:1261, 1996.

Sandrin MS, Vaughan HA, et al: Anti-pig IgM antibodies in human serum react predominantly with Gal (alpha 1-3) Gal epitopes. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:11391, 1993.

Sarzotti M, Robbins DS, et al: Induction of protective CTL responses in newborn mice by a murine retrovirus. *Science* 271:1726, 1996.

Scheinman RI, Cogswell PC, et al: Role of transcriptional activation of IκBα in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. *Science* 283:283, 1995.

Segal SN, Baker H, et al: Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation, and characterization. *J Antibiot* 28:727, 1975.

Shield CF III, Norman DJ: Immunological monitoring during and after OKT3 therapy. *Am J Kidney Dis* 11:120, 1988.

Shihab FS, Yamamoto T, et al: Transforming growth factor-beta and matrix protein expression in acute and chronic rejection of human renal allografts. *J Am Soc Nephrology* 6:286, 1995.

Snell GD: Methods for the study of histocompatibility genes. *J Genetics* 49:87, 1948.

Sollinger HW, Deierhoi MH, et al: RS-61443: A phase I clinical trial and pilot rescue study. *Transplantation* 53:428, 1992.

Sollinger HW, US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group: Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 60:225, 1995.

Soulillou JP, Le Mauff B, et al: Prevention of rejection of kidney transplants by a monoclonal antibody directed against interleukin-2. *Lancet* 1:1339, 1987.

Starzl TE, Fung JJ, et al: FK-506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. *Lancet* 334:1000, 1989.

Starzl TE, Marchioro TL, et al: Renal heterotransplantation from baboon to man: Experience with six cases. *Transplantation* 2:752, 1964.

Steinhoff G: HLA/ABO matching, în Neuberger J, și Adams D (editori): *Immunology of Liver Transplantation.* London, Edward Arnold, 1993.

Svetic A, Jian YC, et al: BruCella abortus induces a novel cytokine gene expression pattern characterized by elevated IL-10 and IFN-gamma in CD4+ T Cells. *Int Immunol* 5:877, 1993.

Terasaki PI (editori): *History of Transplantation: Thirty-five recollections.* Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1991.

Terasaki PI, McClelland JD: Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature* 204:998, 1964.

The Ortho Multicenter Transplant Study Group: A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants. *N Engl J Med* 313:337, 1985.

Trende NS, Geha RS, et al: Transcriptional activation of IL-1 beta and tumor necrosis factor-alpha genes by MHC class II ligands. *J Immunol* 146:2310, 1991.

van Gelder T, Zietse R, et al: A double-blind, placebo-controlled study of monoclonal anti-interleukin-2 receptor antibody (BT563) administration to prevent acute rejection after kidney transplantation. *Transplantation* 60:248, 1995.

Van Rood JH, Van Leeuwen AJ: Leukocyte grouping: A method and its application. *Clin Investig* 42:1382, 1963.

Viola A, Lanzavecchia A: T-Cell activation determined by T-Cell receptor number and tunable thresholds. *Science* 273:104, 1996.

Zemmour J, Parham P: HLA class I nucleotide sequences, 1992. Immunogenetics 37:239, 1993.

Zouali M: B-Cell superantigens: Implications for selection of the human antibody repertoire. *Immunol Today* 16:399, 1995.

Transplantul pancreatic

Bartlett ST, Schweitzer EJ, et al: Equivalent success of simultaneous pancreas-kidney and solitary pancreas transplantation: A prospective trial of tacrolimus immunosuppression with percutaneous biopsy. *Ann Surg* 224:440, 1996.

Benedetti E, Najarian JS, et al: Correlation between cystoscopic biopsy results and hypoamylasuria in bladder-drained pancreas transplants. *Surgery* 118:864, 1995.

Bilous RW, Mauer SM, et al: The effects of pancreas Transplantation on the glomerular structure of renal allografts in patients with insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 321:80, 1989.

Cook K, Sollinger HW, et al: Pancreaticocystostomy: An alternative method for exocrine drainage of segmental pancreatic allografts. *Transplantation* 35:634, 1983.

Gaber AO, Hathaway D, et al: Improvement in autonomic and gastric function following pancreas-kidney versus kidney alone Transplantation and the correlation with quality of life. *Transplantation* 57:816, 1994.

Kelly WD, Lillehei R, et al: Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 61:827, 1967.

Kuo PC, Johnsin LB, et al: Simultaneous pancreas/kidney transplantation: A comparison of enteric and bladder drainage of exocrine pancreatic secretions. *Transplantation* 63:238, 1997.

Nakhleh RE, Sutherland DER: Pancreatic rejection: Significance of histopathologic findings with implications for classification of rejection. *Am J Surg Pathol* 16:1098, 1992.

Rayhill SC, Kirk AD, et al: Simultaneous pancreas-kidney transplantation at the University of Wisconsin, în Terasaki PI, Cecka JM (editori): *Clinical Transplants 1995.* Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1996.

Sibley RK, Sutherland DER: Pancreas transplantation: An immunohistologic and histopathologic examination of 100 grafts. *Am J Pathol* 128:151, 1987.

Sollinger HW, Messing EM, et al: Urologic complications in 210 consecutive simultaneous pancreas-kidney transplant with bladder drainage. *Ann Surg* 218:561, 1993.

Sollinger HW, Ploeg RJ, et al: Two hundred consecutive simultaneous pancreas-kidney transplants with bladder drainage. *Surgery* 114:736, 1993.

Sollinger HW, Vernon WB, et al: Combined liver and pancreas procurement with Belzer-UW solution. *Surgery* 106:685, 1989.

Sutherland DER, Gruessner A: Pancreas Transplantation in the United States as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and analyzed by the International Pancreas Transplant Registry, în Terasaki PI, Cecka JM (editori): *Clinical Transplants 1995*. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1996.

Wang Q, Klein R, et al: The influence of combined kidney-pancreas Transplantation on the progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 101:1071, 1994.

Transplantul intestinal

Abu-Elmagd K, Todo S, et al: Three years' clinical experience with intestinal transplantation. *J Am Coll Surg* 179:385, 1994.

Grant D, în numele International Intestinal Transplant Registry: Current results of intestinal transplantation. *Lancet* 347:1801, 1996.

Grant DR, Wood RFNM: Small Bowel Transplantation. Somerset, Butler and Tanner, 1994.

Langnas AN, Shaw BW Jr, et al: Preliminary experience with intestinal transplantation in infants and children. *Pediatrics* 97:443, 1996.

Tzakis AG, Todo S, et al: Intestinal Transplantation in children under FK506 immunosuppression. *J Pediatr Surg* 28:1040, 1993.

Transplantul hepatic

1995 *Annual Report of the U.S. Scientific Registry of Transplant Recipients and the Organ Procurement and Transplantation Network: Transplant Data, 1988-1994.* Richmond, VA, United Network for Organ Sharing (UNOS), and Rockville, MD, Division of Transplantation, Bureau of Health Resources Development, Health Resources and Services Administration, U.S. Department of Health and Human Services, 1995.

Bismuth H, Samuel D, et al: Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis: The Paul Brousse experience. *Ann Surg* 222:109, 1995.

Broelsch CE, Emond JC, et al: Liver transplantation, including the concept of reduced-size liver transplants in chilren. *Ann Surg* 208:410, 1988.

Broelsch CE, Emond JC, et al: Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic grafts, and living-related segmental transplants. *Ann Surg* 212:368, 1990.

Bynon JS, Knechtle SJ: Donor en bloc hepatectomy, pancreatectomy, and nephrectomy, în Phillips MG (editor), *UNOS Organ Procurement, Preservation, and Distribution in Transplantation*, ed. a doua, Richmond, VA, United Network for Organ Sharing (UNOS), 1996.

Calne RY: Liver Transplantation: The Cambridge/King's College Hospital Experience. New York, Grune & Stratton, 1983.

Calne RY, White HJ, et al: Observations of orthotopic liver transplantation in the pig. *Br Med J* 2:478, 1967.

Cecka JM, Terasaki PI (editor): *Clinical Transplants 1995*. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1996.

Chari RS, Collins BH, et al: Brief report: Treatment of hepatic failure with ex vivo pig-liver perfusion followed by liver transplantation. *N Engl J Med* 331:234, 1994.

Chenard-Neu MP, Boudjema K, et al: Auxiliary liver transplantation: Regeneration of the native liver and outcome in 30 patients with fulminant hepatic failure: A multicenter European study. *Hepatology* 23:1119, 1996.

Cohen C, Benjamin M: Alcoholics and liver transplantation. *JAMA* 265:1299, 1991.

Conn HO: Transjugular intrahepatic portal-systemic shunts: The state of the art. *Hepatology* 17:148, 1993.

D'Alessandro AM, Hoffmann RM, et al: Successful extrarenal transplantation from non-heart-beating donors. *Transplantation* 59:977, 1995.

D'Alessandro AM, Kalayoglu M, et al: The predictive value of donor liver biopsies for the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 51:157, 1991.

Emond JC, Whitington PF, et al: Transplantation of two patients with one liver: Analysis of a preliminary experience with „split-liver" grafting. *Ann Surg* 212:14, 1990.

Gane EJ, Portmann BC, et al: Long-term outcome of hepatitis C infection after transplantation. *N Engl J Med* 334:815, 1996.

Gordon RD, Iwatsuki S: Liver Transplantation across ABO blood groups. *Surgery* 100:342, 1986.

Greif F, Bronsther OL, et al: The incidence, timing, and management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Ann Surg* 219:40, 1994.

Grifith BP, Shaw BW Jr, et al: Veno-venous bypass without systemic anticoagulation for transplantation of the human liver. *Surg Gynecol Obstet* 160:270, 1985.

Hanto DW, Snover DC, et al: Hyperacute rejection of a human orthotopic liver allograft in a presensitized recipient. *Clin Transplant* 1:304, 1987.

Iwatsuki S, Starzl TE, et al: Hepatic resection versus Transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 214:221, 1991.

Kalayoglu M, D'Alessandro AM, et al: Preliminary experience with split liver transplantation. *J Am Coll Surg* 182:381, 1996.

Kalayoglu M, Sollinger HW, et al: Extended preservation of the liver for clinical transplantation. *Lancet* 1:617, 1988.

Kinkhabwala M, Busuttil RW, et al: Donor hepatectomy, in Phillips GM (editor), *UNOS Organ Procurement, Preservation, and Distribution in Transplantation*, ed. a doua, Richmond, VA, United Network for Organ Sharing (UNOS), 1996.

Knechtle SJ, et al: Relationships between sclerosing cholangitis, inflamatory bowel disease, and cancer in patients undergoing liver transplantation. *Surgery* 118:615, 1995.

Knechtle SJ, Kalayoglu M, et al: Portal hypertension: Surgical management in the 1990s. *Surgery* 116:687, 1994.

Koneru B, Flye MW, et al: Liver Transplantation for hepatoblastoma: The American experience. *Ann Surg* 213:118, 1991.

Lucey MR: Liver Transplantation for the alcoholic patient (Review). *Gastroenterol Clin North Am* 22:243, 1993.

Marsh JW Jr, Iwatsuki S, et al: Orthotopic liver Transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Ann Surg* 207:21, 1988.

Neuberger J, Portmann B, et al: Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *N Engl J Med* 306:1 1982.

O'Grady JG, Polson RJ, et al: Liver Transplantation for malignant disease: Results in 93 consecutive patients. *Ann Surg* 207:373, 1988.

Osorio RW, Ascher NL, et al: Predicting recidivism after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Hepatology* 20:105, 1994.

Ploeg RJ, D'Alessandro AM, et al: Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation: A multivariate analysis. *Transplantation* 55:807, 1993.

Ringe B, Wittekind C, et al: The role of liver transplantation in hepatobiliary malignancy: A retrospective analysis of 95 patients with particular regard to tumor stage and recurrence. *Ann Surg* 209:88, 1989.

Rozga J, Podesta L, et al: A bioartificial liver to treat severe acute liver failure. *Ann Surg* 219:538, 1994.

Samuel D, Muller R, et al: Liver Transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 329:1842, 1993.

Shaked A, Busuttil RW: Liver Transplantation in patients with portal vein thrombosis and central portacaval shunts. *Ann Surg* 214:696, 1991.

Shaw BW Jr, Martin DJ, et al: Venous bypass in clinical liver transplantation. *Ann Surg* 200:524, 1984.

Starzl TE, Fung F, et al: Baboon-to-human liver transplantation. *Lancet* 341:65, 1993.

Starzl TE, Groth CG, et al: Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg* 168:392, 1968.

Starzl TE, Koep LJ, et al: Fifteen years of clinical liver transplantation. *Gastroenterology* 77:375, 1979.

Starzl TE, Putnam CW (editori): *Experience in Hepatic Transplantation*. Philadelphia, WB Saunders, 1969.

Starzl TE, Todo S, et al: Abdominal organ cluster Transplantation for the treatment of upper abdominal malignancies. *Ann Surg* 210:374, 1989.

Terblanche J: The surgeon's role in the management of portal hypertension (Review). *Ann Surg* 209:381, 1989.

Tzakis A, Todo S, et al: Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg* 210:648, 1989.

U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group: A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med* 331:1110, 1994.

Welch CS: A note on transplantation of the whole liver in dogs. *Transpl Bull* 2:54, 1955.

Wood RP, Ellis D, et al: The reversal of the hepatorenal system in four pediatric patients following successful orthotopic liver transplantation. *Ann Surg* 205:415, 1987.

Transplantul organelor toracice

Barnard C: A human cardiac transplant: An interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. S Afr Med J 41:1271, 1967.

Baumgartner W, Reitz B, et al: *Heart and Heart-Lung Transplantation*. Philadelphia, WB Saunders, 1990.

Bernstein D, Kolla S, et al: Cardiac growth after pediatric heart tranplantation. *Circulation* 85:1433, 1992.

Bieber C, Griepp R, et al: Use of rabbit antithymocyte globulin in cardiac transplantation. *Transplantation* 22:478, 1976.

Bieber C, Hunt S, et al: Complications in long-term survivors of cardiac transplantation. *Transplant Proc* 13:207, 1981.

Billingham M: Some recent advances in cardiac pathology. Human Pathology 10:367, 1979.

Billingham M, Cary N, et al: A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart rejection study group. *J Heart Transplant* 9:587, 1990.

Bull D, Karwande S, et al: Long-term results of cardiac Transplantation in patients older than 60 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111:423, 1996.

Carrel A, Guthrie C: The transplantation of veins and organs. *Am Med* 10:1101, 1907.

Castaneda A, Arnar O, et al: Cardiopulmonary autotransplantation in primates. *J Cardiovasc Surg* 37:523, 1972.

Caves P, Billingham M, et al: Serial transvenous biopsy of the transplanturid human heart: Improved management of acute rejection episodes. *Lancet* 1:821, 1974.

Vaves P, Stinson E, et al: Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy in human heart recipients. *Ann Thorac Surg* 16:325, 1973.

Chan B, Fleischer K, et al: Weight is not an accurate criterion for adult cardiac transplant size matching. *Ann Thorac Surg* 52:1230, 1991.

Christopherson L, Griepp R, et al: Rehabilitation after cardiac transplantation. *JAMA* 236:2082, 1976.

Cohen R, Barr M, et al: Living-related donor lobectomy for bilateral lobar transplantaion in patients with cystic fibrosis. *Ann Thorac Surg* 57:1423, 1994.

Cohn J: Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 314:1547, 1986.

Cooper J, Billingham M, et al: A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. *J Heart Lung Transplant* 12:713, 1993.

Demikhov V: *Experimental Transplantation of Vital Organs*. New York, Consultants Bureau, 1962.

Dreyfus G, Jebara V, et al: Total orthotopic heart transplantation: An alternative to the standard technique. *Ann Thorac Surg* 52:1181, 1991.

Fabbri A, Sharples L, et al: Heart transplantation in patients over 65 years of age with triple-drug therapy immunosuppression. *J Heart Lung Transplant* 11:929, 1992.

Frazier O, Macris M, et al: Cardiac Transplantation in patiens over 60 years of age. *Ann Thorac Surg* 45:129,1988.

Frazier O, Rose E, et al: Improved mortality and rehabilitation of transplant candidates treated with a long-term implantable left ventricular assist system. *Ann Surg* 222:327, 1995.

Gao S, Schroede J, et al: Clinical and laboratory correlates of accelerated coronary artery disease in the cardiac transplant patient. *Circulation* 76(suppl):V56, 1987.

Grattan M, Moreno-Cabral C, et al: Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *JAMA* 261:3561, 1989.

Griepp R: A decade of human heart transplantation. *Transplant Proc* 11:285, 1979.

Griepp R, Stinson E, et al: Determinants of operative risk in human heart transplantation. *Am J Surg* 122:192, 1971.

Griepp R, Stinson E, et al: Hemodynamic performance of the transplanturid human heart. *Surgery* 70:88, 1971.

Griepp R, Stinson E, et al: The cardiac donor. *Surg Gynecol Obstet* 133:792, 1971.

Griepp R, Stinson E, et al: The use of antithymocyte globulin in human heart transplantation. *Circulation* 45(suppl 1):147, 1972.

Griffith B, Bando K, et al: Lung transplantation at the University of Pittsburgh. *Clin Transplant* 13:149, 1992.

Guidelines for the determination of death: Report of the medical consultants on the diagnosis of death to the President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. *JAMA* 246:2184, 1981.

Haglin J, Telander R, et al: Comparison of lung autotransplantation in the primate and dog. *Surg Forum* 14:196, 1963.

Hardy J, Webb W, et al: Lung homotransplantation in man. *JAMA* 186:1065, 1963.

Harjula A, Baldwin J, et al: Human leukocyte antigen compatibility in heart-lung transplantation. *J Heart Transplant* 6:162, 1987.

Heroux A, Constanzo-Nordin M, et al: Heart Transplantation as a treatment option for end-stage heart disease in patients older than 65 years of age. *J Heart Lung Transplant* 12:573, 1993.

Hosenpud JD, Novick R, et al: The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eleventh official report – 1995. *J Heart Lung Transplant* 14:805, 1995.

Hosenpud JD, Novick R, et al: The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirteenth official – 1996. *J Heart Lung Transplant* 15:655, 1996.

Jones D, Higgenbottam T, et al: Treatment of primary pulmonary hypertension with intravenous epoprostenil (prostacyclina). *Br Heart* J 57:270, 1987.

Juvenelle A, Citret C, et al: Pneumonectomy with replantation of the lung in the dog for physiologic study. *J Thorac Surg* 21:111, 1995.

Kantrowitz A, Huller J, et al: Transplantation of the heart in an infant and an adult. *Am J Cardiol* 22:782, 1968.

Kells C, Marshall S, et al: Cardiac function after domino-donor heart transplantation. *Am J Cardiol* 69:113, 1992.

Kormos R, Gasion T, et al: Transplant candidate's clinical status rather than right ventricular function defines need for univentricular versus biventricular support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111:773, 1996.

Liske A, Carrel T, et al: Modified operation technique for orthotopic heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 9:120, 1995.

Likoff M, Chandler S, et al: Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 59:634, 1987.

Lower R, Dong EJ, et al: Long-term survival of cardiac homografts. *Surgery* 58:110, 1964.

Lower R, Shumway N: Studies on the orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Surg Forum* 11:18, 1960.

Lower R, Stofer R, et al: Complete homograft replacement of the heart and both lungs. *Surgery* 50:842, 1961.

Lurie K, Billingham M, et al: Pathogenesis and prevention of graft atherosclerosis in an experimental heart transplant model. *Transplantation* 31:41, 1981.

Lurie K, Bristow M, et al: Increased beta-adrenergic receptor density in an experimental model of cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86:195, 1983.

Madden B, Kamalvand K, et al: The medical management of patients with cystic fibrosis following heart-lung transplantation. *Eur Respir J* 6:965, 1993.

Metras H: Note preliminare sur la greffe totale du poumon chez le chien. *C R Acad Sci (Paris)* 231:1176, 1950.

Middlekauff H, Stevenson W, et al: Antiarrhythmic drug therapy in 367 heart failure patients: Class I drugs but not amiodarone are associated with increased sudden death risk. *J Am Coll Cardiol* 17:92A, 1971.

Miller L, Kubo S, et al: Report of the consensus conference on candidate selection for heart transplantation – 1993. *J Heart Lung Transplant* 14:562, 1995.

Morris R: Mechanisms of action of new immunosuppressive drugs. *Ther Drug Monitoring* 17:564, 1995.

Mudge G, Goldstein S, et al: Twenty-fourth Bethesda Conference on Cardiac Transplantation – Task Force 3: Recipient guidelines/prioritization. *J Am Coll Cardiol* 22:21, 1993.

Munoz E, Lonquist J, et al: Long-term results in diabetic patients undergoing cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 11:943, 1992.

Murali S, Kormos R, et al: Preoperative pulmonary hemodynamics and early mortality after orthotopic cardiac transplantation: The Pittsburgh experience. *Am Heart J* 126:896, 1993.

Nakae S, Webb W, et al: Respiratory function following cardiopulmonary denervation in dog, cat, and monkey. *Surg Gynecol Obstet* 125:1285, 1967.

Neptune W, Cookson B, et al: Complete homologous heart transplantation. *Arch Surg* 66:174, 1953.

Norman J, Cooley D, et al: Total support of the circulation of a patient with postcardiotomy stone-heart syndrome by a partial artificial heart (ALVAD) for 5 days followed by heart and kidney transplantation. *Lancet* 1:1125, 1978.

Novick R, Andreassian B, et al: Pulmonary retransplantation for obliterative bronchiolitis. *J Thorac Surg* 107:755, 1994.

Oaks T, Aravot D, et al: Domino heart transplantation: The Papworth experience. *J Heart Lung Transplant* 13:433, 1994.

O'Connell J, Costanzo M, et al: The American Heart Association position paper on cardiac Transplantation from the Committee on Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. Cardiac transplantation: Recipient selection, donor procurement, and medical follow-up. *Circulation* 86:1061, 1992.

Olivari M, Antolick A, et al: Heart Transplantation in elderly patients. *J Heart Transplant* 7:258, 1988.

Pae WJ, Rosenberg G, et al: Mechanical circulatory assistance for postoperative cardiogenic shock: A three-year experience. *Trans Am Soc Artific Intern Organ* 26:256, 1980.

Palevsky H, Fishman A: Chronic cor pulmonale: Etiology and management. *JAMA* 263:2347, 1990.

Pope S, Stinson E, et al: Exercise response of the denervated heart in long-term cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol* 46:213, 1980.

Portner P, Oyer P, et al: Implantable electrical left ventricular assist system: Bridge to Transplantation and the future. *Ann Thorac Surg* 47:142, 1989.

Reeves J, Groves B: Approach to the patient with pulmonary hypertension, în Weir EK, Reeves JT (editori): *Pulmonary Hypertension*. Mount Kisco, NY, Futura, 1984.

Reeves J, Groves B, et al: The case for treatment of selected patients with primary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 134:342, 1986.

Reichenspurner H, Gamberg P, et al: Inhaled amphotericin B prophylaxis significantly reduces the number of fungal infections after heart-,lung-, and heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 15:S56, 1996.

Reichenspurner H, Girgis R, et al: Obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 60:1845, 1995.

Reitz B, Burton N, et al: Heart and lung transplantation: Autotransplantation and allotransplantation in primates with extended survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 80:360, 1980.

Reitz B, Pennock J, et al: Simplified operative method for heart and lung transplantation. *J Surg Res* 31:1, 1981.

Reitz B, Wallwork J, et al: Heart-lung transplantation: Successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 306:557, 1982.

Rubin L, Mendoza J, et al: Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). *Ann Intern Med* 112:485, 1990.

Sarris G, Moore K, et al: Cardiac transplantation in the cyclosporine era: The Stanford experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108:240, 1994.

Sarris G, Smith J, et al: Long-term results of combined heart-lung transplantation: The Stanford experience. *J Heart Lung Transplant* 13:940, 1994.

Sarris G, Smith J, et al: Pediatric cardiac transplantation: The Stanford experience. *Circulation* 90:II-51, 1994.

Sharples L, Caine N, et al: Risk factor analysis for the major hazards following heart transplantation: Rejection, infection, and coronary occlusive disease. *Transplantation* 52:244, 1991.

Shumway S, Hertz M, et al: Airway complications after lung and heart/lung transplantation. *Transplant Proc* 25:1165, 1993.

Shumway S, Shumway N: Thoracic Transplantation. Cambridge, MA, Blackwell Science, 1995.

Smith J, Ribakove G, et al: Cardiac retransplantation: The 25-year experience at a single institution. *J Heart Lung Transplantation* 14(S):832, 1995.

Stevenson L, Tillisch J, et al: Importance of hemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction ≤ 20% secundary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 66:1348, 1990.

Stinson E, Bieber C, et al: Infectious complications after cardiac transplantation in man. *Ann Intern Med* 74:22, 1971.

Stinson E, Griepp R, et al: Hemodynamic observations one and two years after cardiac transplantation. *Circulation* 45:1183, 1971.

Tamm M, Higenbottam T, et al: Donor and recipient predicted lung volume and lung size after heart-lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 150:403, 1994.

Theodore J, Morris A, et al: Cardiopulmonary function at maximum tolerable constant work rate exercise following human heart-lung transplantation. *Chest* 92:433, 1987.

Toronto Lung Transplant Group: Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 314:1140, 1986.

Trento A, Hardesty R, et al: Role of the antibody to vascular endothelial cells in hyperacute rejection in patients undergoing cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 95:37, 1988.

Webb W, Howard H: Cardiopulmonary transplantation. *Surg Forum* 8:313, 1957.

Webb W, Howard R, et al: Practical methods of homologous transplantation of the canine heart. *J Thorac Surg* 37:361, 1959.

Yacoub M, Banner N, et al: Heart-lung transplantation for cystic fibrosis and subsequent domino heart transplantation. *J Heart Transplant* 9:459, 1990.

Transplantul renal

American Society of Transplant Physicians Primer on Transplantation. Prepared for the ASTP Symposium on Transplantation Medicine (course director: LW Miller), St Louis, July 27-28, 1996.

Avner ED, Chavers B, et al: Renal Transplantation and chronic dialysis in children and adolescents: The 1993 annual report of the north American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 9:61, 1995.

Braun WE: Long-term complications of renal transplantation. *Kidney Int* 37:1363, 1990.

Cecka JM, Terasaki PI (editori): *Clinical Transplants 1995*. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1996.

D'Alessandro AM, Hoffmann RM, et al: Non-heart-beating donors: One response to the organ shortage. *Transplant Rev* 9:168, 1995.

D'Alessandro AM, Sollinger HW, et al: Living-related and unrelated donors for kidney transplantation: A 28-year experience. *Ann Surg* 222:353, 1995.

D'Alessandro AM, Southard JH, et al: Organ preservation. Surg Clin North Am 74:1083, 1994.

Danovitch GM(editor): *Handbook of Kidney Transplantation*, ed. a doua, Boston, Little, Brown and Company, 1996.

Geffner SR, D'Alessandro AM, et al: Living-unrelated renal donor transplantation: The UNOS experience, 1987-1991, în Terasaki PI, Cecka JM (editori): *Clinical Transplants* 1994, Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1995.

Kasiske BL, Ramos EL, et al: The evaluation of renal transplant candidates: Clinical practice guidelines. *J Am Soc Neph* 6:1, 1995.

Le A, Wilson R, et al: Prospective risk stratification in renal transplant candidates for cardiac death. *Am J Kidney Dis* 24:65, 1994.

Morris PJ (editor): *Kidney Transplantation: Principles and Practice*. Philadelphia, WB Saunders, 1994.

Penn I: The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation* 55:742, 1993.

Penn I: The problem of cancer in organ transplant recipients: An overview. *Transplant Sci* 4:23, 1994.

Ramos EL: Recurrent diseases in the renal allograft. *J Am Soc Nephrol* 2:109, 1991.

Reinberg Y, Bumgardner GL, et al: Urological aspects of renal transplantation. *J Urol* 143:2075, 1983.

Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group: A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 61:1029, 1996.

U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group: A comparison of tacrolimuss (FK506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med* 331:1110, 1994.

Wilson SE (editor): *Vascular Access: Principles and Practice*. Ed. a treia, St Louis, Mosby-Year Book, 1996.

Conservarea organelor

Belzer FO, Ashby BS, et al: 24- and 72-hour preservation of canine kidneys, *Lancet* 2:536, 1967.

Belzer FO, D'Alessandro AM: The use of UW solution in clinical transplantation. *Ann Surg* 215:579, 1992.

Collins GM, Bravo-Shugarman MB, et al: Kidney preservation for transplantation: Initial perfusion and 30-hour ice storage. *Lancet* 2:1219, 1969.

D'Alessandro AM, Kalayoglu M, et al: Current status of organ preservation with University of Wisconsin solution. *Arch Pathol Lab Med* 115:306, 1991.

Jamieson NV, Sundberg R, et al: Preservation of the canine liver for 24-48 hours using simple cold storage with UW solution. *Transplantation* 46:517, 1988.

McAnulty JF, Ploeg RJ, et al: Successful five-day perfusion preservation of the canine kidney. *Transplantation* 47:37, 1989.

Ploeg RJ, Goossens D, et al: Successful 72-hour cold storage of dog kidneys with UW solution. *Transplantation* 46:191, 1988.

Southard JH, Pienaar H, et al: The University of Wisconsin solution for organ preservation, în: *Transplantation Reviews*. New York: WB Saunders, 1989, 103.

Southard JH, van Gulik TM, et al: Important components of the UW solution. *Transplantation* 49:250, 1990.

Wahlberg JA, Love R, et al: 72-hour preservation of the dog pancreas. *Transplantation* 43:5, 1987.

CAPITOLUL II

Complicaţii chirurgicale

Josef E. Fischer, Elliott Fegelman şi Jay Johannigman

Riscuri operatorii
Diabetul zaharat
Consideraţii generale
Febra
Complicaţiile plăgii
Infecţia plăgii
Hematoamele plăgii
Seroamele plăgii
Dehiscenţa plăgii
Complicaţiile tractului genito-urinar
Retenţia de urină
Insuficienţă renală acută
Complicaţii respiratorii
Atelectazia
Pneumonitele
Aspiraţia
Edemul pulmonar
Sindromul de embolie grăsoasă
Sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS)
Complicaţii cardiace
Infarctul miocardic
Aritmiile
Hipertensiunea
Stări de hipercoagulabilitate
Stări de hipercoagulabilitate dobândite
Tulburări trombotice moştenite
Parotidite postoperatorii
Complicaţii ale chirurgiei tractului gastrointestinal
Ileusul şi obstrucţia parţială a intestinului subţire
Ineficienţa anastomotică şi fistule
Pierderi intestinale şi fistule
Sindroame postgastrectomie
Complicaţii stomale
Complicaţii metabolice
Sindromul de secreţie inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH)
Tulburările metabolismului tiroidian
Insuficienţa suprarenaliană
Insuficienţa hepatică
Complicaţii psihiatrice
Delirum tremens şi alte forme de delir
Depresia
Situaţii chirurgicale speciale

RISCURI OPERATORII

Riscul operator este definit ca suma totală a anormalităţilor tuturor organelor şi sistemelor, precum şi interacţiunile dintre acestea, care influenţează rezultatul unei operaţii. Pentru a determina riscul operator se identifică pacienţii cu risc, se identifică organele şi sistemele cu risc, se previn complicaţiile sau insuficienţele de organ şi sistem (în special acele aspecte ale instabilităţii sau insuficienţei de organ care sunt reversibile), sau se protejează împotriva acestora şi se îmbunătăţesc rezultatele. Organele şi sistemele care influenţează rezultatul sunt: (1)inima, (2) plămânul, (3) rinichiul, (4) ficatul, (5) echilibrul fluido-coagulant, (6) sistemul nutriţional şi imun, (7) sistemul vascular.

Riscul cardiac. Pentru a estima riscul cardiac se foloseşte indexul de risc cardiac Goldman (Tabelul 11-1). Clasificarea Goldman este centrată de antecedentele personale patologice de infarct miocardic la pacienţii care vor suporta o anestezie generală. Dacă pacientul nu a suferit în antecedente vreun infarct miocardic, riscul de moarte cardiacă este de 1-1,2%. Dacă au trecut mai mult de 6 luni între infarctul miocardic şi intervenţia curentă, riscul este de 6%. Dacă există antecedente de infarct transmural cu 3 luni înaintea intervenţiei chirurgicale, riscul de moarte cardiacă este de 16-37%.

Factorii care predispun la apariţia evenimentelor cardiace, care ameninţă viaţa în perioada perioperatorie includ următoarele antecedente: (1) infarct în ultimele 6 luni, (2) insuficienţa cardiacă congestivă, (3) aritmiile, (4) stenozele aortice, (5) urgenţe sau operaţii complexe, (6) vârstă peste 70 ani, şi (7) stare medicală generală improprie.

Patologia vasculară periferică semnificativă trebuie să avertizeze chirurgul asupra riscului cardiac. Dacă pacientul prezintă antecedente de angină pectorală, trebuie determinat dacă au existat atacuri recente de angină instabilă.

Electrocardiograma (ECG) şi hematocritul sunt semnificative. Testul de stress cardiac este indicat pentru a identifica pacienţii cu risc coronarian. Un test pozitiv de stress cardiac include unul sau mai mulţi din următorii indici: denivelare

ST mai mare de 0,2 mV, frecvență cardiacă inadecvată ca răspuns la stress, hipotensiune. Cel mai sensibil test pentru riscul cardiac este incapacitatea de a pedala pe bicicletă timp de 2 minute și a realiza o frecvență cardiacă mai mare de 100 bătăi/min. Informațiile obținute din ventriculografia cu radionuclid, în repaus și în efort, oferă puține date suplimentare, dar folositoare.

Principala formă de tratament pentru pacienții cu risc cardiac, datorită antecedentelor personale de infarct miocardic, este (dacă este posibil) amânarea operației până la aproximativ 6 luni după infarctul miocardic. Unii pacienți vor fi internați în unitățile de terapie intesivă cu o zi înaintea operației, pentru optimizarea următorilor parametrii: consumul de oxigen, transportul oxigenului în sânge, saturația oxigenului în sângele venos și debitul cardiac. La pacienții cu angină semnificativă, înainte de a realiza o intervenție chirurgicală majoră, pot fi necesare proceduri ca angioplastia sau bypass-ul coronarian. În unele situații, revascularizația cardiovasculară și endarterectomia carotidiană sunt realizate simultan.

Pentru pacienții cu insuficiență congestivă cardiacă, arsenalul terapeutic include blocanți ai canalelor de calciu și beta blocanți, glicozizi digitalici, diuretice. La pacienții cu fibrilație cu ritm rapid, se controlează frecvența cardiacă. Dacă ritmul cardiac nu poate fi reconvertit la ritm sinusal normal folosind glicozizi digitalici, chinidină, sau procainamidă hidroclorid (Pronestyl), trebuie considerată cardioversia. Dacă se tentează cardioversia, întâi trebuie administrată pacientului medicație anticoagulantă pentru prevenirea emboliilor.

Riscul pulmonar. Factorii de risc pulmonar includ fumatul, obezitatea, vârsta avansată și expunerea la noxe. Pacientul cu risc pulmonar poate fi identificat prin teste funcționale simple ca, de exemplu, urcarea rapidă a unei pante sau suflarea într-un chibrit aprins, cu buzele nețuguiate, de la o distanță de 8-10 inci (20-25 cm). Dacă se analizează sângele arterial la un pacient care inspiră aer într-o cameră, nu reducerea P_{O_2} indentifică pacienții cu risc pulmonar semnificativ crescut, ci, mai degrabă, creșterea P_{CO_2} peste 45 mmHg sugerează o afectare gravă a difuziunii. Alți factori de risc, ușor identificabili, sunt: capacitatea pulmonară totală (CPT) sub 50% din valoarea prezisă, volumul expirator forțat pe 1 secundă (VEMS) mai mic de 2 litri. CPT este un test puternic subiectiv, care depinde de pacient, ce este îndemnat de examinator să respire la capacitatea maximă. Pacienții cu presiune arterială pulmonară mai mare de 30 mmHg, prezintă, de asemenea, un risc pulmonar crescut (Tabelul 11-2).

Cel mai sensibil test pentru pacienții care vor suferi o toracotomie este determinarea consumului de oxigen (V_{O_2}).Pacienții cu V_{O_2} maxim sub 15 ml/kg/min vor avea complicații; când consumul de oxigen este peste 20 ml/kg/min complicațiile pulmonare postoperatorii sunt puțin probabile.

Trebuie luată în considerare utilizarea soluțiilor saturate de iodură de potasiu ca expectorant, a spirometriei stimulatorii, a terapiei fizice toracale și a drenajului postural. Antibioticele sunt recomandate pacienților cu bronșiectazii. În perioada postoperatorie, umidifierea gazelor inspirate, terapia fizică toracală, spirometria stimulatorie, și drenajul postural sunt benefice. Utilizarea analgeziei controlate de pacient (PCA), folosind narcotice slabe sau analgezia epidurală postoperatorie, scade incidența complicațiilor postoperatorii.

Tabelul 11-1

Calcularea scorului multifactorial pentru estimarea riscului cardiac în chirurgia noncardiacă

	Puncte
Galop S_3 sau distensie venoasă jugulară la examenul fizic preoperator	11
Infarct miocardic transmural sau subendocardic în ultimele 6 luni	10
Bătăi ventriculare premature mai mult de 5 pe minut, evidențiate în permanență	7
Ritm, altul decât cel sinusal sau extrasistole atriale premature pe ultima electrocardiogramă premergătoare operației	7
Vârstă peste 70 de ani	5
Operație de urgență	4
Chirurgie intratoracică, intraperitoneală sau aortică	3
Evidențierea unei importante stenoze valvulare aortice [a]	3
Stare medicală generală improprie [b]	3

Riscul de complicații cardiace bazate pe acest scor: clasa I (0-5 puncte): 1%; clasa II (6-12 puncte): 5%; clasa III (13-25 puncte): 11%; clasa IV (> 25 puncte): 22%.

[a] La examinarea cardiologului, prin teste neinvazive, sau prin cateterizare cardiacă

[b] Evidențiată prin valori anormale ale electroliților (potasiu < 3,0 meq/L; HCO_3 < 20 meq/L) insuficiență renală (uree sanguină > 50 mg/dl; creatinină >3,0 mg/dl), valori anormale ale gazelor sanguine (P_{O_2}< 60 mmHg; P_{CO_2}> 50 mmHg), anomalii ale funcției hepatice (aspartataminotransferaza crescută sau, la examenul fizic, semne de boală hepatică cronică), sau alte condiții care determină imobilizarea cronică, la pat, a pacientului. SURSA: adaptat după Goldman L, 1983, cu permisia acestuia.

Deoarece majoritatea leziunilor pulmonare sunt rezultatul fumatului sau poluării industriale, încetarea fumatului este esențială pentru pacienții care vor suferi intervenții chirurgicale pe plamân; pentru a obține beneficiul maxim este necesară intreruperea fumatului cu 8 săptămâni preoperator.Terapia fizică pulmonară poate reduce riscul operator. Expectorantele, terapia fizică, spirometria stimulatorie, umidifierea aerului (umidifierea oxigenului nu este obligatorie) și, în caz de bronșiectazii, antibioticele bazate pe culturile florei din sputa pacientului sunt toate recomandate pentru scăderea riscului operator. Cu o bună pregătire, toracotomia poate fi realizată la pacienți cu VEMS mai mic de 1,0 l și CPT de 35-40%.

Tabelul 11-2

Teste funcționale pulmonare care sugerează creșterea riscului complicațiilor pulmonare postoperatorii

CV	sub 70% din valoarea prezisă
VEMS	sub 70% din valoarea prezisă
PEF	sub 200 l/min
VEMS/CV	sub 65%

CV = capacitatea vitală; VEMS = volumul expirator maxim pe secundă; PEF = debit expirator maxim instantaneu de vârf.

Riscul renal. Anormalitățile renale sunt reflectate de creșterea ureei sanguine și nivelului creatininei. Modificările serice apar după pierderea a 75-90% din rezerva renală (Fig. 11-1). Creșterea ureei sanguine și a creatininei, care nu se

datorează deshidratării generale a organismului, înseamnă compromiterea funcției renale în proporție de 75-90%. Creșterea nivelurilor ureei sanguine sau a creatininei serice la un pacient hidratat, poate fi cuantificată măsurând clearance-ul la creatinină:

$$Cl_{Cr} = \frac{(140 - \text{vârsta}) \times \text{greutatea (kg)(ml/min)}}{72 \times \text{Cr (ser) mg/dl}}$$

Vor fi identificate și corectate cauzele reversibile ale insuficienței renale. Acestea includ infecția, tensiunea necontrolată, obstrucția și deshidratarea. Pacientul va fi internat preoperator la terapie intensivă, monitorizat în noaptea premergătoare intervenției chirurgicale, plasându-se un cateter arterial pulmonar, și hidratat cu soluții saline intravenoase asigurând o presiune de umplere optimală, pentru a proteja rinichii. Trebuie evitate aminoglicozidele, atât în administrare sistemică cât și pentru pregătirea intestinului.

Dacă în perioada postoperatorie survine hiperpotasemie severă (peste 7,5 mEq/l), însoțită de modificări ECG, trebuie administrat calciu intravenos și, la scurt timp după acesta, dextroză 50%, 10 unități de insulină și bicarbonat intravenos. Poate fi administrat polystiren sulfonat de sodiu (Kayexalate) – 5 gr. – oral sau în clismă. Nivelul potasiului poate fi scăzut prin administrarea de aminoacizi esențiali și soluții hipertone de dextroză, sub formă de nutriție parenterală totală (NPT). Cum potasiul intră în celule, poate fi necesară administrarea de potasiu. Dacă nivelul ureei sanguine se apropie de 100 mg/dl, apar tulburări ale factorilor de coagulare și disfuncții plachetare, determinând sângerări gastrointestinale, care cresc suplimentar nivelul ureei sanguine. Ultrafiltrarea continuă, peritoneală sau hemodializa sunt necesare uneori.

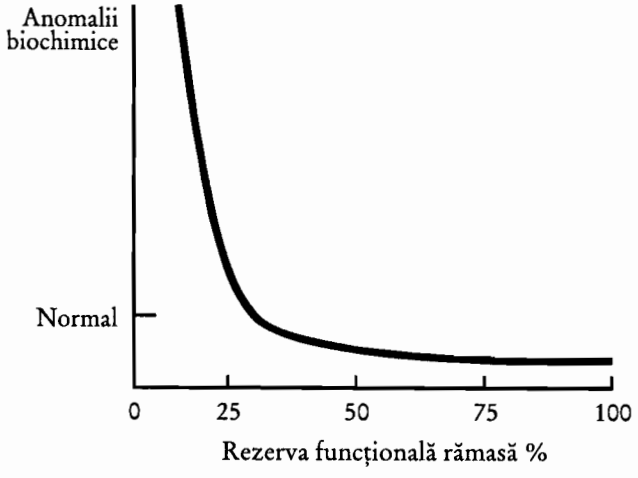


Fig. 11-1. Ilustrarea conceptului conform căruia modificările biochimice sangvine reflectă deteriorarea rezervei renale. În acest concept, modificările biochimice sangvine apar numai când 75-90% din rezerva renală a fost compromisă, în acest moment apărând creșterea ureei și creatininei serice.

Riscul hepatic. Disfuncția hepatică este cel mai bine apreciată prin Criteriile Child-Pugh, care trec în revistă funcția de sinteză, inclusiv albumina, timpul de protrombină, funcția excretorie (bilirubina), statusul nutrițional, prezența sau absența ascitei sau encefalopatiei (Tabelul 11-3). La pacienții cirotici, mortalitatea, în chirurgia non-cardiacă, este sub 5 procente pentru clasa A Child-Pugh, între 5 și 10 procente pentru clasa B și între 20 și 50 de procente sau mai mult pentru clasa C. Când concentrația amoniacului sangvin este peste 150 ng/dl, se estimează o mortalitate de 80 de procente. Când nivelul de albumină este mai mic de 2,0 g/dl, se anticipează o mortalitate asemănătoare. Puțini dintre pacienții cu un nivel al bilirubinei mai mare de 4 mg/dl, ca rezultat al insuficienței hepatice, supraviețuiesc unei operații ce necesită anestezie generală. Asemănător, când timpul de protrombină se prelungește peste 2 secunde, ne putem aștepta la o mortalitate de 40-60%. Un sistem de evaluare pentru pacienții cu boală hepatică care vor suferi o intervenție chirurgicală non-șunt include: concentrația albuminei serice, timpul de protrombină, prezența encefalopatiei și existența, în prezent sau în antecedente, a varicelor (Tabelul 11-4. Fig. 11-2).Pacienții cu disfuncție hepatică decedează, de obicei, prin insuficiență cardiovasculară cu debit crescut și rezistență periferică scăzută.

În situații selecționate, abstinența la alcool, când alcoolul este agentul cauzal, este, probabil, cel mai important element pentru îmbunătățirea funcției hepatice. Pacienții cu ciroză primesc o cantitate mare de calorii din carbohidrați, în special din alcool, un mecanism ciclic a cărui rupere este necesară. Acești pacienți prezintă adesea intoleranță la proteine, de care au nevoie datorită hipercatabolismului, ei necesitând 1,1 g aminoacizi/kg/24 h, în locul rației normale de 0,55 g aminoacizi/kg/24 h. Toleranța la proteine poate fi îmbunătățită prin utilizarea mixturilor nutriționale îmbunătățite cu aminoacizi cu catenă ramificată sau doar a aminoacizilor cu catenă ramificată. La pacienții cu ascită, conversia ascitei necontrolabile în ascită controlabilă medicamentos,

Tabelul 11-3

Clasificarea Child-Pugh a pacienților cu ciroză și risc operator

Parametru	A	B	C
ascită	absentă	controlată	necontrolată
bilirubină	<2,0mg/dl	2,0-3,0 mg/dl	>3,0 mg/dl
encefalopatie	absentă	minimă	avansată
status nutrițional	excelent	bun	scăzut
albumină	>3,5g/dl	3,0-3,5 g/dl	<<3,0 g/dl
mortalitate operatorie	2%	10%	50%

Tabelul 11-4

Predicția mortalității în ciroza hepatică

Câte un punct pentru fiecare din următoarele:
Bilirubină >2,0 mg/dl
Albumină < 3 g/dl
Timp de protrombină > 16 sec
Encefalopatie
Varice prezente sau în antecedente

Punctaj total	*Mortalitate*
1	43%
3	85%
4	100%

SURSA: modificat după Wirthlin LS, van Urk H, și colab.: Predicția mortalității chirurgicale la pacienții cu ciroză hepatică și hemoragie gastroduodenală în absența varicelor. *Surg Gynecol Obstet* 139:65, 1974.

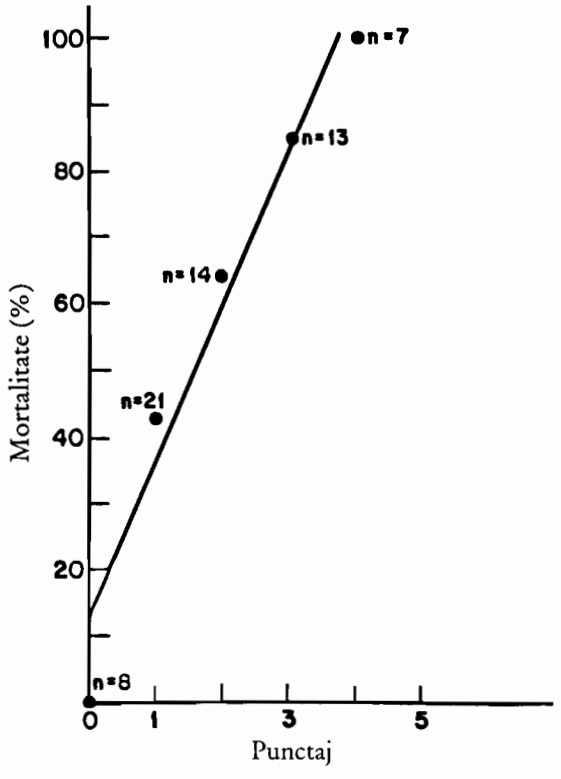


Fig. 11-2. Un sistem de scor arbitrar, ca cel descris în tabelul 11-4, corelează rata mortalității operatorii la pacienții cu ciroză și hemoragie. Acesta este un sistem de scor pentru pacienții cu boală hepatică și hemoragie gastrointestinală. Alte sisteme oferă rezultate similare. O mortalitate operatorie foarte crescută apare la pacienții cu afectare moderată spre severă a funcției hepatice. (Din: *Wirthlin LS, van Urk H, și colab.:* Predicția mortalității chirurgicale la pacienții cu ciroză hepatică și hemoragie gastroduodenală în absența varicelor. *Surg Gynecol Obstet* 139:65, 1974, cu permisiunea acestora.)

scade substanțial riscul operator. În terapie, se combină Spironolactona (Aldactone) și Furosemidul (Lasix) cu restricția de lichide până la 1500 ml/zi. Este de dorit restricția de sodiu la 500 mg/zi, dar greu realizabilă în absența utilizării alimentelor fără sare. O dietă cu 2 g/zi este mult mai realistă.

Riscul hemostatic. Vezi cap. 3.

Deficiențele nutriționale și imunologice. Dificultatea evaluării riscului nutrițional constă în imposibilitatea de a prezice care pacient malnutrit prezintă riscul anormalităților imunologice care însoțesc malnutriția. Statistic, pacienții malnutriți, ca grup, prezintă o rată mai înaltă a complicațiilor. Caracteristicile definitorii ale pacientului sever malnutrit includ o pierdere în greutate mai mare de 15 procente în ultimele 3-4 luni, nivelul albuminei serice mai mic de 3,0 g/dl, anergie la testele cutanate cu antigene injectate și nivelul transferinei serice mai mic de 200 mg/ dl. Dacă aceste caracteristici sunt prezente, pentru a îmbunătății starea pacientului trebuie asigurată nutriție enterală sau parenterală cu 4-5 zile preoperator pentru a normaliza nivelurile de retinol-binding protein, thyroxine-binding prealbumine și transferină. Pacienții care nu prezintă malnutriție severă nu trebuie pregătiți pentru operație cu nutriție parenterală totală; la acest grup NPT crește riscul infecțiilor nosocomiale și nelegate de cateter, fără a îmbunătății alte rezultate suficient pentru a risca o creștere a ratei infecțiilor. La pacienții sever malnutriți, incluși în Veterans' Affairs Cooperative Trial, s-a constatat că îmbunătățirea statusului nutrițional este corelată cu o mortalitate scăzută și mai puține complicații septice.

O dată identificat pacientul cu malnutriție, trebuie realizată pregătirea și însănătoșirea sa. Aceasta se poate realiza prin hrănire acasă, pe tub nasoduodenal pentru 7-10 zile, pentru majoritatea cazurilor nu foarte grave. Dacă este necesară nutriția parenterală, pacienții pot fi externați cu nutriție parenterală acasă înaintea operației.

Riscul vascular (Tromboembolismul). Vezi cap. 21.

DIABETUL ZAHARAT

Diabetul zaharat apare la 2-3 procente din populația generală, cu o rată mai mare pentru populația mai vârstnică. În două studii boala a fost descoperită în perioada perioperativă la 16 - 23% dintre pacienți. Cea mai obișnuită intervenție chirurgicală asociată a fost legată de patologia vasculară, dar, într-o mare proporție pacienții cu diabet au fost descoperiți înaintea intervenției de urgență. Pacienții diabetici reprezintă o provocare specială în timpul îngrijirii chirurgicale, deoarece deteriorarea mecanismului homeostatic pentru glucoză poate duce la cetoacidoză în absența tratamentului sau la hipoglicemie prin supratratament și, de asemenea, datorită incidenței asociate a patologiei vasculare a vaselor mici.

Fiziopatologie. Defectul de bază în diabet este absența efectelor metabolice ale insulinei circulante. Nivelul ridicat al glucozei sanguine este rezultatul utilizării defectuoase din partea țesuturilor periferice și creșterii descărcării de glucoză din ficat. În diabet, scăderea acizilor grași este accentuată, metabolismul corpilor cetonici este limitat, acumulându-se în torentul sangvin și eliminându-se prin rinichi. Glicozuria produce o diureză osmotică ce este amplificată de prezența corpilor cetonici în asociație cu pierderile de sodiu și potasiu. Evaluarea diabetului decompensat include nu numai măsurarea nivelului sangvin al glucozei ci și măsurarea acetonei serice și a nivelului electroliților, puterea de combinare a CO_2 și a pH-ului sanguin.

Anestezia poate afecta metabolismul carbohidraților. Hiperglicemia poate fi crescută prin scăderea accelerată a glucogenului hepatic și catabolismul concomitent al glicogenului muscular, cu formare de acid lactic. Agenții anestezici afectează catabolismul glucoziei, provocând un răspuns hiperglicemic exagerat la epinefrină și o creștere a rezistenței la administrarea exogenă de insulină.

Stressul chirurgical agravează hiperglicemia datorită secreției crescute de epinefrină, hormon de creștere și glucocorticoizi. Secreția crescută de epinefrină este rezultatul prăbușirii accentuate a transformării glicogenului hepatic în glucoză, care este apoi eliberată în circulația generală. De asemenea, glucocorticoizii cresc eliberarea hepatică de glucoză prin mobilizarea proteinelor și exercită un efect antiinsulinic prin stimularea circulației antagoniștilor insulinei.

Efectele adrenalinei și ale glucorticoizilor sunt contracarate prin creșterea secreției endogene de insulină față de o persoană normală, dar, la pacienții diabetici, poate fi necesară o administrare a unor doze mai mari de insulină. Tratamentul este direcționat spre prevenirea cetoacidozei, comei hiperosmolare necetonice, debitului cardiac scăzut asociat cu perfuzie periferică deficitară, dezechilibrului electrolitic, afectării fagocitozei leucocitelor polimorfonucleare și afectării vindecării rănilor, toate acestea fiind legate de diabetul necontrolat.

Management. Pentru pacientul diabetic, analizele de laborator esențiale includ determinarea nivelului hemoglobinei, numărul de leucocite, sumarul de urină pentru glucoză și acetonă, determinarea nivelului glucozei sanguine pe nemâncate și postprandial, nivelele electroliților serici, incluzând potasiul și puterea de combinare a CO_2, nivelul ureei sanguine și, pentru pacienții vârstnici, determinarea nivelului colesterolului seric și electrocardiograma. Măsurarea gazelor sanguine arteriale, poate fi necesară, dacă există suspiciunea de cetoacidoză. Pacienții diabetici trebuie să aibă prioritate în programul operator pentru a diminua efectele postului alimentar și cetozei. Medicația preoperatorie trebuie să fie minimă deoarece pacienții diabetici, în special cei în vârstă, sunt sensibili la narcotice și sedative și există pericolul hipercapniei și hipoxiei. Alegerea anesteziei nu trebuie să fie influențată de prezența diabetului. Anestezia spinală induce o tendință minimă la hiperglicemie, fără a considera stressul chirurgical. Oxidul de azot, tricloretilenul și hidrocarburile halogenate au cel mai mic efect asupra metabolismului carbohidraților. Gradul de control în timpul perioadei perioperatorii trebuie evaluat prin determinări seriale ale nivelului glucozei sanguine și analize urinare pentru glicozurie și acetonurie. Este mai sigur acceptarea glicozuriei medii și creșterea minimă a nivelului glucozei sanguine în perioada perioperatorie, în special la pacienții vârstnici și cardiaci. La pacienții cu hipotensiune postoperatorie, trebuie măsurat nivelul glucozei sanguine pentru a exclude hipoglicemia drept cauză.

De obicei, pacienții cu forme medii de diabet zaharat nu necesită insulină și o dietă controlată este suficientă. Piatra fundamentală, în managementul tuturor diabeticilor, este dieta sau administrarea parenterală. Aportul preoperator pentru un diabetic trebuie să conțină 140-200 g carbohidrați, 60-100 g proteine precum și vitaminele și mineralele adecvate care să furnizeze 1200-2100 kcal zilnic. Dacă este nevoie de fluide parenteral, există anumite avantaje în utilizarea fructozei sau sorbitolului, care pot fi administrate în cantitate de 50 g zilnic la pacientul diabetic, dar fructoza poate produce acidoză lactică. Scopul dietei sau regimului lichidian parenteral este de a menține pacientul fără acetonurie în absența hiperglicemiei excesive. Pacienții care utilizează medicamente orale cu controlul bun al diabetului trebuie să continue folosirea acestora până în preziua operației, în special dacă aceste medicamente sunt tolbutamid sau phenformin. Medicamentele cu acțiune mai lungă, cum ar fi chlorpropamide, trebuie întrerupte cu 72 de ore înaintea operației dacă se intenționează administrarea de insulină. Pacienții care folosesc tolbutamid preoperator, au nevoie, de obicei, de insulină în timpul și imediat după o intervenție chirurgicală majoră. Pacienții care primesc chlorpropamide, de obicei, nu necesită insulină în timpul perioadei perioperatorii imediate.

Terapia cu insulină. Au fost propuse mai multe protocoale pentru administrarea insulinei (Tabelul 11-5). O metodă populară de tratament folosește un regim în care necesarul zilnic de carbohidrați este împărțit în patru doze egale și administrat parenteral, ca dextroză 5-10% în apă, la fiecare 6 ore. Această administrare parenterală inițială de glucoză, este însoțită de injectarea subcutanată de insulină regular, nemodificată în doză egală, cu aproximativ o pătrime din doza de insulină pe care pacientul o primea înaintea operației. Analiza urinei se realizează regulat și se suplimentează doza de insulină cristalină la indicație. În funcție de mărimea glicozuriei se administrează în plus 4-10 unități de insulină în plus pentru fiecare unitate pozitivă. Doze mai mari pot fi indicate când sunt prezente acetonuria, stresul

Tabelul 11-5

Protocolul terapiei cu insulină la pacienții diabetici în chirurgia de mare amploare

1. În ziua anterioară operației

a. Determinarea glucozei plasmatice la ora 5:00 p.m.

b. Montarea perfuziei intravenoase cu dextroză 5% în apă, cu un flux de 50 ml/h și menținerea acestuia până când pacientul ingeră alimente solide fără dificultate postoperator.

c. Perfuzie cu dextroză și administrarea de insulină regular, folosind IVAC sau altă pompă de infuzie. Prepararea soluției de insulină: 50 de unități în 250 ml ser fiziologic 0.9%; lăsați să curgă 60 ml de amestec de infuzie prin perfuzor, pe care îi aruncați, înainte de atașare.

d. Stabiliți fluxul perfuziei cu această ecuație:

$$\text{Insulină (unități/oră)} = \frac{\text{Glucoză plasmatică (mg/dl)}}{100}$$

(Împărțiți la 150 mai degrabă decât la 100 dacă pacientul este slab, sau nu primește corticosteroizi).

e. Se repetă determinarea glicemiei la fiecare 3 ore cu ajustarea dozei de insulină corespunzătoare, necesare pentru a obține un nivel al glucozei plasmatice între 100 și 200 mg/dl.

2. În ziua operației

a. Se continuă perfuzia cu dextroză ca mai sus.

b. Acoperirea necesităților de lichide și electroliți în perioada peri- și post-operatorie numai cu soluții care nu conțin glucoză.

c. Măsurarea glucozei plasmatice la fiecare 2 ore în timpul intervenției chirurgicale și la fiecare 6 ore în rest, pe o perioadă de 24 de ore; ajustarea dozei de insulină în conformitate.

3. În zilele după intervenția chirurgială

a. Continuarea perfuziei cu dextroză și cu alte lichide la fel ca în ziua operației.

b. Măsurarea glucozei plasmatice zilnic, pe nemâncate și după amiază, pentru stabilirea tratamentului cu insulină și ajustarea lui în funcție de necesități.

c. Hipoglicemia neprevăzută (glucoza plasmatică sub 50 mg /dl):

(1) Determinarea glucozei plasmatice; scăderea dozei de insulină în concordanță; tratament oral.

(2) Se administrează intravenos, în bolus, 15 ml dextroză 50% dacă terapia orală este insuficientă.

(3) Se repetă pașii (1) sau (2) la intervale de 15 minute, dacă simptomele persistă sau reapar.

(4) Se determină cauza hipoglicemiei și se tratează cu promptitudine.

d. Se întrerupe perfuzia când pacientul tolerează alimentația solidă.

(1) Se reinstituie tratamentul corespunzător, de două ori pe zi, cu insulină.

(2) Nu se oprește complet perfuzia fără a trece la injecții cu insulină.

SURSA: După Meyer EJ, Lorenzi M și colab.: Diabetic magament by insulin infusion during major surgery. *Am J Surg* 137: 323, 1979, cu permisiunea acestora.

sever, infecția sau hiperglicemia marcată. Avantajul acestei metode este administrarea glucozei și insulinei la intervale regulate, permițând ajustarea dozelor în timpul zilei. Este preferabilă monitorizarea nivelelor sangvine ale glucozei. Dezavantajul major al acestui regim este hipoglicemia care poate rezulta prin întreruperea inadvertentă a perfuziei cu glucoză. Pentru acest regim glicozuria minimă este preferabilă cu condiția absenței acetonuriei.

Al doilea regim de bază este pentru pacienții al căror diabet este controlabil cu o doză unică de insulină cu acțiune lentă și la care nu se așteaptă o evoluție postoperatorie cu complicații. În ziua operației, pacientul primește 50 g glucoză în 1000 ml soluție. Când se începe perfuzia intravenoasă, insulina este administrată în jumătate din doza zilnică ce era necesară anterior. După operație și întoarcerea la reanimare sau la salon, jumătatea rămasă din doza zilnică uzuală este administrată subcutanat. În ziua operației se administrează o doză de insulină, aproximativ egală cu cea din ziua precedentă. În prima zi post operator, doza uzuală de insulină este administrată dimineața, înainte de micul dejun sau la aceiași oră la care s-a început perfuzia în ziua precedentă. Modificările acestui protocol folosesc doze mici de insulină regular subcutanat în timpul perioadei post operatorii bazându-se pe gradul glicozuriei sau, preferabil, pe nivelul seric al glucozei. La pacienții tratați cu o singură doză zilnică injectabilă, dar al căror diabet nu era sub control înaintea intervenției chirurgicale, este indicată conversia la un regim cu insulină solubilă.

Hiperglicemia severă, la pacienții care vor suferi intervenții chirurgicale majore, este mai eficient controlată cu insulină regular intravenos. Problema absorbției insulinei de către recipient a fost depășită prin utilizarea recipienților din plastic, a concentrațiilor mari de insulină, a cantităților mici de albumină și spălarea sistemului perfuzor. Un protocol specific este prezentat în Tabelul 11-6.

Un protocol simplificat a fost propus de Woodruff și colaboratorii. În ziua preoperatorie, pacienții primesc seara doza de insulină, dar nu insulină subcutanat în dimineața operației. Pacientul este programat ca primul caz al zilei. Insulina și glucoza sunt controlate cu două pompe de infuzie separate; o pompă infuzează 5% dextroză în soluție Ringer lactat cu rată de 2 ml/kg/h și cealaltă administrează insulină dintr-un recipient de plastic ce conține 250 ml ser fiziologic la care s-a adăugat 50 de unități insulină regular U-100. Rata infuziei cu insulină se bazează pe nivelul seric al glucozei. Se administrează douăzeci de unități pe oră niveluri ale glucozei peste 200 mg/dl, dar nu se administrează insulină la niveluri sub 80 mg/dl. Intervenția chirurgicală nu se începe până când nivelul glicemiei nu este sub 200 mg/dl. În timpul intervențiilor chirurgicale de urgență sau al operațiilor complicate cu infecții, terapia cu insulină necesită doze mari pentru menținerea nivelului seric al glucozei sub 200 mg/dl. În cazuri extreme, administrarea în bolus de 0,1-0,4 unități/kg poate fi necesară ca supliment.

Cetoacidoza. Pregătirea unui pacient cu cetoacidoză pentru tratamentul chirurgical este critică. Cetoacidoza se poate prezenta ca o urgență chirurgicală. Pacientul cu comă diabetică francă nu este un candidat pentru tratamentul chirurgical, indiferent de indicație. În toate cazurile, pentru restabilirea controlului trebuie folosită insulina cristalină. Page și colaboratorii raportează controlul eficient al comei diabetice cu perfuzie continuă cu doză mică de insulină, utilizând, în medie, 7,2 unități/oră. Glucoza plasmatică, corpii cetonici și acizii grași liberi au scăzut cu 58% în 4 h. Trebuie corectate deshidratarea asociată și anormalitățile electrolitice; cei mai mulți pacienți cu comă avansată necesită, în medie, 2-4 litri de fluide pentru a depăși deshidratarea. Trebuie determinată concentrația serică de potasiu la intervale de 6-8 h. Potasiul este adăugat în lichide, în cantitate de 40 mEq/l, administrat în rată nu mai mare de 25 mEq/h. De obicei, nevoia de potasiu nu depășește 80 mEq. În general nu este nevoie de adăugarea glucozei în lichidele administrate intravenos, cu excepția situațiilor în care nivelul glucozei sanguine scade sub normal. Atonia gastrică este asociată frecvent la cetoacidoză diabetică și deseori este necesar sondajul pentru a scădea riscul aspirației pulmonare. Este posibilă corectarea cetoacidozei în timp destul de rapid pentru ca statusul chirurgical al pacientului să nu fie compromis.

Tabelul 11-6

Protocol de perfuzie continuă cu insulină

1. Adăugați 1 ml insulină regular U 100 în 100 ml soluție salină pentru o concentrație de 1 U/ml.
2. Spălați sistemul perfuzor ținând cont de aderența insulinei la plastic.
3. Pompă IVAC sau IMED (sau chiar pediatrică).
4. Se administrază 0,2 unități/kg în bolus IV și 0,1 unități/kg/h în perfuzie continuă.
5. Se așteaptă o scădere inițială a glicemiei după rehidratare și apoi o scădere de aproximativ de 10% din nivelul inițial al glicemiei pentru fiecare oră (ex.: 50-70 mg/dl/h).
6. Monitorizarea glicemiei la o oră și apoi la 2-4 ore. Măsurarea electroliților plasmatici la fiecare 2-6 ore până la stabilizare.
7. Se dublează rata perfuziei sau se schimbă cu un protocol alternativ dacă glicemia nu scade în două ore.
8. Se oprește perfuzia cu insulină în momentul în care glicemia ajunge la ± 250mg/dl și se schimbă soluția intravenoasă cu conținut 5% dextroză.
9. Datorită timpului de înjumătățire scurt al insulinei intravenoase, insulina (regular, regular plus lente sau cu acțiune intermediară) trebuie administrată cu 20-30 min înaintea întreruperii perfuziei cu insulină. Dozajul se ajustează în concordanță cu durata diabetului, gradul de cetoacidoză, vârsta pacientului, greutate, sensibilitatea cunoscută la insulină, cantitatea de insulină necesară până acum în tratament sau alți factori care afectează cantitatea de insulină necesară (sarcină, insuficiență renală, infecție intercurentă etc.)

Coma hiperosmolară hiperglicemică fară cetoacidoză. Deshidratarea hiperosmolară și coma, este un sindrom relativ neobișnuit, care apare de obicei la diabeticii în vârstă sau la pacienții obezi nediabetici și la pacienții care primesc nutriție parenterală totală. Poate fi un indicator precoce pentru sepsis. Nivelul glucozei sanguine este frecvent peste 1000 mg/dl și corpii cetonici sunt absenți din plasmă și urină. Tratamentul constă în mari cantități de soluții hipotone și insulină intravenos, adeseori 200 unități insulină regular/24 h. Dacă nutriția parenterală este agentul declanșator, trebuie oprită. Scăderea marcată a nivelului glucozei sanguine poate fi obținută cu doze mici de insulină; o doză test de 10 unități poate fi administrată pentru determinarea responsivității. De asemenea, trebuie administrate sodiu și potasiu datorită pierderii prin urină a acestor ioni.

CONSIDERAȚII GENERALE

Răspunsul la injurie și intervenție chirurgicală include antidiureza, creșterea volumului extravascular, febra și tahicardia, acestea fiind rezultatul eliberării de citokine și alți agenți. La pacienții care suferă o anestezie generală, febra în prima noapte postoperatorie este, de obicei, atribuită atelectaziei, dar este probabil rezultatul resetării termostatului central pentru a combate hipotermia care apare în sala de operație. Cum tehnicile de conservare a căldurii organismului devin mult mai răspândite, este posibil ca acest tip de febră să dispară.

Diureza scade, în mod normal, datorită eliberării de hormon antidiuretic (ADH). Tendința la hiponatremie este prezentă în perioada postoperatorie imediată. După intervențiile intraabdominale, diureza care apare intre a 2-4 a zi postoperator este un semn de convalescență normală, cu reabsorția lichidelelor nu numai din intestinul subțire, cu reluarea funcției, dar și din al treilea compartiment și din cavitatea peritoneală. Diureza coincide cu scăderea secreției de aldosteron și de ADH, datorită refacerii volumului intravascular. Deoarece, în mod normal, rata de degradare a albuminei este legată de cantitatea din spațiul extravascular, trecerea albuminei din spațiu intravascular în interstițiu determină creșterea catabolismului său.

Ileusul persistă la nivelul colonului și stomacului, 2 până la 5 zile după tehnicile intraabdominale deschise și, pentru o perioadă considerabil mai scurtă, după chirurgia minim invazivă. Reluarea motilității intestinale este un avantaj fiziologic distinct al chirurgiei cu invazivitate minimă, explicând durata mai scurtă a spitalizării. După procedurile abdominale deschise, intestinul subțire continuă să funcționeze de-a lungul perioadei postoperatorii, permițând folosirea nutriției enterale în perioada imediat post operatorie.

Durerea la nivelul plăgii poate fi severă pentru aproximativ 48-72 h. O reducere considerabilă a cerinței de medicație antialgică poate fi obținută prin utilizarea suturii subcuticulare întărită cu Steri-Strips. Răspunsul metabolic la intervenția chirurgicală și durerea postoperatorie pot fi îmbunătățite prin utilizarea anesteziei locale în cantitate adecvată, chiar și la pacienții cu anestezie generală, epidurală sau spinală. Utilizarea acestor agenți de la începutul procedurii scade răspunsul metabolic la intervenția chirurgicală. Când, la sfârșitul procedurii, se folosește un amestec de agenți cu acțiune scurtă și lungă, scade utilizarea medicației antialgice în perioada post operatorie imediată și, pentru inciziile mici, poate complet înlătura utilizarea narcoticelor.

Fatigabilitatea postoperatorie poate fi rezultatul anesteziei generale, dar la fel de bine și al operației. Este esențial absentă la pacienții la care au fost secționați nervii aferenți, de exemplu la pacienții cu paraplegie. La pacienții în vârstă poate dura 2-3 luni până la ameliorarea fatigabilității. Absența activității fizice în timpul convalescenței duce la amplificarea acestei stări. Infecția sau alte evenimente nefavorabile în perioada postoperatorie pot, de asemenea, prelungi starea de fatigabilitate.

FEBRA

Fiziopatologie. Febra este o tulburare a termoreglării normale a organismului, care este sub controlul hipotalamusului anterior. Temperatura centrală și variațiile ei diurne sunt centrate de o valoare prestabilită, normal 37°C (98-99°F). Există ipoteza conform căreia evoluția febrei apare ca un mecanism protector de combatere a infecției. Este cunoscut faptul că anumite organisme, cum sunt bacteriile și virusurile, sunt sensibile la căldură și pot fi distruse, in vivo, prin inducerea artificială a febrei. Diverse mecanisme, cum ar fi cele pirogene, sunt responsabile pentru apariția febrei. Mecanismele pirogene pot apare datorită agenților infecțioși, ca de exemplu virusuri, bacterii sau fungi, ca rezultat al substanțelor eliberate de aceste organisme sau datorită prezenței acestor organisme. Suplimentar, s-a demonstrat că steroizii, complexele antigen-anticorp și alte substanțe anorganice produc experimental febră.

Toți pirogenii par să declanșeze um mediator comun, pirogenul endogen sau interleukina-1, o monokină produsă de monocite. Neuronii preoptici, termosensibili, sunt localizați în hipotalamusul anterior. Interleukina-1 generează febră alterând activitatea neuronilor termosensibili din hipotalamusul anterior. Când valoarea bazală este depășită, sunt puse în joc mecanismele organismului de creștere a temperaturii, inclusiv conservarea căldurii și creșterea producției de căldură. Temperatura actuală a organismului atinge acel punct la câteva ore după ce valoarea bazală a fost depășită. Interleukina-1 este extrem de puternică; doar câteva nanograme pot afecta hipotalamusul și crește temperatura centrală.

Când termostatul hipotalamic este brusc ridicat la o valoare mai mare de către pirogeni, temperatura sângelui rămâne relativ scăzută. Individul percepe frig și pielea devine rece datorită vasoconstricției induse pentru conservarea căldurii organismului. Poate apărea frisonul, un mecanism puternic de producere a căldurii. Acesta continuă până când temperatura sângelui atinge valoarea termostatului. Dacă temperatura scade brusc, pacientul trece atunci printr-o fază de înroșire sau crizis. În timpul acestei faze, organismul încearcă să se elibereze singur de excesul de căldură prin vasodilatație și transpirație. Înainte de apariția antibioticelor, medicii care așteptau nerăbdători faza de înroșire, știau atunci că febra se va remite curând.

Febra în sine nu este o problemă fiziologică semnificativă, doar dacă temperatura centrală este crescută peste 40,5°C. Cel mai important rol al febrei, la un pacient chirurgical, cu o patologie critică, este de semnal precoce de avertizare pentru infecție sau inflamație. Sursele potențiale includ: injuria, cateterele, tractul urinar, plămânii, leziunile chirurgicale cum ar fi plăgile sau anastomozele, sau tromboflebitele la nivelul venelor pelvice. Reacțiile la medicamente reprezintă o altă cauză comună a febrei.

Febra perioperatorie (Tabelul 11-7). Între 27-58% dintre pacienți dezvoltă febră, cel puțin în primele 24 de ore după o intervenție chirurgicală de amploare medie. Persistența febrei timp de 24 de ore nu este un motiv de alarmă, dacă nu este mare și asociată cu simptome sistemice, cum ar fi frisonul, hipotensiunea, tulburări ale conștienței, scăderea diurezei sau șocul septic. Dacă febra persistă 48 de ore, este considerată semnificativă. De obicei, febra în perioada imediat postoperatorie nu este serioasă, nu este foarte mare și este autolimitată. Este mult mai probabil că febra postoperatorie este rezultatul supracompensării valorii de referință la un pacient căruia i-a fost frig.

Prezența febrei în prima noapte postoperatorie este obișnuită, de obicei atribuită atelectaziei, dar sursele comune pentru febra semnificativă, cum ar fi celulita plăgii, infecțiile

tractului urinar, febra de cateter venos central preexistent sau drenajul unei cavități infectate, trebuie luate în considerare. O reacție întârziată la transfuzie, de natură alergică, poate fi o cauză de febră.

Tabelul 11-7
Cauzele febrei postoperatorii

Infecțioase	Neinfecțioase
Abces	Gută acută
Colecistită acută	Insuficiență adrenală
Sinuzită acută	Atelectazie
Bacteriemie	Deshidratare
Candidoză	Febră postmedicamentoasă
Endocardită	Traumatisme craniene
Hepatită	Malignități
Infecții virale herpetice	Infarct miocardic
Diaree infecțioasă	Pancreatită
Osteomielită	Feocromocitom
Parotidită	Embolie pulmonară
Peritonită	Tromboflebită
Faringită	Tireotoxicoză
Pneumonie	Reacție posttransfuzională
Sindrom postperfuzie	
Infecția dispozitivelor prostetice	
Tromboflebite supurative	
Infecții posttransfuzionale	
Infecții ale tractului urinar	
Infecția plăgii	

SURSA: Howard RJ: Finding the cause of potsoperative fever. *Postgrad Med* 85:223, 1998, cu permisiunea acestora.

Hipertermia malignă. Aceasta este o complicație anestezică rară, raportată pentru prima oară în 1960, când 10 membrii ai unei familii australiene au fost expuși la un anestezic general. Incidența este estimată la aproximativ 1 din 100.000 de anestezii generale. Sindromul constă în creșterea rapidă a temperaturii corpului, de obicei în timpul inițierii anesteziei generale, după administrarea de succinilcolină sau agenți inhalatori puternici, în special halotan. Se dezvoltă rapid acidoză metabolică și dezechilibru electrolitic, cu hipercalcemie asociată. Majoritatea pacienților prezintă hipotonicitatea musculaturii scheletice datorită acidozei. Stadiul final al acestei stări este marcat de creșterea temperaturii până la 42°C, scăderea saturației în oxigen, hipercapnie și aritmie cardiacă.

Prevenția este cel mai sigur mod de limitare a riscului la pacienții susceptibili. Antecedentele familiale de complicații asociate cu anestezicele avertizează asupra acestei posibile complicații letale. O dată ce acest sindrom se declanșează, se administrează dantrolene intravenos în doză de 1 mg/kg și se repetă la nevoie până la o doză totală de 10 mg/kg. Se inițiază prompt măsurile suportive, inclusiv ventilație cu presiune pozitivă cu 100% oxigen, corectarea acidozei și dezechilibrului electrolitic, împachetări reci, monitorizarea diurezei și tratamentul eventualei mioglobinurii. După episodul acut poate fi necesară administrarea orală de dantrolene 1-2 mg/kg de 4 ori pe zi, 1-3 zile pentru prevenirea recurențelor.

Febra în primele 24 de ore. Această febră este, de obicei, atribuită atelectaziei sau insuficienței în curățirea secrețiilor pulmonare. Trebuie evaluate, de asemenea, alte surse, inclusiv plaga, tromboflebite, infecția tractului urinar și cateterele. Este exagerată radiografia toracică de rutină la pacienții care prezintă febră postoperatorie fără simptome sistemice sau semne fizice. Nu este necesară realizarea culturilor din spută, sânge, urină sau recoltarea de sânge pe cateter în absența semnelor sistemice. Numărul leucocitelor este adesea crescut după operație, dar rareori înseamnă că febra este manifestarea unei complicații semnificative. Febra înaltă cu simptome sistemice, cum ar fi frisonul, hipotensiunea, și tulburări ale conștienței este, de obicei, asociată cu complicații severe ale plăgii, ca de exemplu: fasceita necrozantă sau fistula intestinală.

Febra la 24-48 de ore. Febra la 24-48 de ore este atribuită, de obicei, complicațiilor respiratorii. Problemele legate de cateter, în special cateterele preexistente sau cele montate în sala de operație, pot fi, de asemenea, o cauză de febră. Caracteristic complicațiilor septice legate de cateter este faptul că, de obicei, febra nu depășește valoarea bazală. Plaga trebuie atent inspectată pentru evidențierea celulitei, fasceitei necrozante sau miozitei cu clostridium.

Febra după 48-72 de ore. De obicei, la pacienții care sunt afebrili în primele 72 de ore, febra este manifestarea unei complicații severe. Ea poate fi expresia unei tromboflebite, în special la pacienții cu episoade anterioare de complicații tromboflebitice.

Cea mai frecventă cauză de febră după 72 de ore este infecția plăgii, care poate fi latentă sau poate fi asociată creșterea durerii la acest nivel. Trebuie, de asemenea, suspectate infecțiile tractului urinar, în special la pacienții cateterizați. Complicațiile infecțioase mai rare includ pneumonii, colecistită acută (în special, colecistita alitiazică la pacienții imobilizați care primesc mari cantități de sânge), pancreatită idiopatică postoperatorie (deși, de obicei, această complicație ocazională se manifestă în perioada imediat postoperatorie) și alergie medicamentoasă. Infecțiile nozocomiale mai puțin obișnuite pot să apară la pacienții imunocompromiși, în special la cei trasplantați. Ocazional, pacienții suferă necroză hepatică secundară hidrocarburilor clorurate, dar, de obicei, aceasta se manifestă în perioada imediat postoperatorie. După transfuzie se pot dezvolta hepatita B, hepatita C, virusul citomegalic și alte boli virale.

Candidoza poate complica nutriția parenterală intravenoasă. În culturile inițiale din sânge, recoltate în timp ce pacientul este simptomatic, este posibil să nu se dezvolte Candida. Dacă aceasta se dezvoltă din culturi recoltate dintr-unul sau două produse patologice cum ar fi: piele, spută sau urină, pacientul trebuie tratat cu amfotericină B și linia de NPT trebuie mutată.

Febra care apare la o săptămână postoperator este aproape totdeauna indicația unei complicații severe, dacă nu este rezultatul unei alergii medicamentoase. Infecția tardivă poate fi rezultatul dezunirii unei anastomoze, unui abces adiacent unei anastomoze sau unei infecții profunde a plăgii, supresată de antibiotice.

COMPLICAȚIILE PLĂGII

Infecția plăgii

Factori predispozanți. Contaminarea plăgii apare în sala de operații, dar nu toate rănile contaminate cu bacterii dezvoltă infecții. În vreme ce majoritatea contaminărilor au loc în interiorul câmpului operator (de exemplu prin manipularea unui viscer cavitar), o altă sursă majoră de contaminare

a plăgii o reprezintă mediul înconjurător. Trebuie realizate eforturi pentru reducerea încărcăturii bacteriene din sala de operații. Acestea includ filtre, schimbarea hainelor, acoperirea corespunzătoare a feței și a părului și utilizarea periuțelor pentru a reduce răspândirea bacteriilor personale. De asemenea, se pot purta cipici, dar eficacitatea lor este îndoielnică. Între operații, pereții și podelele trebuie șterși cu soluții antiseptice pentru a reduce ambientul bacterian din sala de operație. Lumina ultravioletă de la intrări poate fi eficientă pentru sterilizarea suprafețelor; schimbările frecvente ale aerului, de 20 de ori pe minut sunt importante.

Sterilizarea trebuie să fie corespunzătoare. Întreruperile în lanțul tehnologic sunt, în mod deosebit, importante. Contaminarea halatelor, mănușilor și a instrumentelor trebuie prompt remediată. Mănușile trebuie imediat schimbate când se descoperă deficiențe. În special în timpul procedurilor îndelungate, este importantă acoperirea plăgii și a viscerelor și menținerea lor umede.

Staphilococcus aureus este cel mai frecvent organism patogen implicat. Germenii intestinali contaminează frecvent plaga, când se realizează operații pe intestin. Streptococii hemolitici sunt responsabili de 3% dintre infecțiile plăgii. Ocazional, „febra chirurgicală stacojie" poate complica aceste infecții. Alți patogeni, mai puțin comuni, sunt enterococii, *Pseudomonas, Proteus* și *Klebsiella.*

Incidența infecțiilor care se dezvoltă în plăgi curate, atraumatice și neinfectate este de 3,3-4%. Pentru plăgile curate, care nu necesită intervenție de urgență, plăgile drenate și cele înjunghiate, incidența este de 7,4% și crește la 10,8% pentru intervențiile care deschid bronhiile, tractul gastrointestinal sau cavitatea orofaringiană, cu contaminare neobișnuită. Clasificarea plăgilor este prezentată în Tabelul 11-8.

Datorită întreruperilor în lanțul tehnologic, rata infecțiilor crește la 16,3% și, în intervențiile pe viscere perforate, se raportează o rată a infecțiilor de peste 28,3%. În ultimele situații, se urmărește temporizarea suturii primare sau prelungirea drenajului aspirativ închis al suturii primare.

Tabelul 11-8

Clasificarea plăgilor operatorii

Clasa	*Descrierea plăgii*	*Exemple*
I	Curată	Plăgi operatorii atraumatice, neinfectate, în care nu sunt implicate tracturile respirator, alimentar sau genitourinar.
II	Curată-contaminată	Plăgi operatorii în care sunt implicate tracturile respirator, alimentar sau genitourinar, dar numai cu o minimă contaminare.
III	Contaminată	Plăgile traumatice recente; plăgi cu afectarea majoră a tehnicii sterile; plăgi realizate la nivelul sau în apropierea tegumentului contaminat.
IV	Infectată	Plăgi la care se constată infecție purulentă.

SURSA: Report of an Ad Hoc Committee of the Committee on Trauma, Division of Medical Sciences, National Academy of Sciences-National Research Council, 1964, cu permisiunea acestora.

Rata infecțiilor plăgii crește de la 4,7% în subpopulația de pacienți cu vârste cuprinse între 15-24 de ani, la 10% la pacienții peste 65 de ani. Diabetul nu este un factor independent de risc când se asociază vârstei, în vreme ce steroizii cresc, în general, rata infecțiilor plăgii de la 7 la 16%. Obezitatea dublează rata infecțiilor. Infecțiile la distanță cresc rata infecțiilor plăgii. Durata operației este o variabilă importantă; 3,6% dintre intervențiile care durează 30 de minute sau mai puțin se infectează, în vreme ce 18% dintre intervențiile care durează peste 6 ore sunt urmate de infecție. Pacienții malnutriți au o incidență crescută a infecțiilor, dar foarte mulți factori, inclusiv cancerul și intervențiile prelungite, se regăsesc ca variabile. Temperatura este un factor determinant al infecției plăgii; pacienții care sunt încălziți în timpul operației au o incidență mai scăzută decât pacienții cărora le este frig. Purtătorii de *S. aureus*, personalul sălii de operație sau chiar bolnavii înșiși cresc incidența infecției plăgii. Factorii care influențează infecția plăgii sunt prezentați în Tabelul 11-9.

Tabelul 11-9

Factorii care influențează infecția plăgii

Sursa de bacterii
Tipul bacteriilor
Virulența bacteriană
Rezistența bacteriană la antibiotice
Dimensiunea inoculului bacterian
Pregătirea tegumentului
Durata intervenției
Amploarea distrugerilor tisulare
Prezența hematoamelor sau seroamelor
Prezența corpilor străini
Folosirea inadecvată a electrocauterului
Vârsta pacientului
Hipoxemia
Hipotermia
Prezența afecțiunilor cronice (de exemplu insuficiență renală, insuficiență hepatică, boală pulmonară obstructivă cronică, malignități, diabet zaharat)
Hipotensiune sau șoc
Malnutriție
Utilizarea medicamentelor imunosupresive
Obezitate
Corticosteroizi
Agenți chimioterapici
Purtător de *S.aureus*

Profilaxie. Rata infecțiilor plăgii poate fi redusă printr-o varietate de mijloace, incluzând (1) pregătirea tegumentului, (2) pregătirea intestinului, (3) antibioterapie profilactică, (4) meticulozitate tehnică, (5) menținerea temperaturii, și (6) drenaj corespunzător.

Orice leziune a tegumentului, în special dacă pregătirea acestuie este realizată în seara premergătoare operației, crește rata de infecție. Îndepărtarea părului fin nu este necesară decât dacă interferă tehnic cu sutura plăgii. Dacă este necesară îndepărtarea părului, tunderea imediat înaintea intervenției chirurgicale sau utilizarea unui agent depilator dă o rată a infecției plăgii de 2%, față de 5% în cazul raderii sau tunderii în seara premergătoare sau raderii preoperatorii.

Tabelul 11-10

Recomandările Centrului Medical al Universității din Cincinnati privind antibioprofilaxia chirurgicală

Operație	*Patogeni*	*Antibiotic recomadat*	*Doze*[a,b,c]
Cardiacă: toate cu sternotomie, bypass cardiopulmonar	*S. aureus, S. epidermis,* gram-negativi intestinali	1)cefuroxime sau 2)cefazolin sau 3)vancomicin[d]	1,5 g iv preinducție și la fiecare 8 h pentru 48 h 1-2 g iv preinducție și la fiecare 8 h pentru 48 h 15 mg/kg iv preinducție și 10 mg/kg la 12 h pentru 48 h
Vasculară noncardiacă: rezecție aortică și bypass prostetic	*S. aureus, S.epidermis,* gram-negativi intestinali	1)cefazolin sau 2)vancomicin[d]	1 g iv preinducție și la fiecare 8 h pentru 48 h 15 mg/kg iv preinducție
Ortopedică: inserția protezelor articulare, operații deschise	*S. aureus, S. epidermis*	1)cefazolin sau 2)vancomicin[d]	1 g iv preinducție 15 mg/kg iv preinducție
Neurochirurgie	*S. aureus, S. epidermis*	1)cefazolin sau 2)vancomicin[d]	1 g iv preinducție 15 mg/kg iv preinducție
Cap și gât: operații implicând membranele mucoase și țesuturile profunde	Aerobi și anaerobi orali, *S. areus*, streptococi	1) cefazolin sau 2)clindamicină	2g iv preinducție și la fiecare 8 h pentru 24 h 600 mg iv preinducție și la fiecare 8 h pentru 24 h
Toracică generală: pulmonară și esofagiană	Anaerobi orali, *S. aureus*, streptococi, gram-negativi intestinali	1) cefazolin sau 2)doxiciclină sau 3) clindamicină	1-2 g iv preinducție 200 mg iv preinducție 600 mg iv preinducție
Gastroduodenală: bariatrică, pacienți cu ulcer tratați cu blocanți ai receptorilor H_2, ulcer duodenal sângerând, cancer gastric	Floră orofaringiană, gram-negativi intestinali, *S. aureus*	1) cefazolin sau 2) gentamicină + clindamicină	1-2 g iv preinducție 2,5 mg/kg iv + 600 mg iv preinducție
Colorectală: operații care deschid colonul și rectul	Aerobi și anaerobi intestinali	1) oral neomicină + eritromicină sau 2) cefazolin + metronidazol	Câte 1 g la 1 pm, 2 pm, 11 pm în ziua premergătoare operației 1-2 g iv preinducție 500 mg iv preinducție
Apendicectomie: apendicită simplă (antibioterapia este empirică sau definitivă pentru complicațiile apendicitei)	Aerobi și anaerobi intestinali	1)cefazolin + metronidazol sau 2) gentamicină + metronidazol	1-2 g iv preinducție 500 mg iv preinducție 2,5 mg/kg iv + 500 mg iv preinducție
Cezariană	Aerobi și anaerobi intestinali, enterococi, streptococi de grup B	1) cefazolin sau 2) TMP/SMX[e]	1 g iv după pensarea cordonului 320/1200 mg iv după pensarea cordonului
Histerectomie	Aerobi și anaerobi intestinali, enterococi, streptococi de grup B	1) cefazolin sau 2) doxiciclină	1 g iv preinducție 200 mg iv preinducție
Traumatisme abdominale	Aerobi și anaerobi intestinali	1) cefazolin + metronidazol sau 2) gentamicină + clindamicină	2 g iv preinducție + 500 mg iv preinducție 2,5 mg/kg iv + 600 mg iv preinducție

[a] Pentru pacienții >100 kg, doza este de 2 g cefazolin.

[b] Pentru operațiile prelungite, dozele intraoperatorii trebuie administrate la următoarele intervale: cefazolin (4 ore), cefuroxime (4 ore), vancomicin (12 ore), clindamicină (6 ore), metronidazol (8 ore).

[c] Nu se recomandă doze postoperatorii, dacă nu există o altă patologie.

[d] Vancomicina este recomandată numai în alergia la cefalosporină și pentru pacienții care au primit recent cefalosporine.

[e] TMP/SMX = trimethoprim/sulfamethoxazol (Bactrim).

Pregătirea intestinului reduce riscul de infecție a plăgii. Pregătirea mecanică, cu lichide clare și catartice, este foarte eficientă. Cu toate că este dificil de demonstrat reducerea ratei infecțiilor plăgii după utilizarea antibioterapiei sistemice adecvate și corespunzătoare, cei mai mulți autori cred că există un efect benefic cumulativ. Cel mai frecvent utilizat este regimul Condon-Nichols, cu eritromicină-neomicină, dar regimurile bazate pe metronidazol sunt tot mai frecvente.

Antibioterapia sistemică trebuie administrată imediat înaintea realizării inciziei și nivelurile serice se mențin pe toată durata intervenției deasupra concentrației minime inhibitorii. Ajustarea dozei este necesară în intervențiile prelungite. În Tabelul 11-10 sunt prezentate antibioticele corespunzătoare. Nu există un consens privind continuarea utilizării antibioticelor după suturarea plăgii. Mulți cred că nu este necesară, cu excepția contaminării masive, caz în care antibioterapia profilactică devine terapeutică. Unii autori cred că rata infecției după o operație curată, selecționată, poate fi redusă la jumătate, de la 4 la 2% cu o singură doză de cefalosporină de prima generație; alții sunt preocupați de răspândirea organismelor rezistente și cred că profilaxia pe scară largă nu este necesară.

Meticulozitatea tehnică, hemostaza și manipularea blândă a țesuturilor contribuie la scăderea ratei de infecție. Țesuturile trebuie păstrate calde și umede, în special în timpul intervențiilor prelungite. Observațiile sugerează că infecțiile plăgii pot fi prevenite în absența hipotermiei. Deși tehnicile de încălzire a corpului au fost îmbunătățite, ele nu au îndepărtat complet hipotermia.Toate părțile expuse ale pacientului trebuie acoperite și, înaintea intervenției, trebuie folosită o învelitoare încălzită. Lichidele administrate și cele pentru irigație trebuie să fie calde.

Plăgile care necesită drenaj prezintă un risc mai mare de infecție (11% versus 5% pentru plăgile nedrenate), dar nu se poate concluziona că drenajele sunt responsabile pentru infecție. Drenajele pot fi folosite datorită preocupării pentru hemostază adecvată.

Manifestări clinice. Infecțiile plăgii sunt clasificate ca minore, de exemplu material purulent în jurul suturilor tegumentare, sau majore, de exemplu colecții distincte de puroi la nivelul plăgii. Infecțiile superficiale sunt limitate la piele și la țesutul subcutanat; infecțiile profunde implică arii ale plăgii de sub nivelul fasciei.

Manifestările clinice ale infecției plăgii includ *rubor, calor, tumor* și *dolor*. Pacientul poate prezenta durere (*dolor*), care este neobișnuit de severă, raportată la magnitudinea intervenției sau la timpul scurs de la intervenție. Plaga poate fi caldă la atingere (*calor*), poate fi umflată și edemațiată (*tumor*) și poate fi înconjurată de roșeață și celulită (*rubor*). Dacă drenajul nu este prompt, abcesul plăgii rezultat poate fi însoțit de celulită substanțială. Febra – 39°C – este, de obicei, prezentă și însoțită de creșterea frecvenței pulsului.

Infecțiile plăgii sunt, de obicei, evidente între a cincea și a opta zi postoperator. Când pacienții au primit antibiotice, infecțiile plăgii pot deveni manifeste la săptămâni după intervenția chirurgicală. În cazul fasceitelor necrozante severe și a miozitelor cu clostridium, manifestările pot apărea în cursul a 24 de ore.

Conduită. Managementul infecțiilor plăgii depinde de amploarea distrucției și de tipul de infecție. O colecție simplă de material purulent la nivelul tegumentului și țesutului subcutanat, fără a fi înconjurată de celulită severă, este tratată prin deschiderea plăgii. Plaga este deschisă suficient pentru a asigura un drenaj adecvat și se introduce o meșă care să prevină închiderea tegumentului și a țesutului subcutanat superficial înaintea drenajului complet.

Doar deschiderea plăgii nu este suficientă în miozitele severe cu clostridium sau în fasceitele necrozante cu pierderea viabilității fasciilor sau mușchilor. Debridarea radicală este necesară pentru a salva viața pacientului. Descărcarea de puroi cu aspect de „spălătură de vase" trebuie să avertizeze chirurgul despre posibilitatea apariției fasceitei necrozante. Un frotiu colorat Gram va evidenția floră mixtă, bacili gram-negativi și coci gram-pozitivi. Miozita cu clostridium se manifestă prin crepitații (datorită gazului din țesuturi), care pot fi, de asemenea, prezente în fasceitele necrozante, și vezicule la nivelul tegumentului. În ambele situații pacientul este mai grav bolnav decât este de așteptat datorită unei simple infecții la plagă. Când infecția plăgii este asociată cu celulită înconjurătoare și edem, este necesară utilizarea antibioticelor împreună cu deschiderea și debridarea plăgii. Un frotiu colorat Gram poate identifica o parte din organismele patogene. În absența informațiilor specifice, se practică culturi din plagă și pacientul este tratat cu ampicilină (sau clindamicină), gentamicină și metronidazol sau o combinație de antibiotice care să acopere organismul patogen care este cel mai probabil implicat. Dacă streptococul hemolitic este organismul incriminat, se administrează penicilină timp de 1 săptămână.

Pacienții diabetici sunt predispuși să dezvolte gangrena Fournier, care este o formă de fasceită necrozantă la nivelul perineului și regiunii inghinale. Acești pacienți necesită o debridare largă. Frecvent, gangrena Fournier este fatală, cu o rată de mortalitate de 35-75%.

Hematoamele plăgii

Hematoamele plăgii sunt cauzate de hemostaza inadecvată. La formarea hematomului contribuie medicația anticoagulantă, fibrinoliza, policitemia vera, afecțiunile mieloproliferative și sinteza scăzută sau inadecvată a factorilor de coagulare.Trebuie avută mare grijă la sutura inciziei unui pacient în stare de șoc sau cu hipotensiune indusă, sau la sutura plăgilor pentru care s-a folosit adrenalină. Hematoamele reprezintă medii bune de cultură pentru bacteriile care pot contamina plaga și o barieră care împiedică apoziția marginilor plăgii. După rezolvarea hematomului, poate apărea o cicatrice cu aspect mai puțin cosmetic.

Hematoamele plăgii se manifestă prin durere și inflamație la acest nivelul. Drenajul, dacă există, este, de obicei, serosangvinolent, indicând o colecție de material hemoragic la nivelul plăgii. În anumite localizări, cum este gâtul, hematomul masiv poate amenința viața și trebuie evacuat imediat.

Când hematomul este descoperit imediat postoperator, pacientul trebuie reintrodus imediat în sala de operație și, în condiții sterile, se deschide plaga, se evacuează hematomul, se descoperă vasul implicat și se ligaturează și plaga se suturează per primam. Dacă hematoamele sunt descoperite mai târziu, se aplică la nivelul plăgii căldură și se monitorizează pacientul în speranța că hematomul nu a fost contaminat. Când chirurgul suspicionează posibilitatea apariției unui hematom postoperator, datorită factorilor predispozanți sau a hemostazei dificile, se folosește un tub de dren. Cateterul trebuie exteriorizat printr-o incizie separată la distanță de plaga primară.

Seroamele plăgii

Seroamele sunt colecții limfatice, care, de obicei, rezultă din și însoțesc operațiile în care se disecă țesutul limfatic, de exemplu: disecția axilară și inghinală. Pentru a preveni seroamele, se folosesc tuburi de dren care se mențin până când drenajul încetează, dar acestea nu sunt întotdeauna eficiente. Seroamele sunt un teren fertil pentru bacteriile care pot determine infecții ale plăgii. Dacă seroamele sunt descoperite în perioada postoperatorie, este indicat drenajul repetat sau, preferabil, plasarea unui tub de dren percutan, până când nu se mai acumulează lichid și este permisă alipirea tegumentului. Pansamentul compresiv, împreună cu aspirația și drenajul continuu pot fi folositoare.

Dehiscența plăgii

Dehiscența reprezintă o soluție de continuitate la nivelul stratului fascial, în vreme ce *eviscerația* constă în exteriorizarea conținutului peritoneal prin soluția de continuitate fascială. Incidența dehiscenței plăgii variază între 0,5-3,0%, cu o medie de 2,6% pentru intervențiile abdominale. Dehiscența apare la 1,3% dintre pacienții cu vârsta sub 45 de ani și la 5,4% dintre pacienții de peste 45 de ani. Multe dintre caracteristicile pacienților contribuie la dehiscența fascială, dar, de obicei, aceasta este cauzată de un factor de tehnică. Caracteristicile pacienților care contribuie la dehiscența fascială ar trebui să sensibilizeze chirurgul în luarea unor precauții, de tipul suturii strânse sau sau al suturii fasciale cu retenție anterioară, care nu pot preveni dehiscența, dar pot preveni eventrația.

Malnutriția, hipoproteinemia, obezitatea, malignitățile cu deficiențe imune, uremia, diabetul (în special cel cu un control redus al nivelului glicemiei), tusea cu creșterea presiunii abdominale și infecțiile la distanță sunt factori de risc. Dehiscența plăgii apare la 5% dintre pacienții cu cancer, comparativ cu mai puțin de 2% dintre pacienții cu afecțiuni benigne. Icterul a fost asociat cu o incidență crescută a dehiscenței plăgii, dar nu este evident dacă acesta este efectul direct al bilirubinei sau al tuturor deficiențelor care însoțesc stadiul terminal al bolii hepatice. Drenajul biliar preoperator nu determină scăderea complicațiilor plăgii sau a dehiscenței. Ascita crește incidența dehiscențelor plăgii.

Factorii locali care cresc riscul de dehiscență a plăgii sunt reprezentați de hemoragie, infecție, material de sutură excesiv și defecte de tehnică. Observațiile sunt contradictorii în ceea ce privește incidența mai mare a dehiscențelor după incizii verticale, comparativ cu inciziile orizontale, dar este unanim acceptat că atunci când apare o soluție de continuitate la nivelul unei incizii, incidența dehiscențelor este crescută.

Un studiu multicentric, randomizat, prospectiv, compară sutura inciziei abdominale mediene cu fir întrerupt de acid poliglicolic cu sutura continuă. Per total, rata dehiscenței a fost de 1,6% în grupul cu sutură continuă și de 2% în grupul cu sutură întreruptă. Rata dehiscențelor a fost semnificativ mai mare în grupul cu sutură întreruptă, când plăgile au fost contaminate. Materialele de sutură monofilament conferă o incidență mai redusă a dehiscențelor decât cele multifilare.

Vitamina C este esențială pentru sinteza colagenului și formarea fibroblaștilor, pentru distrucția bacteriană și producerea de superoxizi de către neutrofile. Mulți pacienți vârstnici prezintă scorbut subclinic, o condiție asociată cu o creștere de opt ori a incidenței dehiscenței plăgii. Zincul este cofactor pentru numeroase enzime și procese mitotice, în special în celulele epiteliale și fibroblaști. Pacienții cu diaree, insuficiență hepatică sau stress cronic pot prezenta deficiență de zinc, care este asociată cu o cicatrizare de slabă calitate. Steroizii, administrați topic sau sistemic, au un efect negativ asupra cicatrizării plăgii, interferând cu acest proces la toate nivelurile, afectând inflamația, funcția magrofagelor de la nivelul plăgii, proliferarea capilară și fibroblastică. Vitamina A poate contracara aceste efecte.

Chimioterapia inhibă cicatrizarea plăgii. La pacienții cu boli neoplazice, chimioterapicele nu trebuie utilizate în prima săptămână și probabil nici în a doua și a treia săptămână după operație. În patologia mamară, utilizarea 5-flourouracilului în prima săptămână postoperator crește incidența dehiscenței tegumentului și întârzie vindecarea. Un studiu care a urmărit administrerea de 5-flourouracil la pacienții cu cancer de colon, în timpul și după operație, nu a înregistrat efecte negative asupra cicatrizării plăgii. Sunt cunoscute efectele dăunătoare ale iradierii asupra vindecării plăgii, datorate unor factori foarte variați, incluzând aici interferența cu sinteza proteică normală, cu mitozele, cu migrația factorilor inflamatori și maturația colagenului. Radioterapia determină, de asemenea, obstrucția vaselor mici și fibroză, care contribuie la menținerea cercului vicios al hipoperfuziei și hipoxiei locale.

Manifestări clinice. Dehiscența fără eviscerație poate fi detectată prin apariția „clasică" a lichidului roz-portocaliu în punga de dren de la nivelul plăgii, semn care este prezent în 85% din cazuri, în a patra sau a cincea zi postoperator. După apariția acestui drenaj, pacientul trebuie reintrodus în sala de operație, unde se deschide plaga în condiții sterile. Dehiscența poate deveni manifestă când se îndepărtează sutura tegumentară și poate apărea eviscerația conținutului abdominal. Dacă apare eviscerația, se aplică, pe viscerele exteriorizate sau pe oment, câmpuri sterile umede și pacientul este introdus în sala de operație. Dehiscețele se prezintă mai târziu ca hernii incizionale.

Tratament. Conduita depinde de starea pacientului. În anumite circumstanțe, dacă nu există eviscerație, se preferă tratamentul conservator al pacientului, cu pansament compresiv steril al plăgii și centură, acceptând hernia postoperatorie. Repararea defectului este variabilă, dar, în general, presupune a sutură strânsă. Sunt puține motive pentru a încerca să refaci o sutură ale cărei fire, plasate corespunzător la 1 cm, sunt depășite. Trebuie administrată antibioterapie perioperatorie (preferabil cu spectru larg). Mortalitatea asocită cu dehiscența plăgii a fost redusă de la peste 30%, la mai puțin de 1%. Incidența herniilor postoperatorii raportate este inexactă, dar probabil peste 30%.

COMPLICAȚIILE TRACTULUI GENITOURINAR

Retenția urinară

Retenția de urină complică frecvent operațiile la bărbați, dar apare rareori la femei. În timp ce incidența retenției urinare după intervenții abdominale majore ajunge la 4-5%, incidența după chirurgie anorectală poate fi mai mare de 50%. Micțiunea presupune o interacțiune coordonată între inhibarea receptorilor alfa-adrenergici din musculatura netedă de la nivelul colului vezical și al uretrei și stimularea parasimpatică, astfel încât vezica se contractă și poate elimina urina. Stressul, durerea, anestezia spinală și diverse reflexe anorectale contribuie la creșterea stimulării alfa-adrenergice, care împiedică relaxarea musculaturii din jurul colului

vezical. Într-un studiu, administrând phenoxybenzamine la 58 de pacienți bărbați vârstnici, după herniorafie inghinală, nu s-a observat nici un episod de retenție urinară, comparativ cu o incidență de 26% a retenției la 44 de pacienți din grupul de control. Un studiu similar, utilizând bethanechol pentru stimularea activității parasimpatice, nu a evidențiat nici un beneficiu. Utilizarea de prazosin hydrochloride într-un studiu prospectiv randomizat asupra pacienților bărbați cu intervenție chirurgicală pentru proteză de șold sau genunchi a determinat o reducere semnificativă a incidenței retenției urinare postoperatorii: 21% în grupul tratat, comparativ cu 59% în grupul de control.

Un alt factor de risc pentru retenția urinară, în special la pacienții în vârstă, este volumul lichidelor perfuzate. Un volum minim de lichide trebuie perfuzat în situațiile în care pierderea de sânge este minimă și pacientul nu este deshidratat.

În retenția urinară, pacientul prezintă urgență micțională, discomfort și senzație de plenitudine vezicală, iar vezica mărită poate fi detectată prin percuție deasupra simfizei pubiene. Inițial, caterizarea vezicii urinare se realizează cu sondă tare și apoi în mod obișnuit. Vezica nu trebuie lăsată să se destindă mai mult de 6 ore, deoarece aceasta poate afecta capacitatea micțională a pacientului după îndepărtarea cateterului. Dacă este nevoie de mai mult de două cateterizări, se montează o sondă Foley, care se lasă pe loc între 2 și 7 zile.

Insuficiența renală acută

Etiologie. ***Resuscitare inadecvată.*** In prezența hipotensiunii, eliberarea de catecolamine și stimularea noradrenergică de către sistemul nervos simpatic scad fluxul sangvin renal. În plus, este activat sistemul renină-angiotensină cu șuntarea sangvină a arteriolelor aferente, deprivând cortexul și tubulii de fluxul sangvin. O regulă de bază în tratarea pacienților gravi este asigurarea unei diureze adecvate și semnificative înainte de intrarea în sala de operație, și, dacă există timp, și resuscitarea acestor pacienți. Trebuie reamintit că la pacienții vârstnici nu rehidratarea rapidă sau transfuzia sunt responsabile de insuficiență cardiacă acută, ci *supra*hidratarea și *supra*transfuzia. Dacă există o îndoială asupra statusului volemic al pacientului, înainte de intrarea în sala de operație, trebuie montat un cateter în artera pulmonară pentru optimizarea volemiei și satusului lichidian al pacientului și se întârzie operația până când diureza este adecvată înainte de inducția anesteziei generale. În prezența reacțiilor secundare la transfuzie, a sepsisului, a disfuncției miocardice sau a leziunilor zdrobite, diureza trebuie restabilită prin utilizarea manitolului sau furosemidului (ultimul fiind administrat numai după refacerea volemiei). Trebuie, de asemenea, administrat bicarbonat pentru alcalinizarea urinii. Alte cauze de insuficiență renală acută sunt prezentate în Tabelul 11-11.

Toxicitate medicamentoasă. O a doua cauză importantă de insuficiență renală acută la pacienții chirurgicali o constituie utilizarea medicamentelor nefrotoxice, în special aminoglicozide, vancomicină, amfotericină B și, ocazional, doze mari de penicilină G sau sulfonamide. Se utilizează monitorizarea farmacocinetică pentru determinarea concentrației plasmatice minime inhibitorii necesare pentru microbul incriminat. Monitorizarea farmacocinetică nu previne și nu poate reduce substanțial toxicitatea vestibulară sau incidența insuficienței renale. Heroina, tiazidele, litiul și ocazional vitamina D sunt, de asemenea, responsabile pentru disfuncția renală. Acetaminofenul, în doze mari, poate cauza, pe lângă insuficiența hepatică, și nefrită interstițială (Tabelul 11-12).

Tabelul 11-11
Cauze de insuficiență renală acută

Prerenale
Reducerea volumului plasmatic efectiv
Reducerea debitului cardiac
Obstrucție vasculară renală
Renale
Resuscitare inadecvată determinând necroză tubulară acută
Prelungirea cauzelor pre- sau postrenale
Medicamente nefrotoxice (vezi Tabelul 11-12)
Depuneri de pigmenți, de exemplu hemoglobină, mioglobină
Substanțe de contrast radiografic
Emboluși ateromatoși după proceduri vasculare aortice
Postrenale
Obstrucție anatomică a tractului urinar excretor

Tabelul 11-12
Medicamente nefrotoxice

Glomerulul renal	Tubul proximal
Heroină	Aminoglicozide
Hidralazină	Amfotericină B
Penicilamină	Cefaloridină
Probenecid	Polimixină B
Procainamidă	Tubul distal
Arteriolele renale	Amfotericină B
Alopurinol	Litiu
Penicilină G	Vitamină D
Propiltiouracil	Interstițiul renal
Sulfonamide	Acetaminofen
Tiazide	Aspirină
	Meticilină
	Penicilină G
	Fenacetină

SURSA: Adaptat după Mault JR, Bartlett RH: Acute renal failure în Greenfield LJ (ed.): *Complications in Surgery and Trauma*, a 2-a ed., Philadelphia, JB Lippincott, 1990, chap 12, cu permisiunea acestora.

Fiziopatologia disfuncției renale. ***Disfuncția prerenală.*** Disfuncția prerenală se caracterizează prin raport uree/creatinină 20:1 sau mai mare. Aceasta este, de obicei, observată la pacienții deshidratați, de exemplu după pregătirea intestinului sau diaree fulminantă, și la pacienții subresuscitați înainte și după intervenția chirurgicală. Dacă un pacient cu azotemie prerenală intră în sala de operație resuscitat inadecvat, este foarte probabil să dezvolte insuficiență renală acută. Diagnosticul este foarte clar când pacientul este hipotensiv, cu hipovolemie evidentă ce reduce turgorul cutanat, ochii adânciți în orbite și tegument flasc.

Un alt tip de azotemie prerenală apare ca o complicație a afectării hepatice. Sindromul hepatorenal prezintă două forme. Prima, este evident hipovolemică, iar cea de-a doua reprezintă o maldistribuție a fluxului sangvin (Fig.11-3, Tabelul 11-13). În tipul I, există o reducere a volumului intravascular, secundar prezenței unui obstacol în circulația hepatică, ce duce la apariția ascitei și la incapacitatea ficatului de a reintroduce limfa în circulația sistemică. Limfa extravazează de pe suprafața ficatului în cavitatea peritoneală. Pacienții au un debit cardiac scăzut, tendință la creșterea rezistenței

vasculare periferice, concentrația sodiului urinar sub 10 mEq/dl și prezintă hipoperfuzie și vasoconstricție. Starea pacienților se îmbunătățește, în general, după reperfuzarea lichidului de ascită, modificarea statusului volemic sau o decompresie portală prin șunt portocav de tip side- to- side.Tipul II de sindrom hepatorenal este asociat, de obicei, cu insuficiență hepatică, nivel crescut al bilirubinei și alte stigmate de ciroză, cum ar fi creșterea timpului de protombină și nivelul scăzut al albuminei serice. În contrast cu depleția intravasculară din tipul I, volumul intravascular poate fi normal. Debitul cardiac este crescut și rezistența periferică este scăzută. Sindromul hepatorenal este, mai degrabă, o afecțiune hemodinamică decât renală. Rinichii pacientului cu sindrom hepatorenal sunt normali. Aceștia pot fi transplantați, cu reluarea imediată a funcției, așa cum a fost arătat în mod repetat. Recuperarea după sindromul hepatorenal este excepțională și depinde de vindecarea bolii hepatice intrinseci.

Afectarea intrinsecă. Afectarea intrinsecă, la pacientul chirurgical, include o varietate de forme de leziuni tubulare, cunoscute sub denumirea de necroze tubulare acute. Alături de necroza tubulară acută, sunt implicate nefropatiile pigmentare și nefrotoxicitatea medicamentoasă. Cea mai frecventă cauză de necroză tubulară acută la pacienții chirurgicali este reducerea perfuziei renale, secundar hipotensiunii prelungite și susținute în prezența sepsisului, hemoragiei, deshidratării sau infarctului miocardic. Acestea determină o ischemie prelungită a parenchimului renal. Rinichiul încearcă să mențină fluxul sangvin glomerular și filtrarea glomerulară prin dilatarea arteriolei aferente și vasoconstricția arteriolei eferente. Când se menține hipotensiunea, sistemul renină-angiotensină încearcă să corecteze hipoperfuzia sesizată, prin creșterea angiotensinei. Eliberarea de noradrenalină, de către sistemul nervos simpatic, și angiotensina produc vasoconstricția arteriolei aferente. Apare astfel ischemia tubulară și hipoperfuzia cortexului renal. Dacă persistă hipoperfuzia tubulară, se instalează necroza tubulară acută. La pacienții traumatizați, prezența mioglobinei și, în cazul reacțiilor secundare la transfuzie, a hemoglobinei libere complică, în plus, leziunea renală.

Utilizarea substanțelor de radiocontrast în cantități mari, determină insuficiență renală reversibilă, care, de obicei, se remite după 3-10 zile, dacă pacientul este menținut într-o stare adecvată de hidratare. Când se asociază hipoperfuziei renale de altă cauză, leziunile pot fi prelungite și ireversibile. O altă cauză de necroză tubulară acută, care este frecvent observată la pacienții chirurgicali, este migrarea emboluşilor ateromatoși în timpul chirurgiei vasculare. Aplicarea pensei aproape de artera renală poate zdrobi o placă de aterom, care migrează apoi în circulația renală, producând infarcte multiple și obstrucții ale diferitelor arteriole.

Insuficiența postrenală. Insuficiența postrenală este rară la pacienții chirurgicali, dar poate apărea datorită unor calculi sau unor trombi ureterali. Obstrucția postrenală cronică se poate datora hipertrofiei benigne de prostată. Menținerea prelungită a sondei Foley poate determina stricturi ureterale posterioare.

Profilaxia insuficienței renale acute. Pacienții cu infecții urinare cronice trebuie tratați cu antibiotice specifice, selectate pe baza antibiogramei, pentru eradicarea infecției. Pacienții cu obstrucție cronică, datorită hipertrofiei benigne de prostată, ar trebui tratați cu balonet dilatator sau rezecție transuretrală. La pacienții cu afectare cronică renală, înainte de anestezia generală, se restabilește încărcătura salină și

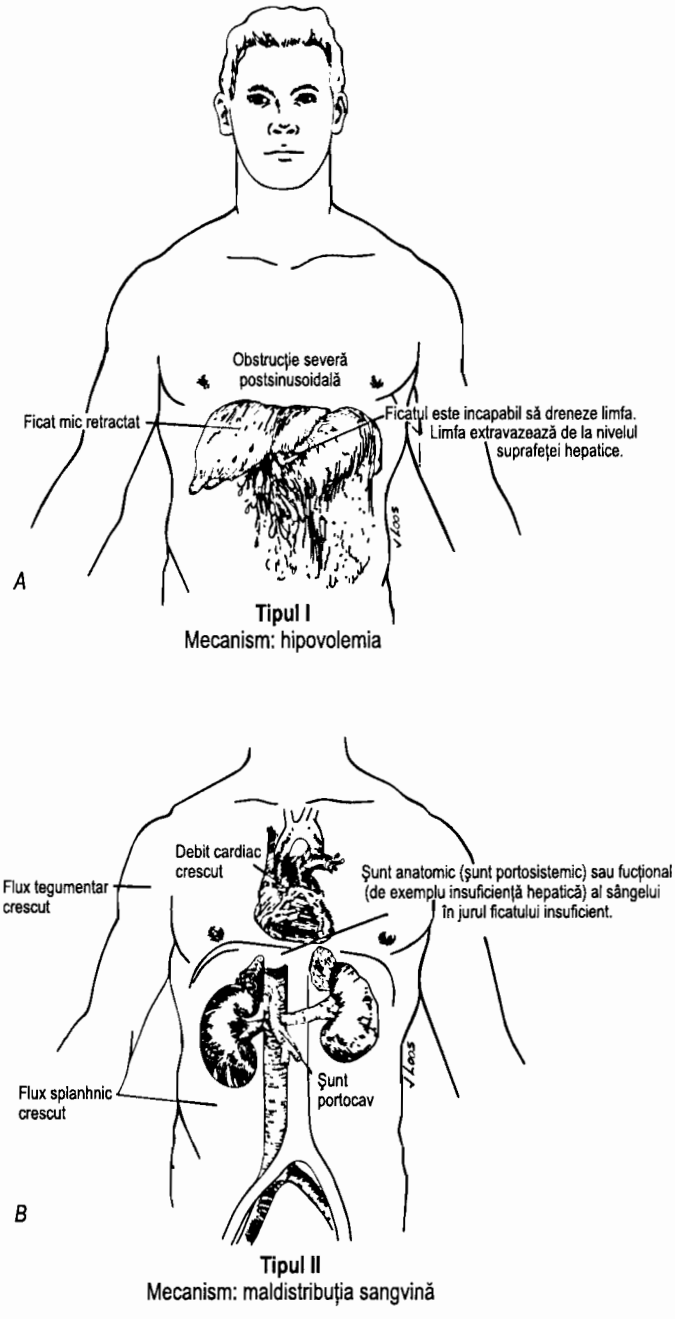


Fig. 11-3. În text sunt descrise două forme de sindrom hepatoreanal *A.* Prima, tipul I, este rezultatul obstacolului în circulația hepatică cu debit crescut și limfa hepatică, ce nu poate fi drenată datorită obstcolului din circulația limfatică, extravazează de pe suprafața ficatului în cavitatea peritoneală. Funcția hepatică este stabilă. Baza fiziopatologică o reprezintă hipovolemia. *B.* Tipul II de sindrom hepatorenal este asociat cu insuficiență hepatică și este rezultatul maldistribuției debitului cardiac crescut și rezistenței cardiovasculare periferice scăzute.

diureza adecvată. După ce pacientul este hidratat corespunzător, se plasează un cateter în artera pulmonară și se administrează lichide conținând sodiu, până se obține o diureză de 50-100 ml/h. Un pacient care are o diureză inadecvată nu trebuie supus unei anestezii generale, datorită riscului de necroză tubulară acută care poate apare.

Dacă este necesară o investigație angiografică, ea se efectuează cel mai bine cu câteva zile înaintea operației, astfel încât, dacă insuficiența renală complică angiografia, efectele să fie minime. Utilizarea substanțelor de contrast radiografice

determină o incidență a insuficienței renale de 1-10%. Injuria este datorată efectului nefrotoxic direct și hipovolemiei prin diureză osmotică. Se poate obține o protecție parțială prin hidratarea preinvestigație. Dacă este posibil, se administrează antibiotice care nu sunt nefrotoxice.

În cazurile cu flux scăzut, ar trebui folosit manitol, bicarbonat și diuretice de tipul furosemidului. Se știe că manitolul crește fluxul sangvin cortical renal și produce diureză osmotică. El poate proteja tubulii, prevenind precipitarea metaboliților la nivelul lor. Perfuzia renală poate fi crescuta prin utilizarea unei „doze renale de dopamina" de 2-5 μg/kg/min. Daca exista vreo îndoiala asupra statusului volemic, se monitorizeaza presiunea venoasă centrală sau, preferabil, se indică monitorizarea presiunii de umplere a inimii stângi cu cateter în artera pulmonară.

Manifestări. Insuficiența renală acută se manifestă în perioada postoperatorie prin oligurie cu diureză de 0,4-0,5 ml/kg/h la adult. Anuria, deși neobișnuită ca manifestare a necrozei tubulare acute, este, probabil, rezultatul trombozei de arteră lombară sau uropatiei obstructive. Diagnosticul de necroză tubulară acută se stabilește prin determinarea nivelului de sodiu și potasiu și a osmolalității. Excreția fracționată a sodiului (EF_{Na}) se calculează utilizând nivelurile serice și urinare ale sodiului și creatininei, după cum urmează:

$$EF_{Na} = \frac{U_{Na} \times V}{P_{Na} \times \frac{U_{Cr} \times V}{P_{Cr}}} \times 100\%$$

unde:
U_{Na} = sodiu urinar
P_{Na} = sodiu plasmatic
U_{Cr} = creatinină urinară
P_{Cr} = creatinină plasmatică
V = volumul urinar în ml

O EF_{Na} mai mare de 1 indică afectare renală intrinsecă. Măsurarea densității urinare poate fi de ajutor, în absența pigmenților sau a substanțelor de contrast; densitatea urinară în necroza tubulară acută este de aproximativ 1,010. O valoare a sodiului urinar sub 10 mEq/l indică o cauză prerenală sau o boală hepatică intrinsecă. Nivelurile ureei sangvine și creatininei sunt, de asemenea, ridicate. În cazul insuficienței renale, celulele tubulare și cilindrii eritoricitelor și leucocitelor în sumarul de urină sunt diagnostice. De obicei, nivelul sodiului urinar este mai mare de 40 mEq/l, nivelul potasiului urinar este aproximativ la fel, osmolalitatea variază între 300-350 și secreția fracționată a sodiului mai mare de 3. Raportul uree /creatinină este mai mic de 20. Următoarea formulă poate fi folosită pentru calcularea clearance-ului la creatinină: $C_{Cr} = V \times U_{Cr}/P_{Cr}$, unde U_{Cr} = creatinină urinară și P_{Cr} = creatinină plamatică, iar V = volumul.

Conduită. Conduita în insuficiența renală poate fi împărțită în două perioade, prima în care diagnosticul este incert și cea de-a doua în care diagnosticul a fost stabilit. Dacă pacientul este oliguric și hipovolemic, se restabilește întâi volemia. Dacă modificarea inițială a volemiei determină revenirea la normal a venelor jugulare, a turgorului cutanat și a globilor oculari, se plasează un cateter în artera pulmonară pentru determinarea statusului volemic real al pacientului. O dată stabilit statusul volemic, se administrează furosemid (20-40 mg) pentru reluarea diurezei. Poate fi administrat manitol pentru creșterea fluxului sangvin cortical renal, cu condiția ca pacientul să nu fie supraîncărcat volemic. Perfuzia cu acid etacrinic sau furosemid poate fi folosită pentru prevenirea insuficienței renale și, posibil, „spălarea" acelor tubuli în care fluxul urinar a fost restabilit. În combinație cu diureticele, se pot folosi, de asemenea, „doze renale de dopamină"; se administrează bicarbonat în încercarea de alcalinizare ușoară a pacientului și se stopează imediat administrarea oricărui medicament nefrotoxic (vezi Tabelul 11-12).

Conduita în insuficiența renală diagnosticată. O dată stabilit diagnosticul de insuficiență renală, scopurile sunt următoarele:

1. Evitarea suprahidratării care determină insuficiență cardiacă congestivă și necesitatea instituirii hemofiltrării sau dializei.
2. Evitarea dializei, dacă este posibil.
3. Evitarea dezechilibrelor ionice toxice, de tipul hiperpotasemiei.
4. Asigurarea suportului nutrițional.

Tabelul 11-13

Clasificare clinică experimentală a sindromului hepatorenal

Caracteristici	*Tipul I*	*Tipul II*
Index cardiac	Normal sau scăzut	Crescut
Presiune sangvină	Normală sau redusă	Scăzută (cu 5-30 mmHg)
Rezistență periferică	Normală sau crescută	Scăzută
Volum intravascular	Scăzut	Normal
Sodiu urinar	< 10 mEq/l	< 10 mEq/l
Diferența AVO	Normală	Scăzută
Boli asociate	Ascita persistentă	Encefalopatie hepatică
	Gradient IVC-RA	Injurie hepatică acută
	Creșterea presiunii venoase hepatice	
Fiziopatolgie	Hipovolemie efectivă	Maldistribuție
	Reflux portorenal	
Manevre diagnostice	Perfuzie volemică	Perfuzie cu tiramină-NE
Tratament	Perfuzie volemică	Medicamente alfa-adrenergice
	Evacuarea ascitei	L-dopa
	Șunt peritoneo-atrial	
	Decompresie portală	

Pericolul imediat pentru majoritatea pacienților cu insuficiență renală acută este hiperpotasemia, de aceea trebuie monitorizat frecvent nivelul electroliților serici. Este îngrijorător când nivelul potasiului seric ajunge la 5,5 mEq /dl, datorită creșterii rapide până la valoarea care determină modificări ECG. Modificările ECG sunt reprezentate de unda T înaltă și ascuțită cu evoluție către bradicardie sinusală și ritm sinusal, cu hipotensiune și deces. Moartea prin hiperpotasemie poate fi evitată. Tratamentul de urgență al hiperpotasemiei include perfuzii cu calciu, soluții hipertone de dextroză și insulină. Apoi trebuie administrat per os sau în clismă 5g de sodium polystiren sulfonate (Kayexalate). Nivelul seric al potasiului va fi scăzut prin perfuzii cu soluții hipertone de dextroză și aminoacizi esențiali sub formă de nutriție parenterală totală. Administrarea de lichide este limitată la nivelul pierderilor calculate și măsurate.

Menținerea nutriției este o parte esențială în tratamentul pacienților cu necroză tubulară acută. S-a demonstrat creșterea supraviețuirii acestor pacienți doar prin asigurarea nutriției parenterale. O dietă specială, „Giordano- Giovannetti", administrată intravenos și conținând amionoacizi esențiali și soluție hipertonă de dextroză, cu un minim de lipide, reduce mortalitatea la pacienții cu necroză tubulară acută. Cea mai semnificativă îmbunătățire este observată la pacienții cu afectare extrem de severă și cu complicații, precum și la cei cu insuficiență renală oligurică și care necesită dializă. Există și oareacare îmbunătățire, dar nesemnificativă statistic, la pacienții cu insuficiență renală neoligurică. Suportul nutrițional poate întârzia necesitatea instalării dializei sau filtrării celulare, întrucât diminuează apa liberă produsă prin leziuni musculare. Nu este foarte clar dacă aminoacizii semiesențiali, de tipul argininei și histidinei, ar trebui incluși în acest regim cu aminoacizi esențiali. Deși este evident că acești aminoacizi sunt deficitari la pacienții cu dializă cronică, compoziția plasmei în aminoacizi, la pacienții cu insuficiență renală acută, nu evidențiază lipsa acestuia.

Dializa este indicată la pacienții cu insuficiență renală acută pentru dezechilibru ionic critic, supraîncărcarea volemică sau concentrația ureei sangvine peste 80-100 mg/dl. Supraîncărcarea volemică poate fi prevenită prin hemofiltrare continuă. În cele mai multe situații se optează pentru hemodializă, dar dializa cronică peritoneală este un procedeu încununat de succes după închiderea spațiului retroperitoneal. Dializa nu este lipsită de efecte secundare; se raportează o mortalitate anuală de 5-10%. Hipotensiunea, care apare de obicei la terminarea ședinței de dializă, poate determina, când pacientul este deshidratat, leziuni la nivel renal, astfel încât, este avantajoasă temporizarea dializei până la stabilizarea hemodinamică a pacientului. O dată ce pacientul este dializat cronic, trebuie administrați aminoacizi neesențiali prin NPT sau preferabil pe cale enterală.

COMPLICAȚII RESPIRATORII

Fiziopatologie. Complicațiile respiratorii reprezintă unele dintre cele mai frecvente și mai mortale complicații chirurgicale, responsabile de 5-35% dintre decesele postoperatorii. Inciziile abdominale superioare și toracice determină reducerea semnificativă a capacității vitale și a capacității funcționale reziduale, în special în primele 24 de ore postoperator. După chirurgia abdominală superioară, capacitatea vitală este redusă cu 50-60%, iar capacitatea reziduală funcțională cu aproximativ 30%. Determinismul acestor modificări este multifactorial. Durerea postoperatorie alterează mecanismele respirației; inciziile abdominale superioare și toracice au cel mai mare impact. Analgezia narcotică comportă riscuri intrinseci, datorită inhibării reflexului de tuse și riscului de atelectazie. Chiar dacă durerea este inhibată prin anestezie epidurală, persistă o reducere a capacității vitale și a capacității fucționale reziduale, observație care sugerează existența unei disfuncții diafragmatice. Afectarea diafragmului este rezultatul reflexelor inhibitorii declanșate de receptori simpatici, vagali sau abdominali.

Volumul de închidere (volumul pulmonar la care se detectează pentru prima dată închiderea căilor aeriene) scade în perioada postoperatorie. Scăderea capacității reziduale funcționale, inhibarea reflexului de tuse (prin analgezie narcotică) și modificarea postoperatorie a modelului respirator cu respirații mici și frecvente, contibuie împreună la scăderea nivelului de referință până la o valoare inferioară volumului de închidere. Aceasta determină o reducere rapidă a volumului alveolar și, în consecință, colaps alveolar. Această tendință este mai accentuată la fumători, care, în mod caracteristic, au un volum de închidere mai mare, determinat de afectarea căilor aeriene.

În completarea acestor mecanisme alterate și a scăderii volumului de închidere, alte cauze fiziologice care contribuie la insuficiența respiratorie sunt reprezentate de difuziunea ineficientă, anormalități ale raportului ventilație-perfuzie, reducerea debitului cardiac cu șunt persistent concomitent, alterarea nivelului hemoglobinei și șunt persistent, și șuntul anatomic sau determinat de atelectazie.

Pentru determinarea modificărilor fiziopatologice, se evaluează ventilația și schimbul de oxigen. Mecanica ventilației este apreciată prin determinarea ratei ventilatorii, a capacității vitale (CV), a volumului total (VT) și a spațiului mort (SM). SM/VT, care este influențat și de debitul cardiac, este utilizat pentru aprecierea eliminării de CO_2. Complianța este o măsură a distensibilității pulmonare.

Presiunea parțială a CO_2 în sângele arterial (Pa_{CO_2}) poate fi considerată o funcție reciprocă a ventilației și are o valoare normală de 40 mmHg. Eficiența schimburilor gazoase sangvine intrapulmonare este măsurată prin determinarea Pa_{CO_2} și Pa_{O_2} în relație cu fracția oxigenului inspirat (FI_{O_2}). O metodă de determinare a eficacității schimbului de oxigen în plămân este măsurarea diferenței dintre presiunile arterială și alveolară a oxigenului [$(A\text{-}a)D_{O_2}$]. Factorii care influențează $(A\text{-}a)D_{O_2}$ sunt reprezentați de gradul dezechilibrului dintre ventilație și perfuzie, șunturile pulmonare, diferența dintre conținutul de oxigen în sângele arterial și venos amestecat, conținutul în oxigen al sângelui venos amestecat (care poate reflecta consumul de oxigen), debitul cardiac, concentrația în oxigen a aerului inspirat (FI_{O_2}), aspectul curbei de disociere a oxihemoglobinei și poziția Pa_{O_2} pe această curbă. Pentru determinarea cantității de sânge care șuntează plămânul, ca o parte a debitului cardiac total (Q_S/Q_T) în funcție de Pa_{O_2} și presiunea oxigenului în alveola pulmonară (PA_{O_2}), se poate folosi o nomogramă (Fig. 11-4). Modificări mici ale raportului (Q_S/Q_T) sunt mult mai ușor de detectat, când pacientul respiră oxigen 100% pentru 20-30 de min. Acestea pot apărea în atelectazie, când raportul (Q_S/Q_T) crește. Astfel, „fracția de șunt" este, de obicei, o măsură a concentrației O_2 inspirat (FI_{O_2}), necesară pentru menținerea nivelului arterial adecvat de P_{O_2} (60-70 mmHg sau mai mult). Raportul dintre P_{O_2} arterial și P_{O_2} alveolar este independent de FI_{O_2} inspirat. Determinările sunt alterate de modificările debitului cardiac și pH-ului.

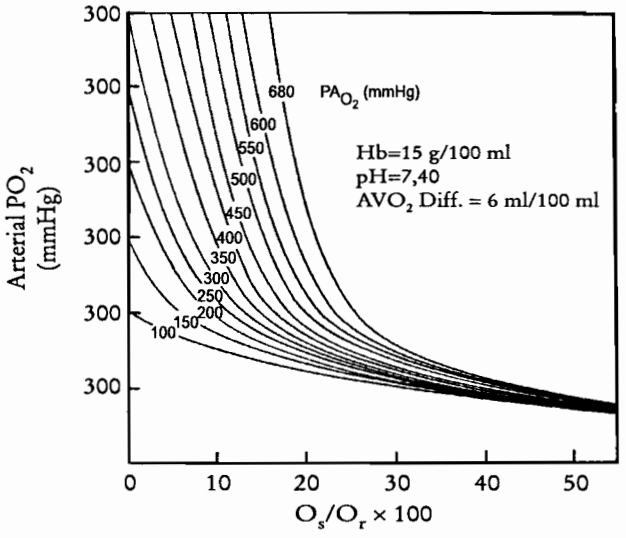


Fig. 11-4. Determinarea relației între proporția șuntului dreapta -stânga (Q_S / Q_T x 100), nivelul arterial al P_{O2} și oxigenul inspirat sau presiunea oxigenului alveolar (PA_{O2}). Gradientul de presiune al oxigenului alveoloarterial poate fi obținut prin desenarea unei linii orizontale de la ordonata P_{O2} arterială la cea mai apropiată curbă a PA_{O2}. De exemplu, când Q_S/Q_T x100 = 20, și PA_{O2} =680 mmHg, atunci P_{O2} arterial este de aproximativ 175 mmHg și (A-a)D_{O2} = 680-175 = 505 mmHg. Notabil este că, la valori mai mici de 30 ale șuntului dreapta-stânga, modificări mici ale Q_S/Q_T x 100 pot produce alterări foarte mari ale P_{O2} arterial, în special când subiectul respiră oxigen cu concentrație mare. Curbele au fost desenate, presupunând o concentrație a hemoglobinei de 15g/100 ml, un pH arterial de 7,40, o diferență A-V_{O2}de 6ml/100ml, o curbă standard a disocierii oxihemoglobinei. (După: *Pontoppidan H, Laver MB,et al: Acute respiratory failure in the surgical patient,Adv Surg 4:163,1970. Copyright 1970 by Year Book Medical Publishers, Chicago. Used by permission. Graphs kindly prepared by Dr. M.A. Duvelleroy.*)

Factori predispozanți. Există o multitudine de factori de risc, care determină predispoziția pacienților la dezvoltarea complicațiilor pulmonare. O parte dintre acești factori de risc nu pot fi modificați (vârsta, afecțiunea cardiacă, localizarea operației), dar majoritatea acestora pot fi influențați favorabil în perioada preoperatorie.

Fumatul. Chirurgul trebuie să diferențieze modificările pulmonare parenchimatoase cronice de efectele pe termen scurt, potențial reversibile. Pacienții fumători sunt încurajați să oprească fumatul înaintea operației. Aceasta trebuie să se întâmple cu cel puțin 8 săptămâni înaintea operației, pentru a obține un beneficiu evident. Pacienții care au oprit fumatul cu mai mult de 8 săptămâni înaintea operației, au un risc mai scăzut de a face complicații pulmonare, echivalent cu al pacienților care nu au fumat niciodată. Mai puțin de 20% dintre pacienții cărora li se cere să stopeze fumatul preoperator, sunt într-adevăr capabili să facă acest lucru.

Vârsta. Este dificil să determini riscurile atribuibile vârstei, independent de modificările asociate, care însoțesc procesul de îmbătrânire. Vârsta avansată, ca parametru separat, nu ar trebui să modifice decizia pro sau contra intervenție chirurgicală. Mai degrabă, statusul fizic precar decât vârsta avansată este cel mai important factor de risc în determinarea complicațiilor respiratorii perioperatorii.

Obezitatea. La pacienții obezi, predilecția pentru dezvoltarea complicațiilor respiratorii postoperatorii este corelată cu disfuncția pulmonară caracteristică acestora. Pacienții care depășesc cu mai mult de 30% greutatea ideală a corpului, prezintă o reducere a capacității reziduale funcționale, care este rezultatul reducerii complianței peretelui toracic. Când pierderea intrinsecă a capacității reziduale funcționale este combinată cu clinostatismul prelungit, determină, la pacienții obezi, tendința la hipoventilație și hipoxie în perioada postoperatorie.

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC). Pacienții cu afecțiuni pulmonare preexistente prezintă un risc crescut de complicații postoperatorii. Testele pulmonare funcționale reprezintă o modalitate de cuantificare obiectivă a anormalităților pulmonare existente. Modificările specifice ale acestor teste, care ar trebui să avertizeze chirurgul, sunt reprezentate de anormalități ale VEMS, ale capacității vitale (CV), ale debitului expirator maxim instantaneu de vârf (PEFR) și ale raportului VEMS/CV (vezi Tabelul 11-2).

Pentru pacienții cu BPOC diagnosticat, chirurgul trebuie să-și adapteze strategia, astfel încât rezultatul să fie încununat de succes. Aceasta include o planificare cu atenție a inciziei, utilizarea anestezicelor locale, sutura cu atenție a plăgii, plasarea unei sonde de gastrostomă și tehnici de toaletă pulmonară postoperatorie. Este preferată o incizie transversală, celei verticale. Utilizarea anestezicelor locale, de tipul lidocainei sau bupivacainei, reduce durerea intraoperatorie și postoperatorie la nivelul inciziei. La pacienții selecționați, se poate plasa un cateter mic la nivelul plăgii, pentru perfuzie continuă intramusculară cu lidocaină, asigurând anestezia periincizională. Această manevră simplă poate îmbunătăți semnificativ funcția pulmonară a bolnavului. La pacienții cu BPOC, sutura plăgii trebuie să fie sigură, cu durere postoperatorie minimă, ca de exemplu sutura subcuticulară. Controlul durerii prin utilizarea unui cateter epidural asigură un confort semnificativ. În absența cateterului epidural postoperator, dispozitivele analgezice controlate de pacient asigură mai puține complicații respiratorii. Multiple studii au demonstrat că sonda nazogastrică, în perioada postoperatorie, este un factor clinic asociat cu creșterea statistică a incidenței complicațiilor postoperatorii, astfel încât, o sondă de gastrostomă (mai bine decât cea nazogastrică) este recomandată la pacienții cu BPOC.

Afecțiuni cardiace. Cel mai elocvent exemplu de afecțiune cardiacă, ce complică postoperator funcția respiratorie, este insuficiența cardiacă congestivă însoțită de edem pulmonar acut. Pacienții cu distensie venoasă jugulară, zgomot 3 cardiac prezent sau antecedente de edem pulmonar sunt cei care prezintă un risc crescut de a dezvolta această complicație. Pacienții cu disfuncție cardiacă importantă și cei chirurgicali, care primesc cantități mari de lichide pe perioada resuscitării, trebuie supravegheați îndeaproape, datorită riscului de edem pulmonar în perioada postoperatorie.

Atelectazia

Atelectazia, colapsul alveolar cu menținerea perfuziei, este rezultatul modificărilor în dinamica normală a funcției pulmonare, datorate anesteziei, disfuncției diafragmatice, durerii postoperatorii la nivelul plăgii și poziției pacientului. Accentul ar trebui pus, mai degrabă, pe prevenirea decât pe tratarea acestora. Atelectazia determină o creștere evidentă a fracției de șunt. O data colabate, alveolele sunt dificil de recuperat. Acest lucru poate duce la pierderea de surfactant dar poate constitui și un câștig fizic, datorită reducerii presiunilor de suprafață considerabile la nivelul parenchimului pulmonar. La nivelul alveolelor colabate se

pot acumula secreții care favorizează dezvoltarea bacteriană.

Insuflația pulmonară în perioada postoperatorie previne și recuperează atelectezia. Cele mai utilizate tehnici respiratorii sunt reprezentate de tuse și respirație profundă (TRP), percuția toracelui și drenaj pulmonar (PTDP), spirometrie stimulatorie, respirația cu presiune pozitivă intermitentă (RPPI) și presiune pozitivă continuă în căile aeriene (PPCA). Fiecare tehnică presupune o metodă diferită, pentru realizarea aceluiași scop: insuflația pulmonară. Diferite studii demonstrează că, fiecare dintre aceste tehnici este superioară lipsei de terapie postoperatorie. Tehnica tusei și respirației profunde și spirometria stimulatorie nu sunt scumpe și nici laborioase. PTDP, RPPI și PPCA necesită o muncă importantă și dotări sau o combinație a acestora. Pacienții care prezintă un risc redus pentru dezvoltarea complicațiilor respiratorii, cum sunt cei cu incizii abdominale inferioare sau cu intervenții chirurgicale la nivelul extremităților, probabil nu necesită terapie specifică. Pentru pacienții care au un risc moderat de dezvoltare a complicațiilor respiratorii postoperatorii, este suficientă utilizarea spirometriei stimulatorii și a tusei și respirației profunde.

Pentru profilaxia și terapia atelectaziei sunt utilizate trei grupe de medicamente: (1) expectorante, pentru fluidizarea și scăderea vâscozității secrețiilor, (2) detergenți și soluții mucolitice, pentru modificarea tensiunii superficiale a secrețiilor și asigurarea mai facilă a eliminării lor și (3) bronhodilatatoare, utilizate inițial pe cale inhalatorie, pentru creșterea diametrului arborelui traheobronșic și combaterea bronhospasmului. Agenții mucolitici, de tipul Mucomist sau Alevaire, sunt indicați pentru că, aerul inspirat, având o umiditate mai mică de 70%, inhibă activitatea ciliară și are tendința de a deshidrata secrețiile.

Pneumonitele

Pneumonita este o infecție nosocomială, cu incidență în creștere în serviciile chirurgicale. Deși este pe locul trei între infecțiile nosocomiale (după infecțiile plăgii și ale tractului urinar), pneumonita este asociată cu cea mai mare morbiditate și mortalitate. Organismele implicate sunt puternic patogene, de tipul *Pseudomonas, Serratia, Klebsiella, Proteus, Enterobacter* și *Streptococ.* Predomină microorganismele gram-negative, în special la pacienții din unitățile de terapie intensivă. Acest lucru se poate datora utilizării pe scară largă a antagoniștilor de receptori H_2. Utilizarea acestor medicamente determină neutralizarea barierei acide, permițând dezvoltarea și colonizarea stomacului de către flora intestinală. Această situație este și mai mult agravată prin plasarea sondei nazogastrice și menținerea clinostatismului în perioada postoperatorie. Pneumonia micotică este puțin obișnuită, dar datorită utilizării crescânde a antibioterapiei cu spectru larg, este probabilă proliferarea neprevăzută a acestui patogen în viitor.

Manifestări clinice. Pacienții cu pneumonită prezintă febră, tuse productivă, dispnee, durere toracică pleurală și spută purulentă. Sputa sangvinolentă este rară, dar poate fi exacerbată prin tentative repetate de aspirație. Hipoxemia moderată este frecventă, dar hipoxemia severă este neobișnuită în absența pneumoniei grave și extinse. Prezența hipotensiunii indică, de obicei, pneumonie cu germeni gram-negativi. Auscultația evidențiază respirație bronșică, arie de matitate la percuție și prezența ralurilor.

Conduită. Conduita este condiționată de identificarea corectă a germenului implicat. Cea mai indicată tehnică pentru obținerea unui specimen respirator adecvat pentru diagnosticul pneumoniei este controversată. La pacienții intubați se poate obține un specimen de lavaj alveolar, ghidat bronhoscopic sau se poate utiliza periajul protejat de cateter. Multiple studii realizate pe pacienți intubați au demonstrat beneficiul predictiv redus în identificarea corectă a patogenului responsabil de pneumonia nosocomială a culturilor obținute prin tehnici obișnuite de aspirație endotraheală. Dată fiind incidența crescută a infecțiilor nosocomiale cu germeni gram-negativi în unitățile de terapie intensivă, după stabilirea diagnosticului, ar trebui inițiată antibioterapia cu aminoglicozide și o penicilină antipseudomonas. Antibioticele folosite trebuie reevaluate, în funcție de rezultatul culturii și schimbate dacă este necesar.

Aspirația

Aspirația poate fi un eveniment dezastruos, instantaneu letal, asociat cu o cantitate mare de conținut încărcat cu particule acide, dacă nu se intervine urgent prin sucțiune, lavajul tractului respirator, protecția căilor aeriene cu sondă endotraheală și toaletă pulmonară continuă până la îndepărtarea tuturor particulelor din arborele traheobronșic. S-a demonstrat că utilizarea steroizilor pentru ameliorarea progresiei clinice a sindromului de aspirație este eficientă numai dacă aceștia sunt administrați înainte de evenimentul aspirativ. Riscul cel mai probabil de aspirație masivă este în timpul inducției anesteziei de urgență, în special la pacienți cu reflux gastroesofagian sau hernie hiatală. Se presupune că, în mod obișnuit, sonda nazogastrică previne aspirația, dar nu întotdeauna. Dacă o sondă nazogastrică este greșit poziționată sau menținută, prezența ei poate facilita aspirația mai degrabă decât o previne.

Manifestări clinice. Manifestările clinice ale aspirație sunt, de obicei, evidente, cu prezența de conținut gastric în cavitatea bucală urmată de wheezing, hipoxie, bronhoree și cianoză. La pacienții conștienți, poate fi prezentă tusea productivă, conținând diverse particule, ca semn de obstrucție majoră a căilor aeriene. Sucțiunea evidențiază aspiratul gastric în orofaringe și trahee. Dacă aspirația nu este tratată sau are un volum semnificativ, apare arsura pulmonară cu edem, wheezing, cianoză și tahicardie. Radiografia toracică evidențiază pregresia leziunilor locale și infiltrația. Apare insuficiența respiratorie acută. La peste 50% dinte pacienții cu aspirație, pneumonita chimică inițială determină colonizare bacteriană cu dezvoltarea secundară a pneumoniei.

Conduită. Singurul tratament eficient al aspirației este prevenirea prin evacuarea stomacului și neutralizarea conținutului gastric. Observațiile sugerează că terapia de neutralizare, utilizând antagoniști ai receptorilor histaminici H_2 sau inhibitori ai pompei de protoni, crește pH-ul gastric la o valoare la care creșterea bacteriană este inhibată. Tratamentul fazei precoce a aspirației include îndepărtarea resturilor și lavajul căilor aeriene superioare. Intubația endotraheală este, de obicei, necesară pentru inițierea tratamentului și pentru curățirea completă a arborelui traheobronșic. Curățirea bronhoscopică a căilor aeriene este necesară, pentru îndepărtarea tuturor resturilor de particule. Medicația bronhodilatatore poate ajuta la reducerea obstrucției, la pacienții cu wheezing audibil datorat răspunsului reactiv al căilor aeriene. Sunt necesare frecvent ventilația cu presiune pozitivă (PPV) și cu presiune pozitivă end-expiratorie (PEEP) precum

și montarea unui cateter în artera pulmonară pentru determinarea statusului volemic.

Edemul pulmonar

Edemul pulmonar apare ca urmare a creșterii presiunii hidrostatice în capilarul pulmonar, peste valoarea presiunii oncotice plasmatice. Ca urmare a acestui dezechilibru, apare transudarea fluidului în alveole. Cele mai frecvente cauze de edem pulmonar la pacientul chirurgical sunt supraîncărcarea volemică și insuficiența miocardică secundară infarctului/ischemiei miocardice. Cauzele suplimentare de edem pulmonar sunt reprezentate de sepsis, disfuncție valvulară, stimulare neurologică și insuficiență hepatică.

Creșterea permeabilității capilare poate determina, de asemenea, transudarea lichidului în alveole. Cauzele comune de creștere a permeabilității sunt: sepsis, sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA) și pancreatita acută.

Manifestări clinice. Sunt două momente critice în apariția edemului pulmonar la pacientul chirurgical. Primul apare în timpul resuscitării. Edemul pulmonar poate apare dacă resuscitarea este prea agresivă sau supraînlocuiește volumul intravascular. Al doilea moment cu incidență crescută a edemului pulmonar este perioada postoperatorie, când se produce mobilizarea fluidelor. Dacă sistemele cardiovascular și renal ale pacientului nu reușesc să contrabalanseze descărcarea de fluide mobilizate, apare edemul pulmonar, în special la pacienții vârstnici. Când statusul volemic este îndoielnic, plasarea unui cateter în artera pulmonară permite evaluarea adecvată a volumului vascular și sfârșitul resuscitației, fiind de folos în faza de mobilizare a fluidelor.

Pacientul cu edem pulmonar acut prezintă dispnee de repaus, tahipnee și sete de aer. La pacienții vârstnici sau imunocompromiși, pot apărea modificări ale statusului mental, de tipul letargiei și dezorientării. Wheezing-ul și semnele de bronhospasm pot fi audibile. În plus, pot apare raluri supraclaviculare la auscultația posterioară, distensia venelor gâtului, cianoza și edeme periferice. Radiografiile toracice pot evidenția progresia edemului pulmonar, modificările vasculare, liniile septale (liniile Kerley B), opacifieri perihilare și peribronșice.

Conduită. Conduita depinde de cauza declanșatoare. Pentru pacienții cu supraîncărcare volemică, terapia simplă, incluzând oxigen și digitalizare, poate îmbunătăți semnificativ starea clinică. În cele mai multe cazuri, plasarea unui cateter în artera pulmonară este un ajutor deosebit în stabilirea diagnosticului și conduitei. Determinările inițiale evidențiază o presiune de închidere crescută în artera pulmonară, cu valori medii de 18-25 mmHg. Indexul cardiac este normal scăzut cu creșterea concomitentă a rezistenței vasculare periferice. Înregistrarea unei presiuni de închidere în artera pulmonară reduse sau normale (8-15 mmHg) sugerează o cauză alternativă, cum ar fi sindromul de detresă respiratorie acută. Monitorizarea ECG evidențiază prezența unei insuficiențe de pompă ca rezultat al infarctului miocardic. În prezența unui ECG patologic se dozează enzimele cardiace pentru evaluarea fracției MB a enzimei CPK.

Măsurile terapeutice suplimentare sunt reprezentate de oxigen și poziționarea elevată a pacientului. Se folosesc diuretice de tipul furosemidului, pentru a susține descărcarea volemică. Nitroglicerina intravenoasă poate determina o creștere a capacității venoase și scăderea consecutivă a presarcinii. Pot fi folosite, de asemenea, doze mici de dopamină (2-5 μg/kg/min), debitul cardiac poate fi îmbunătățit prin utilizarea agenților inotropi de tipul dobutaminei sau amrinonei. Dacă aceste manevre eșuează în realizarea unui index cardiac suficient, trebuie avută în vedere folosirea unor medicamente ce reduc postsarcina, ca nitropusiatul de sodiu. O altă cauză potențială de edem pulmonar acut este embolismul pulmonar. În acest caz, evaluarea raportului ventilație-perfuzie poate să nu fie normală și, în prezența unor suspiciuni puternice pentru existența unui embolism pulmonar, trebuie realizată o angiogramă (vezi cap. 21).

Sindromul de embolie grăsoasă

Embolia grăsoasă reprezintă o patologie extrem de frecventă după traumatism. Pe o serie de 300 de autopsii a victimelor unor accidente, rata medie a incidenței a fost de 80-100%, cu o valoare mai mare la pacienții care au supraviețuit minim 12 ore după injurie. Având în vedere volumul mare de grăsime în oasele lungi, nu este surprinzătoare frecvența emboliei grăsoase după traumatismele osoase. Incidența emboliei grăsoase este de 26% la pacienții cu o singură fractură și de 44% la pacienții cu fracturi multiple.

Este puțin obișnuită asocierea sindromului de embolie grăsoasă, determinând disfuncție pulmonară, coagulopatie și dezechilibre neurologice, cu creșterea particulelor de grăsime în circulație. Într-un studiu prospectiv pe 80 de pacienți cu fracturi tibiale și femurale, Chan și asociații raportează o incidență de 8,75%. Într-un studiu mai mare realizat pe 172 de pacienți, Duis și asociații au constatat sindromul de embolie grăsoasă doar la 3,5% dintre pacienți. Sindromul de embolie grăsoasă apare cel mai frecvent după injurii ortopedice, dar a fost de asemenea observat după operații prostetice articulare, șocuri produse de explozibil, masaj cardiac extern, traumatisme hepatice, arsuri, circulație extracorporală, decompresie rapidă la altitudine înaltă, transplantul de măduvă osoasă și liposucție. Acest sindrom a fost observat și după pancreatită hemoragică și otrăvire cu tetraclorură de carbon.

Fiziopatologie. Fracturile oaselor lungi la modelele animale sugerează drept cauză a sindromului de embolie grăsoasă eliberarea de grăsime medulară în circulație, cu localizare secundară în plămâni. Forma clasică a acestui sindrom este reprezentată de un pacient cu multiple fracturi ale oaselor lungi după un eveniment traumatic; acest lucru este mult mai evident la pacientul care a mobilizat aceste fracturi în faza postraumatică precoce. Eliberarea substanței medulare și a grăsimii din măduva lezionată permite pasajul intravascular al acestor substanțe, către patul capilar pulmonar. Embolii grăsoși, recuperați din plămânii pacienților care au decedat prin embolism grăsos, prezintă un profil lipidic similar celui al grăsimii din măduva osoasă. Lipemia postraumatică, formarea chilomicronilor și alte dezechilibre metabolice sunt, de asemenea, considerate cauze ale sindromului de embolie grăsoasă.

Embolii mari pot determina obstrucție mecanică a vaselor pulmonare principale și secundare. Cauzele care cresc activitatea lipoproteinlipazei, eliberarea de acizi grași liberi, care sunt considerați nocivi, produc un sindrom mult mai exploziv și mai devastator. Agentul fiziopatologic este probabil o substanță de tipul acidului oleic, care servește ca model clasic pentru producerea sindromului de detresă respiratorie acută în laborator. Alte cercetări au sugerat că o dată localizați în vasele pulmonare, embolii grăsoși sunt îmbrăcați în trombocite

care, prin liză secundară, eliberează substanțe kinin-like și substanțe vasoactive, de tipul serotoninei.

Sunt mult mai dificile de explicat constatările ca peteșii și alte leziuni cerebrale la acești pacienți, dată fiind funcția de filtru a patului capilar pulmonar. Alte explicații care să justifice aceste constatări sunt reprezentate de formarea chilomocronilor, care dă naștere la sindromul de embolie grăsoasă sau scurtcircuitarea filtrul pulmonar prin șuntul precapilar, deschis presiunii crescute din artera pulmonară. Întrucât caracteristice histologice pentru leziuniile cerebrale sunt hemoragiile petesiale în substanța albă corticală, trunchiul cerebral și măduva spinării, toate acestea fiind autolimitate, pacienții pot fi întreținuți de-a lungul acestei perioade.

Manifestări clinice. Peste 75% dintre pacienții cu sindrom de embolie grăsoasă prezintă un grad de insuficiență respiratorie. Aceasta apare, de obicei, imediat după traumatism, dar uneori și 48-72 de ore mai târziu. Radiografia toracică evidențiază infiltrat alveolar bilateral caracteristic. Sindromul se poate transforma în sindrom de detresă respiratorie acută și o mică parte dintre pacienți necesită intubație și suport respirator. Afectarea sistemului nervos central (SNC) apare la majoritatea (86%) acestor pacienți, dar nu se dezvoltă în absența anormalităților pulmonare. Afectarea neurologică poate precede semnele pulmonare cu 6-12 ore. Cele mai frecvente simptome neurologice prezente sunt reprezentate de confuzie și dezorientare, cu eventuală progresie spre comă. Hipoxemia poate exacerba confuzia și dezorientarea, dar oxigenul nu poate reversa aceste modificări ale SNC. Semnele neurologice focale sunt puțin frecvente. În axile, pe gât și pe tegumentul de la nivelul pliurilor, apare un rash petesial caracteristic. Același rash poate apărea, de asemenea, la nivelul mucoasei orale și al conjunctivelor. Rashul este tranzitor, este prezent 12-24 de ore și dispare cu rapiditate. Febra și tahicardia sunt frecvente, febra fiind disproporționată față de mărimea injuriei.

Examenul de urină pentru evidențierea particulelor de grăsime este nespecific. Un mare număr de pacienți prezintă aceste particule în urină după un eveniment traumatic, dar o mică parte dintre aceștia dezvoltă sindrom de embolie grăsoasă. Constatările clinice asociate sindromului de embolie grăsoasă includ scăderea inexplicabilă a nivelului hematocritului, trombocitopenie, hipocalcemie și hipoalbuminemie. La analiza gazelor sangvine se înregistrează hipoxemie. Nivelul lipazei serice poate fi ridicat la pacienții cu sindrom de embolie grăsoasă. Acest lucru se poate datora lipoproteinlipazei și nu reprezintă lipaza pancreatică.

Conduită. Pacienții cu fracturi ale oaselor lungi au o tendință mai accentuată de a dezvolta sindromul de embolie grăsoasă. Trebuie imobilizată fractura la orice pacient cu hipoxemie, febră, confuzie inexplicabilă sau tahicardie. Multiple studii au demonstrat că imobilizarea chirurgicală precoce și fixarea reduc incidența complicațiilor pulmonare prin sindrom de embolie grăsoasă la pacienții traumatizați. Resuscitarea volemică adecvată, transfuzia și, după unii, administrarea NPT sunt asociate cu scăderea incidenței encefalopatiei și sindromului de embolie grăsoasă. Nu există multe argumente pentru administrarea de rutină a steroizilor în această boală. Unii autori au comunicat creșterea activității lipazei datorită administrării de heparină și de aici creșerea clearance-ului pentru grăsimi. Alți autori incriminează utilizarea heparinei datorită faptului că lipaza crește toxicitatea acestui sindrom, de fapt, prin eliberarea de acid oleic.

Alte sugestii terapeutice sunt reprezentate de utilizarea dextranului cu greutate moleculară mică (40 000 MW), care se crede că acționează prin scăderea vâscozității sângelui, reducerea adeziunii plachetare, determinând reversia parțială a trombocitopeniei și reducerea agregării eritrocitelor. Utilizarea alcoolului etilic a fost susținută, datorită capacității de a reduce activitatea lipazei și de a scădea producția de acizi grași liberi, dar acest lucru nu a fost demonstrat. Tratamentul suportiv include susținere ventilatorie, în funcție de necesități, și resuscitare volemică adecvată. În condițiile tratamentului suportiv corespunzător, decesul pacienților cu sindrom de embolie grăsoasă apare rareori.

Sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA)

Prin definiție, insuficiența respiratorie este situația clinică în care pacientul este incapabil să mențină oxigenarea, ventilația și aprovizionarea tisulară cu oxigen la parametrii adecvați sau o combinație a acestor deficiențe. Cauza acestei insuficiențe poate fi singulară și identificabilă ca pneumonia, decompensarea unei boli pulmonare cronice obstructive preexistente, sau a unui eveniment traumatic. Sau, dimpotrivă, poate reprezanta punctul terminal al unui mecanism puțin înțeles, având numitor final comun o leziune pulmonară și decompensarea secundară a oxigenării și ventilație. Un astfel de exemplu este sindromul de detresă respiratorie acută.

Prima prezentare a SDRA a fost realizată de Ashbaugh și Petty. Ei au descris un sindrom caracterizat prin atelectazie, reducerea complianței pulmonare și hipoxemie refractară. Estimările au sugerat o incidența a SDRA de aproximativ 100 000 de cazuri pe an. În 1992 a fost convocată o conferință comună americano-europeană asupra SDRA cu scopul de a dezvolta o definiție de lucru a acestui sindrom. Ca parte a acestui proces, termenul de *sindrom de detresă respiratorie a „adultului"* a fost schimbat cu *sindromul de detresă respiratorie „acută"*, ca o recunoaștere că și pacienții pediatrici dezvoltă această patologie. Cea mai acceptată definiție a SDRA este de sindrom, care include (1) leziune pulmonară, de natură acută, (2) infiltrat pulmonar bilateral pe radiografia toracică frontală, (3) Pa_{O_2}/FI_{O_2} sub 200 și (4) presiunea în capilarul pulmonar mai mică de 19 mmHg, fără manifestări de insuficiență cardiacă congestivă. Aceleași modificări asociate cu Pa_{O_2}/FI_{O_2} mai mic de 300, reprezintă „injurie pulmonară acută".

Etiologie și fiziopatologie. Atenția a fost focalizată asupra unui răspuns anormal la injurie, prin citokine. Ceea ce nu a fost stabilit, este dacă amploarea sau componentele acestui răspuns sunt patologice. Componentele importante ale acestui răspuns anormal sunt reprezentate de activarea cascadei complementului, activarea căii tromboxan-leucotriene, producție anormală de oxid nitric, degranularea neutrofilelor și producerea de către macrofage a factorilor care cresc permeabilitatea.Toți acești factori diverși sunt implicați în apariția transudării de fluid și materiale reactive, care reprezintă însemnul patognomonic pentru inundația alveolară ce caracterizează SDRA.

Caracteristic pentru SDRA este alterarea raportului ventilație-perfuzie. Datorită colapsului, expansiunii membranei alveolare sau prezenței de exudat lichid în spațiile alveolare, care permit încă perfuzia, apare hipoventilația alveolară. Când acest „bloc alveolar" se asociază cu modificări ale perfuziei, determină creșterea hipoxemiei, manifestată ca un șunt, care mărește spațiul mort. Fracția de șunt, ce reflectă amplitudinea perturbării raportului ventilație-perfuzie, este calculată după formula Cc-Ca/Cc-Cv, unde

Cc este conținutul de O_2 din capilarul pulmonar, Ca este conținutul arterial de O_2 și Cv este conținutul de O_2 în amestecul venos. În circumstanțe normale, fracția de șunt reprezintă mai puțin de 5% din fluxul sangvin de la nivelul patului capilar pulmonar. În cazuri severe de SDRA, această fracție de șunt poate depăși 40%.

Apariția aspectului radiografic clasic, de „plămân alb" pe radiografia toracică, este rezultatul leziunii pulmonare uniforme din SDRA. Examenul computer tomograf (CT) demonstrează că acest concept este fals. Examenul CT, al unui pacient cu SDRA sever, prezintă caracteristic modificări regionale ale funcției pulmonare și arii pulmonare normale, alternând cu porțiuni profund afectate. Regiunile pulmonare afectate suferă un proces semnificativ de inundare, în vreme ce regiunile neafectate rămân aerate; ceea ce sugerează că, în anumite regiuni pulmonare, complianța nu este redusă în SDRA, dar volumul pulmonar este drastic diminuat.

Un concept recent, descrie leziunea pulmonară ventilatorie cu termenul de „volutrauma". Volutrauma este deosebită de barotrauma și reprezintă o maldistribuție a volumului inspirat, secundar ventilației cu presiune pozitivă și injuriilor pulmonare de natură heterogenă din SDRA. Barotrauma se referă doar la aerul extraalveolar. Volutrauma nu determină fracționarea aerului alveolar, ci mai degrabă se caracterizează prin afectarea tisulară directă a interfeței alveolocapilare.

Se consideră că mecanismul lezionar în volutraumă este supredistensia (stretching) alveolară dincolo de maximul normal. Această dilatare determină fracturi capilare și inflamație parenchimatoasă. Această supradistensie inițială poate constitui leziunea primară care determină o cascadă lezională, ce determină creșterea permeabilității capilare și culminează cu hipoxemia. Tratamentul tradițional pentru SDRA poate conduce la un sindrom clinic care, în realitate, seamănă cu SDRA. Natura heterogenă a SDRA determină o maldistribuție a volumului inspirat, astfel încât, cea mai mare parte a ventilației și presiunii este transmisă alveolelor „normale" în detrimentul ariilor pulmonare afectate. Pe baza relației dintre volumul pulmonar normal și presiunea transpulmonară, presiunea alveolară maximă ar trebui menținută la mai puțin de 35 cmH_2O.

Conduită. Strategiile curente de ventilație mecanică accentuează necesitatea de a reduce volutrauma. Acestea includ: (1) utilizarea precoce a PEEP, adaptată punctului de inflexiune, (2) ventilație cu presiune limitată, cu un platou presional mai mic de 35 de cmH_2O, (3) hipercapnie permisivă (P_{CO_2}, până la 90 mmHg, pH >7,20, volum inspirator 4-8 ml/kg) și (4) utilizarea inhalatorie a acidului nitric.

PEEP a rămas tratamentul principal a SDRA în ultimii 30 de ani. În funcție de raportul Pa_{O_2}/Sa_{O_2}, șuntul intrapulmonar, complianța pulmonară, aprovizionarea cu oxigen, capacitatea reziduală funcțională, a fost definit „PEEP optimum". PEEP este important, nu numai ca metodă de recuperare a alveolelor colabate, dar și ca modalitate de atenuare a leziunii pulmonare, în asociere cu ventilația cu presiune pozitivă. Se realizează o curbă volum-presiune pentru a stabili punctul în care relația volum –presiune pulmonară determină creșterea rapidă a pantei acestei curbe. PEEP este atunci instituit, la o valoare egală sau puțin superioară punctului de inflexiune. În stadii precoce ale SDRA, această valoare este de obicei 10-15 cmH_2O, dar, la pacienții cu complianța redusă a peretului toracic, valoarea necesară este peste 20 cmH_2O. Astfel utilizat, PEEP poate preveni reducerea capacității reziduale funcționale și colapsul alveolar funcțional la sfârșitul expirației.

Ventilația cu presiune pozitivă este administrată predominant ca respirație controlată volemic. În acest caz, volumul inspirator dorit este programat pe ventilator și este administrat indiferent de alte variabile. În timpul ventilației controlate volemic, presiunea de vârf în căile aeriene (peak airway pressure),variază invers proporțional cu impedanța pulmonară. Monitorizarea presiunii de vârf în căile aeriene este utilizată pentru a evalua progresiunea SDRA. S-a observat că ventilația controlată presional îmbunătățește oxigenarea în timp ce menține presiuni de vârf mai reduse în căile aeriene. Ventilația controlată presional se caracterizează prin diferența dintre graficul presiunii și cel al debitului. Creșterea rapidă a fluxului reduce asincronismul pacient/ventilator și travaliul respirator.Creșterea rapidă a presiunii permite aplicarea presiunii de vârf în căile aeriene în tot timpul inspirului, crescând presiunea medie în căile aeriene, îmbunătățind raportul ventilație-perfuzie și permițând optimizarea distribuției gazelor inspirate. Efectul cumulativ al acestor modificări determină un pattern ventilator favorabil și reducerea volutraumei. În mod curent, se utilizează ventilația controlată presional la: pacienții care necesită PEEP peste 10 cmH_2O, pacienții cu presiune crescută în căile aeriene (presiunea inspiratorie de vârf peste 45 cmH_2O) și pacienții cu hipoxemie în ciuda PEEP adecvat.

Hipercapnia permisivă nu este o manevră terapeutică, ci mai degrabă o strategie de ventilație suportivă. Utilizarea hipercapniei permisive include aplicarea corespunzătoare a PEEP și implementarea ventilației controlate presional, dar punctul final al echilibrului acido-bazic este profund alterat în această strategie. Hipercapnia permisivă constă în hipoventilație intenționată și hipercapnie, în încercarea de a limita efectele negative potențiale ale presiunii de vârf crescute în căile aeriene. De asemenea, hipercapnia permisivă reduce numărul de respirații necesare pe minut, cu reducerea riscului de barotraumă și volutraumă. Inițierea hipercapniei permisive îngăduie creșterea graduală a Pa_{CO_2} pe o perioadă de 10 zile, în vreme ce compensarea renală menține pH-ul peste 7,20. Hipercapnia permisivă este o strategie ce trebuie adoptată precoce în tratamentul SDRA. Are o valoare redusă când este aplicată târziu în cursul SDRA, când s-a produs deja volutrauma. Cel mai mic nivel acceptat al pH este în dezbatere. Au fost publicate observații conform cărora la pH de 7,00 nu apar efecte adverse cardiovasculare sau neurologice. Studii prospective randomizate, bine controlate, care compară morbiditatea, mortalitatea, zilele de ventilație și durata internării în unitatea de terapie intesivă, pentru pacienții tratați cu hipercapnie permisivă versus strategii tradiționale în SDRA, demonstrează un beneficiu sugestiv, dar nu inechivoc asupra eficacității acesteia.

În procesul de vindecare, prioritatea principală este reducerea FI_{O_2} sub 0,5, pentru a evita menținerea colapsului alveolar. Apoi trebuie redus numărul ventilațiilor intermitente mecanice (IMV) la un nivel care să permită normalizarea pH și Pa_{CO_2} de 35-45 mmHg la o rată respiratorie sub 30 pe minut. Această strategie continuă până când sunt necesare doar două respirații mecanice pe minut. Creșterea PEEP este mai redusă cu 2-3 cmH_2O, monitorizând în acest timp Pa_{O_2}. Când este menținută oxigenarea adecvată, cu PEEP de 5 cmH_2O, IMV este 0, presiunea pozitivă continuă în căile aeriene (CPAP) este 5 cmH_2O și criteriile din coloana a doua a Tabelului 11-14 sunt întrunite, pacientul nu mai necesită, în general, suport ventilator.

Terapii noi. Inhalarea de oxid nitric în doze mici (0,1-20 de părți per milion) reduce presiunea pulmonară și optimizează oxigenarea la unii pacienți. Experiența inițială în administrarea de oxid nitric în SDRA sugerează o rată de răspuns de 60-70%. S-a utilizat ventilația parțială lichidiană (PLV) sau schimbul gazos asistat cu perfluorocarbon (PAGE). S-a administrat perflubron, perfluorocarbon cu de două ori densitatea serului, care are o capacitate de transport a oxigenului de 50 ml/100 ml de perflubron. PAGE este o combinație între PLV și ventilația gazoasă tradițională. Capacitatea reziduală funcțională este umplută cu perflubron (30 ml/kg) și este inițiată ventilația mecanică. Această strategie presupune uneori PEEP lichidian. Studii preliminare asupra PLV au demonstrat: (1) distribuție gazoasă limitată în regiunile pulmonare afectate, (2) ventilație uniformă cu PLV, (3) îmbunătățirea schimburilor gazoase și (4) reducerea evidentă a leziunilor histologice pulmonare cu PLV. Datorită faptului că perflubronul este nemiscibil cu multe substanțe, facilitează îndepărtarea detritusurilor celulare și a mucusului.

COMPLICAȚII CARDIACE

Infarctul miocardic

La pacienții vârstnici, infarctul miocardic (IM) perioperator este, probabil, principala cauză de mortalitate după chirurgia necardiacă. Mortalitatea în IM perioperator variază între 54-89%; 80% dinte decese se înregistrează în primele 48 de ore postoperator. Acest lucru este surprinzător, având în vedere faptul că rata mortalității în IM acut, neasociat cu operația și în absența șocului este aproximativ 12%.

În prezența patologiei arteriale coronariene, incidența IM perioperativ crește de la un nivel de referință de 0,1-0,7% la 1,1%, după operație. La pacienții în vârstă de peste 40 de ani, cu sau fără boală arterială coronariană, rata infarctului este de 1,8%. La pacienții cu IM în antecedente, rata de reinfarctizare variază între 5-8%. Cea mai importantă variabilă, la pacienții cu antecedente de IM, este timpul scurs de la IM. Pentru pacienții care sunt operați în primele trei luni, rata de reinfarctizare este de 27%, între 3-6 luni, rata este 11% și după 6 luni această rată se stabilizează la 5%.

Identificarea pacienților cu risc. Cele mai utilizate criterii în calcularea scorului indexului multifactorial de estimare a riscului cardiac în chirurgia necardiacă sunt cele publicate de Goldman (vezi Tabelul 11-1). Criteriile evidențiate de examenul clinic sunt: distensia venoasă jugulară și galopul S3, mai mult de 5 bătăi ventriculare premature/minut, ritm altul decât cel sinusal, vârstă peste 70 de ani și infarct transmural sau subendocardic în ultimele 6 luni. Operațiile în urgență, chirurgia intratoracică, intraperitoneală sau aortică, stenoza valvulară aortică importantă și „statusul general medical precar" sunt de asemenea considerate indicatori. Pe baza scorului calculat, pacienții cu mai mult de 25 de puncte (clasa a IV-a, cu cel mai mare risc) au o rată a mortalității prin cauze cardiace de 56% și o rată a morbidității de 22%, cu complicații cardiace nefatale, amenințătoare de viață.

Antrecedentele sunt importante în evaluarea riscului de infarct miocardic. Antecedentele de dispnee de efort, ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă, edeme periferice și în special angină pectorală (mai ales în repaus) ar trebui să determină chirurgul să obțină o anamneză mai detaliată și o evaluare cardiacă. Preoperator, o fracție de ejecție sub 0,35, determinată prin imagine cu radionuclid și ventriculografie, este asociată cu o incidență de 75-85% a IM perioperator, comparativ cu o incidență de 20% la pacienții cu fracție de ejecție mai mare de 0,35.

Manifestări clinice. Cele mai multe cazuri de IM perioperator apar în ziua operației sau în primele 3 zile postoperator. Deși infarctul a fost asociat cu folosirea tuturor anesteziicelor, incidența este mai mare după anestezia generală pentru o intervenție chirurgicală abdominală sau pelvică. Cel mai important factor precipitant este șocul, apărut în timpul operației sau în faza postoperatorie precoce. Riscul de tromboză coronariană și ischemie miocardică este cu atât mai mare cu cât șocul este mai prelungit. La pacienții cu ocluzie

Tabelul 11-14
Indicații pentru protezare respiratorie

		Valoare acceptabilă	*Terapie fizicală toracică, oxigen, monitorizare permanentă*	*Traheostomă de intubație, ventilație*
Mecanică	Rată respiratorie, capacitate vitală,	12-20	20-30	>30
	ml/kg	70-30	30-15	<15
	Forță inspiratorie, cmH_2O	100-50	50-25	<25
Oxigenare	$(A\text{-}a)D_{O_2}$, mmHg[a]	100-200	200-350	>350
Ventilație	VD/VT	0,3-0,4	0,4-0,6	>0,6
	Pa_{CO_2}, mmHg	35-45	45-50	>50[b]
Capacitate reziduală funcțională (% din valoare normală prezisă)		80-100	50-80	<50
Amestec venos pulmonar (shunt) $(Q_{SP}/Q_T)\%$		<5	15-20	>20

[a] După 15 min. de O_2 100%.
[b] Cu excepția hipercapniei cronice.

coronariană în antecedente și care au pierdut cel puțin 500 ml de sânge, pe ECG pot apărea subdenivelarea ST și aplatizarea undei T.

Diagnosticul poate fi dificil datorită absenței durerii toracice sau mascării ei prin utilizarea narcoticelor. Durerea toracică apare ca manifestare primară doar la 27% dintre pacienți, ceea ce înseamnă mai puțin decât procentul general de 97%, la pacienții la care ocluzia coronariană nu este legată de intervenția chirurgicală. Este indicată monitorizarea de rutină a pacienților cu antecedente de infarct în unitățile de terapie intensivă. Apariția bruscă a șocului, dispneei, cianozei, tahicardiei, aritmiei sau insuficienței congestive constituie o indicație diagnostică. Dispneea, cianoza și hipotensiunea arterială necesită diagnostic diferențial între patologia cardiacă și cea pulmonară. Diagnosticul poate fi furnizat de ECG cu aspect caracteristic de infarct, dar acest semn nu este inechivoc. La pacienții vârstnici, modificările segmentului ST și ale undei T pot fi asociate cu ischemia miocardică, dar aceleași modificări pot fi observate în șocul postoperator. Analiza gazelor respiratorii poate furniza un diagnostic diferențial în patologia respiratorie. De obicei, insuficiența ventriculară stângă, cu edem pulmonar, nu se însoțește de retenția dioxidului de carbon, în vreme ce, obstrucția tractului respirator și hipoventilația alveolară determină reducerea presiunii arteriale a CO_2 și alcaloză respiratorie când insuficiența cardiacă însoțește IM. Cea mai precisă metodă de detectare a necrozei miocardice după operație este determinarea izoenzimei CPK-MB. Când se suspicionează IM, se realizează zilnic analize seriate incluzând ECG și determinarea aspartataminotransferazei (SGOT) și a CPK-MB. Investigarea cu izotopi a miocardului, folosind technetium pyrophosphate poate detecta infarctul acut recent.

Conduită. Pregătirea preoperatorie a pacienților cu semne de insuficiență cardiacă trebuie să includă digitalizarea, pentru pacienții cu cardiomegalie sau antecedente de insuficiență cardiacă. Digitalizarea de rutină nu este indicată. Prezența anemiei necesită tratament și atenția trebuie direcționată către reglarea echilibrului hidroelectrolitic și a hipovolemiei. Pacienții în tratament cu propranolol își primesc medicația continuu, până în dimineața operației. Intervenția chirurgicală este contraindicată pe o perioadă de cel puțin 3 luni, dar preferabil 6 luni, după ischemie miocardică sau infarct, cu excepția urgențelor. În timpul operației trebuie evitați factorii care precipită IM. Aceștia sunt reprezentați de hipoxie, hipotensiune, hemoragie, deshidratare, dezechilibru hidroelectrolitic și aritmii. Reglarea tensiunii arteriale în timpul anesteziei este, probabil, cea mai importantă modalitate de prevenire a ischemiei miocadice și a infarctului. Când presiunea sangvină scade semnificativ în absența pierderii de sânge, este indicată corecția promptă a hipoxiei prin ventilație adecvată cu oxigen și administrare de vasopresoare. Când șocul este combinat cu insuficiență cardiacă, poate fi necesară digitalizarea. Este indicată administrarea de sânge sau fluide pentru menținerea volumului sangvin.

Tratamentul IM în sine constă în utilizarea de morfină și sedative pentru reducerea durerii și a anxietății. Reducerea hipoxiei se realizează prin administrare de oxigen 33-50% pe mască sau cateter nazal. Aspirația din arborele traheobronșic poate fi necesară pentru îndepărtarea secrețiilor obstructive. Pacienții cu patologie critică sunt cel mai bine tratați în unități de terapie intensivă prin monitorizare invazivă, utilizând linii arteriale și cateter în artera pulmonară. Șocul este tratat cu agenți vasopresori. Promptitudinea în instituirea terapiei vasopresive crește șansa eficacității ei. Digitalizarea rapidă este indicată în tratamentul șocului, când insuficiența miocardică poate fi responsabilă de hipotensiune severă. De asemenea, digitalizarea este indicată în tratamentul insuficienței cardiace, care este o manifestare frecventă a IM postoperator. În asociere cu digitalicele, în tratamentul insuficienței cardiace pot fi utilizate diuretice parenteral. Unii autori susțin utilizarea terapiei anticoagulante după ce pericolul unei sângerări masive de la nivelul operației a trecut. Când se detectează un IM acut, cateterismul cardiac precoce de urgență, angioplastia sau plasarea unui stent pot împiedica dezvoltarea IM. Rareori este indicată intervenția chirurgicală arterială de urgență prin bypass coronarian.

Aritmiile

Dacă aritmia este definită ca o secvență de bătăi anormale, susținută mai mult de 30 s, a fost raportată o incidență globală de 73% a aritmiilor cardiace intraoperatorii într-un studiu și de 62% într-altul. Incidența a fost mai mare la pacienții intubați și la cei care au suferit intervenții neurochirurgicale și toracice. 21% au fost de origine ventriculară. Într-un alt studiu, 84% dintre pacienți au prezentat aritmii semnificative. Majoritatea au fost asociate cu intubația sau faza de detubație anestezică. Dintre acestea, 43% au fost aritmii ventriculare. O dată încheiată anestezia, incidența aritmiilor în chirurgia necardiacă este aproximativ 2,4% și majoritatea pacienților sunt asimptomatici.

Tahicardia sinusală, nearitmică, este, de departe, cea mai frecventă tulburare de ritm, urmată de contracții ventriculare premature și aritmia sinoatrială, care poate fi o variantă normală. Bradicardia și trigeminismul au fost raportate, de asemenea, la un număr important de pacienți.

În intervențiile cardiace, incidența aritmiilor este de aproximativ 50%, în vreme ce, în cele toracice incidența este de 20-30%. Pneumectomia a fost asociată cu o rată a aritmiilor de 30-40%, determinând digitalizarea de rutină a pacienților înaintea pneumectomiei. Într-un raport, incidența tahicardiilor supraventriculare, incluzând aici tahicardia supraventriculară, flutterul atrial și fibrilația, după pneumonectomie, a fost de 22%. Dintre acestea, mai mult de jumătate au apărut în primele 72 de ore de la operație și o treime în prima zi postoperator.

Etiologie. Cauzele aritmiilor sunt reprezentate de afecțiuni cardiace intrinsece, eliberarea perioperatorie de catecolamine, datorită stressului sau durerii, și manipularea intraoperatorie a organelor, prin stimularea răspunsului reflex.

Anormalități electrolitice și tulburări metabolice. Hipopotasemia este asociată cu contracții atriale paroxistice și contracții ventriculare sau, în cazuri rare, cu fibrilație ventriculară. Hiperpotasemia, în special cea severă, determină conducere anormală și, la valori ale potasiului de 6,5-7,5 mEq/l, tulburările de conducere determină asistolă. Hipocalcemia alungește intervalul QT și poate determina aritmii ventriculare. Hipercalcemia provoacă bradicardie și bloc cardiac. Hipomagneziemia poate produce boală cardiacă ischemică și crește iritabilitatea ventriculară și poate accentua efectele aritmice ale hipoxiei și ale celorlalte tulburări.

Medicația cardiacă. Digitalicele pot predispune pacienții chirurgicali la aritmii severe și toxicitatea digitalică poate determina flutter supraventricular-atrial cu bloc variabil, contracții ventriculare premature și tahicardie ventriculară sau fibrilație. O parte din medicația antihipertensivă uzuală

și beta-blocantele de tipul propranololului, rezerpina, metildopa și chinidina pot provoca bradicardie sinusală sau pot induce bloc.

Agenți anestezici. Deși neutilizat de multă vreme, ciclopropanul și, mai puțin frecvent, halotanul pot determina aritmii ventriculare. Stimularea parasimpatică, cum ar fi utilizarea neostigminei, fizostigminei și succinilcolinei ca miorelaxant, poate provoca bradicardie. Se administrează simultan atropină, pentru a preveni bradicardia.

Alți factori. Hipercapnia suprimă activitatea pace-makerului intrinsec și, în timp, funcția nodului sinoatrial. De asemenea, poate favoriza apariția unui pace-maker ectopic sau a mecanismelor aberante de reintrare, determinând aritmii ventriculare și atriale. Tireotoxicoza produce deseori aritmii atriale, cea mai frecventă dintre acestea fiind fibrilația atrială. Feocromocitomul, care determină niveluri plasmatice crescute de catecolamine, poate produce, de asemenea, aritmii diverse.

Conduita în aritmiile preexistente. Aproximativ 33% dinte pacienții care prezintă preoperator aritmii și suferă intervenții chirurgicale vasculare periferice dezvoltă complicații cardiace, spre deosebire de 9% dintre pacienții cu ritm sinusal normal preoperator. Când evaluarea properatorie este completată cu ECG, înregistrarea ritmului cardiac și, dacă este necesar, cu monitorizare Holter continuă-24 de ore, aritmiile preexistente pot fi controlate. Pentru controlul ratei ventriculare, la pacienții cu tahicardie supraventriculară, pot fi folosite Digoxin (Lanoxin) sau alte glicozide cardiace, având grijă de a nu induce pacientului toxicitate digitalică.

Contracțiile ventriculare premature multifocale și tahicardia ventriculară trebuie tratate agresiv, în special la pacienții vârstnici, cu boală coronariană sau insuficiență cardiacă congestivă. Trebuie controlate cauzele reversibile, cum ar fi tulburările electrolitice, toxicitatea medicamentoasă, hipoxia etc. Pentru aceasta se administrează lidocainã intravenos. Pacing-ul cardiac ar trebui avut în vedere pentru tulburări semnificative de conducere. Pentru blocul AV gradul III, blocul secundar Mobitz II și sindromul de sinus bolnav se implantează un pace-maker permanent, înainte de intervenția chirurgicală. Pacing-ul percutan poate fi indicat la pacienții cu ischemie recent apărută, la care intervenția chirurgicală nu poate fi amânată. Monitorizarea hemodinamică, prin cateterismul arterei pulmonare, este esențială pentru pacienții cu bloc fascicular stâng care dezvoltă ischemie.

Conduita în aritmiile nou apărute. Trebuie obținut un ECG în 12 derivații și o înregistrare a ritmului cardiac. Presiunea la nivelul sinusului carotidian poate încetini ritmul suficient, astfel încât, modificările critice de tipul prezenței sau absenței undei P și, dacă aceasta există, morfologia ei, pot fi identificate. Prezența undelor P presupune origine supraventriculară. Morfologia variabilă a undelor P poate sugera un focar ectopic, o tahicardie atrială multifocală sau tahicardie supraventriculară. Absența undelor P indică fibrilația atrială. O undă mică, sinusală este de obicei evidentă. Răspunsul QRS indică existența unei anomalii în funcția ventriculară. Un complex QRS îngust și de aspect normal sugerează o aritmie supraventriculară. Un răspuns QRS larg, anormal indică originea ventriculară sau un ritm supraventricular cu conducere aberantă. Ritmul cu bloc de conducere AV determină, de asemenea, complexe QRS largi.

Conduita în aritmiile recent apărute presupune, în mod esențial, determinarea (1) stabilității hemodinamice a pacientului, (2) ratei ventriculare (rapidă sau lentă), (3) locului de origine a aritmiei (atrial sau ventricular), (4) necesității de cardioversie și (5) identificării și corectării cauzelor care au dus la aritmie. Cardioversia trebuie realizată la pacienții hipotensivi cu tahicardie acută. Impulsul inițial este de 100 joules (J) și, dacă aritmia nu este remisă, cardioversia trebuie repetată cu voltaj crescut rapid până la 360 J.

Rapiditatea cu care trebuie începută terapia și modalitatea de începere depind direct de rata ventriculară care este esențială. Rata ventriculară poate fi prea rapidă sau prea lentă. În bradicardie, definită ca rată cardiacă sub 60 bătăi /min, durerea toracică, dispneea, alterarea statusului mental, apariția ischemiei miocardice sau asistola ventriculară necesită tratament rapid cu atropină 0,5 mg intravenos. Dacă bradicardia persistă, se administrază atropină la fiecare 5 minute până la doza maximă de 0,04 mg/kg. Dacă o singură doză de atropină nu produce remisia rapidă a bradicardiei, ar trebui inserat prompt, transcutanat sau, preferabil transvenos, un pace-maker temporar. Dacă rata răspunsului ventricular este prea mare (tahiaritmia este definită prin rată cardiacă peste 100 bătăi/min), poate apare instabilitate hemodinamică, în special când se ajunge la o rată de răspuns ventricular de 130 –140 bătăi/min.

Tahicardie sinusală. Tahicardia sinusală nu este o aritmie, dar poate fi interpretată greșit drept una și poate produce alarmă când rata cardiacă este accentuat crescută. Tahicardia sinusală sugerează, de obicei, o stimulare simpatică printr-o varietate de factori, incluzând aici durerea, hipovolemia, hipoxia, acidoza, sepsisul, insuficiența cardiacă congestivă, hipoperfuzia sau hipercapnia. Deși tireotoxicoza poate produce tahicardie sinusală, în special în „criza tireotoxică", aritmia atrială este mult mai frecventă. Tratamentul presupune administrarea a 2-4 l oxigen/min și este condiționat de identificarea și corectarea factorilor determinanți.

Tahicardia paroxistică supraventriculară. Tahicardia paroxistică supraventriculară aritmică, ce apare prin reintrare, are o rată ventriculară între 150-250 bătăi/min. Poate fi determinată de hipoxie, ischemie miocardică sau infarct, insuficiență cardiacă congestivă sau tireotoxicoză. Când răspunsul ventricular este rapid, este indicat șocul electric sincronizat direct. Masajul sinusului carotidian sau manevra Valsalva sunt, de obicei, lipsite de succes. Tratamentul primar constă în adenozină 6 mg intravenos, ce poată fi repetată după 1-2 min în doză de 12 mg; trebuie administrată intravenos lent, pentru a preveni hipotensiunea ce poate apare ca efect secundar al acestui medicament. Dacă aritmia persistă, se administrează verapamil intravenos, în doză inițială de 2-5 mg și o a doua doză după 15-30 min. Verapamilul trebuie administrat cu precauție la pacienții vârstnici, datorită hipotensiunii care poate apare la cei cu funcție ventriculară afectată.

Fibrilația atrială. Fibrilația atrială poate fi simptomatică, datorită faptului că absența „bătăii atriale" poate reduce debitul cardiac cu 10-15%, ceea ce este prost tolerat de anumiți pacienți vârstnici. Cauzele sunt reprezentate de tireotoxicoză, boli cardiace valvulare, hipertensiune, boala coronariană, embolism pulmonar și ischemia miocardică. Fibrilația atrială este foarte frecventă după rezecție pulmonară, în special după pneumonectomie. Cardioversia electrică directă este indicată la pacienții instabili hemodinamic. Când fibrilația este mai veche, pot fi trombi în auriculele atriale și pacienții trebuie tratați cu anticoagulante. Verapamilul este medicamentul de ales o dată ce, prin tratamentul inițial, este controlată rata cardiacă și glicozidele digitalice sunt folosite pentru menținerea controlului, după ce rata cardiacă a fost

scăzută. Când fibrilația atrială survine la un pacient în tratament cu glicozide digitalice, utilizarea chinidinei sau procainamidei este, de obicei, încununată cu succes în convertirea fibrilației la ritm sinusal. În parte, succesul conversiei depinde de mărimea atriului; dacă diametrul atrial este mai mare de 4 cm, fibrilația atrială poate fi refractară la conversie.

Tahicardia supraventriculară susținută. Tahicardiile atriale și flutterul atrial, în special tahicardia atrială multifocală sau ectopică cu bloc 2:1 sau 3:1, pot fi determinate de toxicitatea digitalică. Se măsoară prompt nivelul seric al potasiului și digoxinei și se întrerupe temporar administrarea digoxinei. Dacă nivelul seric este scăzut, trebuie suplimentat potasiul, și poate fi necesară administrarea de procainamidă și chinidină.

Flutterul atrial. Rata ventriculară în flutterul atrial este crescută și susținută, dar este regulată. Răspunsul ventricular variază în funcție de gradul de conducere AV și, de obicei, determină stabilitatea hemodinamică a pacientului. Flutterul atrial poate fi asociat cu boala valvulară mitrală sau tricuspidă, hipertensiune pulmonară susținută sau cord pulmonar. Dacă pacientul este instabil hemodinamic, se aplică șoc electric, direct sincronizat. O data ce este controlată frecvența cardiacă, se administrează digitală pentru menținerea ei. La pacienții cu terapie digitalică precedentă, chinidina și procainamida pot fi eficiente.

Tahicardia ventriculară. Tahicardiile ventriculare sunt cele mai periculoase aritmii. O tahicardie ventriculară susținută nu poate fi tolerată. Cauzele etiologice sunt, de obicei, boli intrinseci cardiace, incluzând cardiomiopatii, boala coronariană sau prolapsul de valvă mitrală. Hipoxia și toxicitatea glicozidelor cardiace sunt cauze rare. Ritmul este variabil și poate fi regulat sau neregulat. Caracteristica diagnostică esențială este complexul QRS larg, anormal, cu o frecvență variind între 100-225 bătăi/min. Pacientul poate prezenta absența pulsului, caz în care se aplică de urgență o lovitură precordială și defibrilare la 200 J în timp ce se realizează resuscitare cardiopulmonară. Tratamentul este similar celui din fibrilația ventriculară. Dacă pulsul este prezent, se administrază lidocaină 1mg/kg urmat de o a doua doză de 0,5mg/kg și lidocaină în perfuzie lentă 2-4 mg/min. În cazurile refractare, se poate utiliza bretilium în doză de 5-10 mg/kg, care poate fi repetată la fiecare 15 min până la o doză de 30 mg/kg.

Fibrilația ventriculară. Fibrilația ventriculară este de obicei fatală. Cauzele determinante sunt reprezentate de ischemie, hipoxie, toxicitate digitalică sau hipopotasemie. Pe ECG nu apar unde P sau complexe QRS, ci fibrilări fine sau grosolane. Nu există puls sau debit cardiac. Se inițiază resuscitarea cardiopulmonară și șoc electric direct, repetat maximum de trei ori. Se administează adrenalină intravenos și, dacă este eficientă, resuscitarea cardiopulmonară poate menține unele aspecte ale circulației. Se administrează lidocaină 1 mg/kg urmată de o a doua doză de 0,5 mg/kg și perfuzie continuă cu 2-4 mg/min. Se poate administra bretilium în doză de 5-10 mg/kg și poate fi repetat la intervale de 15 min până la o doză maximă de 30 mg/kg. Administrarea de adrenalină poate fi repetată la fiecare 3-5 min, urmată de defibrilare. De obicei, pacientul devine acidotic și, alături de intubație și hipocapnie, pentru controlul acidozei, se poate utiliza bicarbonat. Pentru a ghida resuscitarea se utilizează analiza gazelor sangvine arteriale.

Hipertensiunea

Aproximativ 40% din populație, la un moment dat al vieții, prezintă presiunea sistolică sangvină peste 140/90 mmHg. Este controversat dacă acest fapt reprezintă un pericol preoperator. Hipertensiunea îndelungată produce hipertrofia mediei arteriale, ateroscleroză accelerată, creșterea muncii ventriculului stâng și hipertrofie cardiacă. Hipertensiunea netratată conduce la reducerea fluxului sangvin renal și insuficiență renală prematură. Fiziopatologia variațiilor foarte mari ale presiunii sangvine și, în mod particular, ale rezistenței vasculare periferice, în perioada postanestezică, datorită stimulării simpatice ca rezultat al durerii, anesteziei sau hipovolemiei este rezultatul hipertrofiei musculaturii vasculare netede și îngroșării parietale. Reducerea diametrului intravascular, asociată cu hipertensiune, amplifică modificările în rezistența vasculară, produse de descărcarea simpatică inevitabilă ce apare postoperator. Sistemul nervos central al pacienților vârstnici este vulnerabil în aceste circumstanțe, deoarece autoreglarea fluxului sangvin este redusă de îngroșarea mediei arteriale, determinând un risc crescut al accidentelor vasculare ischemice.

Hipertensiunea preoperatorie. Nu este demonstrat că, pacienții cu hipertensiune preoperatorie prezintă un risc crescut al morbidității și mortalității cardiace. Pentru acei pacienți cu presiune sangvină diastolică mai mică de 110 mmHg, nu pare să existe un risc perioperator crescut pentru IM sau moarte cardiacă subită, deși aceștia pot prezenta o creștere ușoară a incidențe hipotensiunii intraoperatorii și a ischemiei miocardice. Hipertensiunea preoperatorie netratată sau slab controlată, crește riscul labilității presiunii sangvine perioperator, ceea ce poate determina creșterea incidenței accidentelor vasculare, a evenimentelor neurologice tranzitorii, a aritmiilor, a ischemiei miocardice postoperatorii și a probabilității insuficienței renale postoperator. Deși importanța hipertensiunii sistolice este controversată, există observații care contrazic acest lucru. În cazul hipertensiunii preexistente, cu valori diastolice mai mari de 110 mmHg, hipertensiunii recent apărute, creșterilor bruște ale hipertensiunii sau deteriorării recente a statusului organelor țintă (insuficiență renală, afectare oculară sau cardiacă), operațiile programate trebuie amânate până la controlarea hipertensiunii.

Operațiile pacienților cu hipertensiune recent apărută și necontrolată sau cu hipertensiune preexistentă slab controlată, trebuie amânate până când se realizează controlul adecvat al tensiunii sangvine. La pacienții cu hipertensiune medie spre moderată, următorii factori determină amânarea intervenției chirugicale:

1. Modificări electrocardiografice de ischemie miocardică sau infarct.
2. Aritmii recent apărute.
3. Apariția pe ECG a hipertrofiei ventriculare stângi.
4. Angina pectorală nou apărută sau instabilă.
5. Insuficiența cardiacă congestivă, indiferent dacă este stabilizată sau nu.
6. Un deficit neurologic recent.
7. Retinopatie hipertensivă de grad înalt recent apărută.

Administrarea medicamentele antihipertensive trebuie continuată până la operație. Deși agenții betablocanți, care au fost utilizați anterior pentru tratamentul anginei sau hipertensiunii, pot complica monitorizarea hemodinamică intra- și perioperatorie, întreruperea bruscă a acestor medicamente poate determina tahicardie ventriculară, infarct miocardic, angină instabilă și moarte subită. Întreruperea preoperatorie a chinidinei poate provoca anxietate, tremur, diaforeză, disconfort general și tahicardie.

Hipertensiunea postoperatorie. Aproximativ 25% dintre pacienții cu boli vasculare și hipertesiune preexistentă, care sunt operați, prezintă hipertensiune postoperator. Hipertensiunea postoperatorie apare la 50% dintre pacienți după anevrism aortic abdominal și la 20% dintre pacienți după endarterectomie carotidiană. Acest lucru este important, deoarece presiunea sangvină sistolică mai mare de 200 mmHg determină hemoragie din linia de sutură, infarct cerebral hemoragic, ischemie miocardică sau infarct și insuficiență renală acută. Dacă o astfel de hipertensiune complică o operație de endarterectomie carotidiană, presiunea sangvină ridicată determină o creștere semnificativă statistic a deficitelor neurologice. Similar, operațiile cardiace în care se utilizează bypassul cardiopulmonar, sunt în mod frecvent urmate de episoade hipertensive care pot periclita integritatea anastomozelor vasculare. Pacienții cu hipertensiune necontrolată, care suferă intervenții chirurgicale, prezintă o incidență crescută a hematoamelor.

Dacă hipertensiunea se dezvoltă sau apare în timpul inducției anestezice, trebuie realizată o ventilație și hidratare adecvată și reechilibrat statusul volemic. Atunci când creșterea presională nu poate fi controlată într-un alt mod, anestezistul trebuie să fie pregătit pentru a utiliza nitroprusiatul de sodiu sau nitroglicerina. Aproape 80% dintre episoadele hipertensive postoperatorii apar în primele 3 ore de la începerea anesteziei. Factorii determinanți includ prezența sondei endotraheale la pacienții conștienți și agitați, analgezia inadecvată, distensia vezicală acută și supraîncărcarea volemică. Cauzele mai puțin evidente ale hipertensiunii postoperatorii sunt reprezentate de stimularea traheală, hipotermia, hipercapnia și hipoxia. Pentru reducerea volumului intravascular și hipoxiei, poate fi necesară terapia diuretică. Trebuie evaluată eficacitatea și necesitatea ventilației și administrării de oxigen. Dacă presiunea sangvină este necontrolabilă, se administrează nitroprusiat de sodiu sau labetalol. Conduita eficientă în hipertensiunea postoperatorie, include utilizarea intravenoasă sau sublinguală a nitroglicerinei sau a nifedipinei. În situații mai puțin urgente, pot fi utilizate alte medicamente antihipertensive, ca metildopa sau hidralazină.

Hipertensiunea care apare mai târziu în evoluția postoperatorie, este, de obicei, legată de hipervolemia secundară, de mobilizarea fluidelor în spațiul intravascular, analgezie inadecvată sau nereluarea corespuzătoare a medicației antihipertensive precedente. Dacă supraîncărcarea este moderată, restricția lichidiană poate fi suficientă. Ocazional poate fi necesară terapia diuretică. Analgezicele trebuie administrate în doze suficiente și, cât de repede este posibil trebuie reluată medicația preoperatorie.

STĂRI DE HIPERCOAGULABILITATE

Stări de hipercoagulabilitate dobândită

Factorul anticoagulant lupic (Sindromul anticardiolipinic) Factorii anticoagulanți lupici sunt anticorpi care interferă in vitro cu timpul parțial de tromboplastină (PTT) prin prelungirea timpilor de coagulare dependenți de fosfolipide și, de asemenea, interferă cu monitorizarea heparinei. Prezența acestor anticorpi este asociată cu un risc crescut de tromboze arteriale și venoase. O anamneză pozitivă pentru evenimente trombotice se obține de la mulți pacienți. Sunt disponibile o serie de investigații specifice pentru determinarea prezenței anticoagulanților lupici.

O problemă în tratamentul tromboembolismului venos acut este modificarea timpului de tromboplastină parțial activată (APTT). În mod normal, pacienții nu necesită terapie anticoagulantă. Pacienții care suferă intervenții chirurgicale majore ar trebui să primească terapie anticoagulantă profilactică și profilaxie mecanică, de tipul cizmelor compresive secvențial, împotriva tromboembolismului venos.

Trombocitopenia indusă de heparină. Trombocitopenia indusă de heparină este o formă de activare plachetară consumptivă. Este un efect idiosincrazic al heparinei, independent de doză și, cantități mici de heparină pot declanșa sindromul. Heparina porcină poate induce trombocitopenie într-o proporție mai mică. Se consideră că mecanismul îl constituie formarea directă de autoanticorpi față de heparină și antigenele trombocitare de suprafață. Se produce atunci activarea plachetelor și apariția trombului.

Trombocitopenia tranzitorie moderată apare la 2-4 zile după expunerea la heparină; poate apare mai devreme dacă pacientul a mai primit heparină în antecedente. Un sindrom mult mai grav include trombocitopenie extrem de severă la 6-12 zile după expunerea la heparină și este asociat cu tromboze. Trombozele arteriale sunt frecvente și sunt localizate la nivelul grefelor de bypass aortic și periferic vascular, la nivelul arterelor femurale, arterelor coronare și cerebrale. Au fost observate, de asemenea, tromboze de venă cavă și de ramuri ce converg în venele iliofemurale și femurale.

Mortalitatea este semnificativă și phlegmasia cerulea dolens determină o rată de amputație mai mare de 30%. Deși tromboza arterială poate fi eficient tratată prin trombectomie chirurgicală, trebuie utilizați agenții antitrombotici de ultimă oră, precum dextranul și warfarina. Tromboza venoasă este tratată prin întreruperea mecanică a venei cave, prin metode cum ar fi filtrul Greenfield, și prin terapie cu warfarină, când nivelul trombocitelor este adecvat.

Diagnosticul se bazează pe suspiciunea clinică și pe eliminarea altor cauze de trombocitopenie. Este posibilă studierea agregării plachetare, utilizând trombocitele unui donator și serul, plasma pacientului și heparină, in vitro. Întreruperea heparinei determină scăderea morbidității și mortalității, în special dacă sindromul este detectat precoce.

Tulburări trombotice moștenite

Ocazional, chirurgul este solicitat să trateze pacienți cu tulburări trombotice moștenite. Foarte des, pacienții au antecedente de tromboze venoase inexplicabile, fără un istoric familial clar. Este folositoare investigarea acestor pacienți, pentru a preveni apariția trombozelor după operație. Indicațiile sunt reprezentate de trombozele venoase spontane, în special cu localizări neobișnuite, cum ar fi la nivelul venelor mezenterice sau cerebrale, o istorie familială cu patologie trombotică și tromboze recurente fără factor aparent de precipitare. Tromboza arterială este în mod normal absentă, excepție făcând tromboza complicată venoasă mezenterică, când tromboza venoasă poate conduce la necroză intestinală. Heparinizarea, este indicată până când se realizează ajustarea dozei de warfarină sodică. Anticoagularea profilactică trebuie făcută înaintea oricărui tip de procedură chirurgicală.

Deficiența de antitrombină III. Antitrombina III este, probabil, cel mai important inhibitor al coagulării. În plus

față de acțiunea asupra trombinei, antitrombina III inactivează factorii Xa, IXa, XIa, plasmina, kalikreina și factorul XIIa. Plaja de valori fiziologice ale antitrombinei III este limitată. Deficiența sa, caracteristic transmisă autozomal dominant, producând scăderi moderate ale concentrației, poate avea un impact clinic important în apariția trombozelor. Trombozele recurente apar la aproximativ 60% dintre pacienți iar embolismul pulmonar la peste 40%. Deficiența de antitrombină III poate fi confundată cu stări patologice dobândite severe, cum ar fi terapia cu estrogeni, contraceptivele orale, heparina, l-asparaginaza, ciroza, sindromul nefrotic și coagularea intravasculară diseminată. Tratamentul îl constituie heparina. Pacienților care vor suferi o intervenție chirurgicală li se administrează plasmă proaspătă congelată, pentru a le crește nivelul de antitrombină III. Terapia cu warfarină este eficientă.

Deficiența de proteină C. Proteina C este un inhibitor al sistemului procoagulant, dependent de vitamina K. Este sintetizată în ficat și își manifestă acțiunea inhibitorie prin inactivarea factorilor V și VII: C. Activitate sa inhibitorie este, în mare măsură, facilitată de proteina S (vezi mai jos). Aproximativ 4-5% dintre pacienții sub 45 de ani, cu tromboze venoase inexplicabile, prezintă acest diagnostic, dar evidențele sugerează că ar putea fi la fel de important ca și deficiența de antitrombină III. Reprezintă o anomalie genetică, transmisă autozomal-dominant, ale cărei două subtipuri cunoscute sunt următoarele: pacienți care prezintă absența acestei proteine (CRM-) și pacienți cu disfuncția acestei proteine (CRM+). Trombozele apar, atunci când activitatea serică scade sub 70%. Deși nivelul este afectat de warfarină, terapia anticoagulantă cu warfarină este suficientă.

Deficiența de proteină S. Proteina S este o proteină dependentă de vitamina K, sintetizată de hepatocite și megakariocite. Rolul ei principal este de cofactor al activității inhibitorii a proteinei C asupra factorilor V și VIII. Deficiența de proteină C apare ca o anomalie transmisă autozomal-dominant, dar deficiența de proteină S poate apare în formele heterozigote și homozigote. Forma homozigotă generează simptome precoce în timpul vieții. Ca și în deficiența de proteină C, există subgrupe de pacienți cu deficiență cantitativă și calitativă de proteină S. Trombozele apar când activitatea serică scade sub 60% din normal. Pacienții pot dobândi o deficiență în proteină S în boala trombotică acută și în coagularea intravasculară diseminată.

PAROTIDITELE POSTOPERATORII

Parotiditele postoperatorii reprezintă o complicație serioasă care este asociată cu o rată mare a mortalității, legată în principal, de afecțiunea primară. Studiile indică o recrudescență în apariția acestora, probabil legată de creșterea vârstei populației chirurgicale. Glandele, dreaptă și stângă, sunt implicate în mod egal și boala este bilaterală în 10-15% din cazuri. 75% dintre pacienți sunt în vârstă de 70 de ani și peste, și majoritatea prezintă patologie asociată. Cel mai frecvent afectați, sunt pacienții care suferă intervenții chirurgicale abdominale majore sau cei cu fracturi de șold, boli debilitante sau leziuni severe.

Cauzele determinante sunt reprezentate de proasta igienă orală, deshidratare și utilizarea medicației anticolinergice. În studii largi, o treime dintre pacienții cu parotidită supurativă acută aveau carcinoame, jumătate aveau infecții majore preexistente altundeva în organism. O treime dintre aceste cazuri au dezvoltat procese supurative acute în perioada postoperatorie.

Majoritatea infecțiilor sunt produse de stafilococi și se consideră că patogeneza constă în inocularea transductală a glandelor parotide. Igiena orală deficitară și absența aportului oral, care să stimuleze secrețiile parotidiene, predispun la invazia bacteriană a ductului Stensen. Leziunile inflamatorii din parotidita precoce sunt limitate la acumularea de celule în ductele mai largi. Inițial, parenchimul aferent ductelor mai mici este cruțat, dar, o dată ce se produce penetrația parenchimului, se formează multiple abcese care mai târziu confluează. Dacă procesul continuă, materialul purulent penetrează capsula și invadează țesutul din jur, având trei căi de propagare: în jos, spre planurile fasciale profunde ale gâtului; spre posterior, prin canalul auditiv extern; și spre exterior, către tegumentul feței.

Manifestări clinice. Intervalul scurs între operație și apariția parotiditelor variază de la câteva ore la mai multe săptămâni. Inițial, pacientul prezintă durere în regiunea parotidiană, care de obicei este unilaterală, dar poate deveni bilaterală în scurt timp. La început, glanda este ușor congestionată, apoi sensibilă și moale. Datorită anatomiei septate a glandei, fluctuența este rareori evidențiabilă. Evoluția parotiditei este rapidă și fulminantă, cu celulită severă la partea afectată a feței și gâtului. Temperatura și numărul leucocitelor pot fi extrem de mari. Obstrucția căilor aeriene poate necesita traheostomie și abcesul se poate rupe în structurile adiacente: ureche, procesul mastoidian, faringe și triunghiurile anterior și posterior ale gâtului. Parotidita este diferită de congestia postoperatorie benignă a glandelor parotide care apare mai frecvent la pacienții negrii și poate fi legată de extensie sau de administrarea de atropină sau medicamente depolarizante neuromusculare.

Conduită. Profilaxia include hidratarea adecvată și o bună igienă orală, care este facilitată prin utilizarea de cuburi de gheață sau bomboane tari pentru a stimula fluxul salivar. Antibioterapia profilactică nu pare a fi eficientă.

Când se stabilește diagnosticul, se exprimă puroiul de la nivelul ductelor Stensen și se practică culturi și antibiogramă. În timpul în care se așteaptă rezultatele, se începe antibioterapie cu spectru larg, ce acționează pe stafilococi. Dintr-o serie de 66 culturi glandulare, 64 conțineau stafilococ. În unele cazuri există o combinație între stafilococi, bacili gramnegativi și pneumococi. Dacă durerea este considerabilă și boala a debutat de mai puțin de 48 de ore, este indicată iradierea glandei în doze mici. Iradierea poate produce o ameliorare a simptomatologiei prin reducerea secreției glandei obstruate, dar acest tip de terapie nu influențează evoluția bolii într-o manieră atât de semnificativă precum antibioticele și drenajul chirurgical.

Urmărirea atentă a pacientului este esențială. Dacă boala persistă sau progresează, trebuie considerat drenajul, cel mai devreme într-a treia zi. Dacă există o îmbunătățire moderată, drenajul trebuie întârziat o zi sau două, dar nu trebuie amânat dincolo de a cincea zi. Se realizează o incizie anterior de ureche, extinsă inferior către unghiul mandibulei și țesutul este răsfrânt pentru a expune glanda. Se inseră un hemostat prin capsulă și se deschide în direcția ramurilor nervului facial, stabilindu-se multiple locuri de drenaj. Amânarea drenajului până la apariția fluctuenței nu este recomandată. O dată diagnosticat procesul inflamator, se contraindică stimularea fluxului salivar prin masajul glandei sau prin alte mijloace.

Prognostic. În unele studii, rata mortalității este de aproximativ 20%, dar aceasta a fost frecvent legată de patologia de bază a pacienților. 36% dintre pacienții care au decedat prezentau parotidită activă. La 80% dintre pacienții la care s-a practicat incizie și drenaj s-a obținut ameliorarea sau vindecarea bolii.

COMPLICAȚIILE CHIRURGIEI TRACTULUI GASTROINTESTINAL

Ileusul și obstrucția parțială a intestinului subțire

Ileusul este definit ca o obstrucție nemecanică, ce împiedică reluarea progresivă normală postoperatorie a funcției intestinale, a aportului alimentar și a evacuării intestinului. O parte din complicațiile considerate a fi ileus, reprezintă obstrucții mecanice parțiale care sunt dificil de diferențiat de obstrucțiile nemecanice. Se consideră că ileusul apare printr-o inhibiție neuronală, care interferă cu activitatea motorie coordonată intrinsec a peretelui intestinal și cu eficacitatea propulsivă a peristaltismului. Se crede că în mod normal intestinul subțire nu prezintă ileus postoperator, întrucât el continuă să funcționeze în timpul și după operație; alimentația pe sondă introdusă în intestinul subțire poate începe aproape imediat postoperator. Când se asociază inflamația sau sunt câteva anastomoze la nivelul intestinului subțire, poate apare ileus pentru 24 de ore. Dacă inflamația adiacentă continuă, ileusul poate fi prelungit. Ileusul gastric poate persista 24-48 de ore și uneori mai mult. Ileusul colonic durează 3-5 zile. Remisia ileusului colonic este semnalată prin apariția tranzitului gazos.

Ileusul este accentuat prin manipularea intraoperatorie a intestinului, prin inflamație, peritonită și cantități mari de sânge lăsate în cavitatea peritoneală datorită hemostazei inadecvate sau deficienței factorilor de coagulare. Sângele retroperitoneal determină adeseori ileus. Hipopotasemia, hipocalcemia, hiposodemia și hipomagneziemia prelungesc ileusul postoperator. Opioidele și fenotiazinele, în special când sunt administrate în doze mari și la pacienți obișnuiți cu acestă medicație, determină întârziere în remisia ileusului.

Deși în Statele Unite, substanțele de contrast hidrosolubile, de tipul diatrizoate (Hypaque), sunt folosite pentru examinările radiologice, în alte țări, unde există o teamă mai mică mică față de acumularea în intestin, ce poate creea obstrucții, sunt uzitate clismele cu bariu. Imposibilitatea substanței de contrast de a trece de un punct fix, este un semn patognomonic pentru oclizia intestinală.

Dacă ileusul persistă postoperator, folosirea unei sonde lungi (Kaslow sau Miller-Abbott) poate fi eficientă în remisia ocluziei intestinale fără intervenție chirurgicală. Trebuie măsurată albumina serică, deorece pacienții cu hipoalbuminemie foarte severă pot prezenta ileus prelungit. Perfuzia cu albumină 12,5 g la fiecare 8 sau 12 ore crește nivelul albuminei serice peste 3,0 mg/dl, determinând adesea apariția tranzitului gazos și reluarea funcției intestinale. Tratamentul ileusului este pur suportiv. Rareori, când ileusul este prelungit și nu există obstrucție mecanică, NPT poate fi necesară pentru susținerea nutrițională până la remisia ileusului.

Ileusul și obstrucția mecanică pot fi dificil de diferențiat. Obstrucția mecanică postoperatorie, în special în carcinomatoză, poate fi greu de diferențiat de ileusul prelungit. Examinările radiologice, în mod particular clisma baritată, pot fi folositoare. Decompresia prin sonde lungi poate fi eficientă în obstrucția postoperatorie.

Ineficiența anastomotică și fistulele

Considerații genarale. Există câteva trăsături esențiale pentru vindecarea normală, lipsită de complicații a anastomozelor tractului gastrointestinal:

1. Cele două segmente terminale ale intestinului sau cele două viscere cavitare care se anastomozează trebuie să aibă suport sangvin adecvat, fără ischemie și vascularizație abundentă.
2. Orientarea intestinului și mobilizarea sa la nivelul anastomozei se face în poziție optimă și fără tensiuni.
3. La anastomoza intestinală, se folosește o tehnică meticuloasă. Suturile trebuie să fie corespunzătoare anastomozelor – suturi mici, fine, neresorbabile pentru seroasă și suturi variate pentru mucoasă. Anastomozele într-un singur strat, cu o excelentă apoziție a seroasei pot evolua către o vindecare normală.
4. Pregătirea intestinului gros, incluzând antibiotice și, în special pregătirea mecanică (catarctice), este esențială.
5. Hemostaza trebuie realizată meticulos, în special în jurul anastomozei. Trebuie evitate hematoamele la nivelul liniei de sutură.
6. Nu trebuie lăsate în imediata vecinătate a anastomozei, materiale necontaminate, fibrină etc.
7. Dacă este posibil, anastomoza va fi securizată cu un petec de seroasă sau epiplon.
8. Pregătirea nutrițională a pacienților, când operația nu este urgentă, trebuie realizată optimal. Pacienții cu risc nutrițional de dezunire a anastomozei sunt cei cu nivelul albuminei, în stare hidratată, mai mic de 3,0 mg/dl și pierdere ponderală de peste 10-15% în ultimele 3-4 luni. Factorii care confirmă acest lucru sunt reprezentați de incapacitatea de a mai realiza sarcini, realizabile anterior, anergie la testele cutanate injectate și un nivel real al transferinei sub 200 mg/dl. Dinamometria manuală și alte testări ale capacității fiziologice confirmă, de asemenea.

Factorii care măresc probabilitatea ineficienței anastomotice sunt reprezentați de intervențiile de urgență, pregătirea insuficientă a pacienților, resuscitarea inadecvată, hipotensiunea intraoperatorie prelungită și hipotermia. Sunt recunoscuți trei factori etiologici: (1) tehnică chirurgicală inadecvată; (2) obstrucție distală; și (3) decompresie proximală necorespunzătoare.

Fistula pe bont duodenal. Fistula pe bont duodenal reprezintă o complicație dezastruoasă cu o rată mare a mortalității. O trecere în revistă a gastrectomiilor efectuate la Mayo Clinic în 1956 a constatat că 4,5% dintre pacienții la care s-a practicat o intervenție chirurgicală pentru ulcer gastric, au prezentat fistule, iar dintre pacienții la care s-a practicat aceeași procedură pentru ulcer duodenal, 5,6% prezintă aceeași problemă. În acest studiu, drenajul a fost inserat în regiunea bontului și la mulți pacienți drenajul a reprezentat evidențierea fistulei. Edmunds și colaboratorii au înregistrat o incidență de 1,1% a dehiscenței bontului duodenal cu o mortalitate de 0,6%.

Fistula pe bont duodenal apare mai frecvent după operațiile pentru ulcer duodenal și, în special, când gastrectomia este efectuată ca o procedură de urgență, pentru oprirea hemoragiei. În majoritatea cazurilor, fistula apare datorită unei erori tehnice și a ineficienței liniei de sutură. Un duoden

edematos, obstrucția ansei aferente și pancreatita locală, predispun la fistulizare. Complicațiile fistulei duodenale sunt reprezentate de peritonită, abcesul subhepatic, pancreatită, sepsis, apariția unei fistule externe cu pierdere de lichide și tulburări electrolitice.

Pot fi luate măsuri specifice pentru evitarea acestei complicații. Când există o patologie inflamatorie importantă în regiunea duodenală, vagotomia și gastroenterostoma reprezintă proceduri mai sigure. Când trebuie realizată rezecția și închiderea duodenului este dificilă, poate fi utilizată auxiliar duodenostoma pe cateter. Rodkey și Welch au prezentat 51 de cazuri cu sutură dificilă a bontului duodenal la nivelul duodenostomiei programate, în care s-a înregistrat un deces și 5 pacienți cu drenaj de la nivelul fistulei, persistând mai mult de 48 de ore după îndepărtarea cateterului. Ca un compromis între sutura primară și duodenostomia programată, unii chirurgi recomandă drenajul cadranului superior drept cu tub de dren plasat în regiunea bontului duodenal, astfel încât, dacă apare perforație, conținutul este descărcat de-a lungul tubului. Acesta nu reprezintă un factor de siguranță pentru duodenostoma programată, deoarece tubul de dren poate fi îndepărtat de la nivelul bontului înainte ca perforația să devină evidentă.

Fistula duodenală apare cel mai frecvent între a doua și a șaptea zi postoperator, manifestându-se prin durere bruscă, creșterea temperaturii și a frecvenței pulsului și deteriorarea generală a condiției pacientului. Trebuie instituit de urgență drenajul adecvat, care se realizează optimal printr-o incizie sub rebordul costal drept și inserarea unui cateter gros, cu aspirație continuă care este poziționat în regiunea inferioară bontului duodenal. Trebuie monitorizată cu atenție terapia hidroelectrolitică și se instituie NPT. Se anticipează închiderea fistului în 2-3 săptămâni.

Dezunirea anastomozelor intestinale și fistule

Dezunirea anastomozelor intestinale, se manifestă de obicei prin febră, leucocitoză, ileus inexplicabil în absența obstrucție intestinale și evoluție postoperatorie complicată. Poate exista o zonă localizată de contractură la nivelul peretelui abdominal și un punct dureros. Examinarea CT este de obicei diagnostică. Drenajul percutanat este adeseori eficient în remisia sepsisului.

Dacă fistula este mică sau există un tub de dren anterior plasat la nivelul anastomozei, starea pacientului nu se deteriorează, sepsisul este evitat și complicația nu este extrem de severă; aspirația nazogastrică, antibioterapia cu spectru larg, nutriția parenterală totală și drenajul adecvat pot remite simptomatologia fără a mai fi nevoie de o intervenție chirurgicală. Dacă pacientul este într-o stare critică, sepsisul este necontrolat și nu există drenaj eficient, abdomenul pacientului trebuie reexplorat. În nici o circumstanță anastomoza nu trebuie resuturată; se va dezuni aproape sigur din același motiv care a determinat dehiscența inițială. Anastomoza poate fi complet rezecată și refăcută. Când contaminarea nu este semnificativă, vascularizația este adecvată și pacientul nu este hipotensiv, o anastomoză refăcută va evolua de obicei favorabil. Când există o contaminare masivă și purulentă, și pacientul este hipotensiv septic sau instabil hemodinamic, trebuie realizată o separare a celor două segmente anastomotice și o derivație intestinală. Când pacientul a fost stabilizat și s-a rezolvat sepsisul poate fi tentată reanastamozarea.

Fistula reprezintă o dezunire anastomotică care și-a realizat traseu către tegument. În mod caracteristic pacientul cu fistulă enterocutanată prezintă febră, ileus, leococitoză, stare de rău generală și manifestări de sepsis. Între a patra și a cincea zi postoperator, accentuarea durerii la nivelul plăgii și congestia ei, sunt urmate de drenajul unui material purulent. Acesta este urmat de obicei în 24 de ore de evacuarea conținutului intestinal prin plagă. Fistulele postoperatorii apar în special după intervenții chirurgicale pentru boli inflamatorii intestinale, cancer sau prin liza aderențelor.

Planul terapeutic pentru pacienții cu fistule enterocutanate constă în permiterea închiderii spontane a fistulei. Este mult mai indicată această modalitate fără o intervenție chirurgicală în absența obstrucției distale. Intervențiile chirurgicale la pacienții cu fistule sunt riscante; mortalitatea la pacienții cu fistule enterocutanate de toate etiologiile este de 10-20%.

Terapia fistulei manifeste. Tratamentul pacienților cu fistule gastroenterocutanate poate fi împărțit în cinci etape: (1) stabilizare, (2) identificare și diagnostic, (3) decizia, (4) operația și (5) vindecarea.

Stabilizarea. Prezentarea tipică este o plagă suprainfectată și drenată urmată secundar de apariția conținutului intestinal. O altă situație mai rară, apare atunci când există o congestie localizată și abces secundar anastomozei dehiscente, care se deschide apoi la piele. Înainte de instaurarea drenajului trebuie realizată o fistulogramă cu substanță de contrast hidrosolubilă. O dată constată fistula se realizează resuscitare rapidă și completă. Pacientul nu a mâncat probabil de o săptămână, în intestin există 3-4 litri de lichide bogate în electroliți, nivelul albuminei plasmatice este probabil scăzut și pacientul este în cele mai multe cazuri anemic, datorită sepsisului. Resuscitarea se realizează utilizând cristaloizi, concentrat eritrocitar când este indicat, și, în absența pierderilor capilare, albumină, pentru a crește nivelul albuminei peste 3,0 mg/dl. Pentru a evita secreția intestinală pacientul nu primește nimic per os. Pentru a stimula secreția salivară, în scopul evitării parotiditelor, pot fi utilizate bomboane tari. În absența unei obstrucții, sonda nazogastrică nu este necesară, dar când pacientul prezintă obstrucție, se reconsideră folosirea unei sonde lungi Miller-Abbot sau Kaslow în perioada postoperatorie precoce. Antibioticele sunt utilizate doar la pacienții septici. Se plasează o pungă de dren la nivelul tegumentului și acesta, împreună cu marginile plăgii, sunt protejate cu Stomadhesive și rășini schimbătoare de ioni, care să mențină pH-ul tegumentar acid și să prevină activarea enzimelor pancreatice (ceea ce necesită un pH bazic).

Suportul nutrițional este amânat doar dacă se anticipează drenajul abceselor, datorită diseminării hematogene care, deși rară, poate apare secundar cateterului de NPT. NPT este inițiată cu soluție de aminoacizi 5-6%, dextroză 15-25% și 20% conținut caloric de tipul grăsimilor. Se începe cu 40 ml/oră și se continuă rapid, până când sunt acoperite nevoile metabolice ale pacientului. Suportul nutrițional adecvat poate fi monitorizat prin proteine cu turnover scurt de tipul retinol-binding protein, thyroxin-binding prealbumin și transferină sau prin calorimetrie indirectă.

Este eficentă, de asemenea, și nutriția enterală, dar în toate studiile, rata de închidere a fistulei, în cazul folosirii nutriției enterale, este ușor mai redusă când este comparată cu nutriția parenterală. Deși crește temporar drenajul la nivelul fistulei, nutriția enterală determină creșterea sintezei proteice hepatice, reduce contaminarea și translocația și are multiple efecte metabolice benefice. Este posibil să nu putem acoperi în întregime nevoile metabolice ale pacientului prin nutriție

enterală. Se estimează că suplimentarea enterală cu cel puțin 20% a necesităților calorice asigură toate beneficiile asociate de obicei cu nutriția enterală. O combinație între nutriția enterală și cea parenterală poate fi mai eficientă decât nutriția parenterală totală singulară.

Dacă se recurge la nutriția enterală, este necesar un intestin subțire cu lungimea de 4 picioare (1,2 m) pentru absorția alimentelor. Dacă hrana este administrată direct în duoden sau dincolo de ligamentul lui Treitz, ceea ce reprezintă cea mai bună alegere din punct de vedere al siguranței pentru evitarea aspirației, nu trebuie dată ca atare ci se începe cu niveluri izoosmolare sau ușor subizoosmolare și o rată crescută cu 125 ml/oră. Osmolalitatea este crescută pînă la 400 –500 mOsm, dar nu mai mult. Mulți pacienți nu vor tolera o osmolalitate mai mare de 300-400 mOsm, cînd hrana este administrată în intestinul subțire. Dacă hrana trebuie administrată în stomac, pot fi date inițial alimente hipertone. Osmolalitatea poate fi crescută și, când se atinge nivelul de 600 mOsm, poate fi crescută rata. Când se administrează hrană hiperosmolară în stomac, se oprește peristaltismul și stomacul nu se mai evacuează și secretă fluide până când hrana este diluată la nivel izoosmolar. Atunci se restabilește peristaltismul și hrana este evacuată la fiecare 30 de secunde prin pilor, în cantități fracționate a câte 2-4 ml.

Identificare și diagnostic. După ce s-a stabilizat pacientul, fistula este controlată și s-a protejat tegumentul, se definesc caracteristicile fistulei, pentru a determina dacă aceasta se poate închide spontan sau dacă este necesară intervenția chirurgicală. Cel mai important factor în luarea acestei decizii este fistulograma. Indicatorii prognostici ce trebuie obținuți prin fistulogramă sunt reprezentați de gradul de continuitate al intestinului, mărimea și profunzimea defectului, existența obstrucției distale, aspectul intestinului adiacent fistulei și existența unui abces semnificativ în apropierea fistulei (Fig. 11-5).

Localizarea fistulei este, de asemenea, importantă. Fistulele ileale, gastrice și de la nivelul ligamentului lui Treitz se închid mai puțin frecvent decât fistulele cu localizare jejunală, esofagiană, pancreatice, din arborele biliar sau colice. Trebuie inspectată fistula pentru a fi siguri că nu este o fistulă matură, adică epiteliul intestinal nu s-a dezvoltat până la piele. Fistulele care s-au maturat ca o enterostomă, nu se închid niciodată spontan și necesită întotdeauna intervenție chirurgicală, pentru rezecția ariei respective și realizarea anastomozei.

Închiderea spontană apare, de obicei, în cinci săptămâni, cu suport nutrițional adecvat, enteral sau parenteral, la un pacient fără sepsis. Fistulele duodenale sau esofagiene se pot închide în 3 săptămâni. Cu toate că procesele septice la distanță (exemplu urosepsis, pneumonite) pot să nu interfere cu închiderea spontană, sepsisul local împiedică aproape întotdeauna acest proces. Dacă pacientul prezintă sepsis sistemic, închiderea spontană este compromisă.

Decizia. Când se produce închiderea spontană, drenajul fistulei, în mod obișnuit, se reduce. Pentru a favoriza închiderea, a fost utilizată somatostatina. Aceasta nu va determina închiderea unei fistule ale cărei condiții anatomice sunt nefavorabile închiderii. Studii prospective randomizate sugerează că somatostatina nu este eficientă în creșterea vitezei de închidere, dar poate fi folositoare în fistulele pancreatice, biliare și duodenale.

Decizia crucială în tratamentul acestor bolnavi este dacă operația este indicată și dacă da, stabilirea momentului operator. Dacă închiderea spontană nu s-a produs în 5 săptămâni de nutriție parentereală fără sepsis și drenajul nu s-a redus semnificativ, este puțin probabil că fistula se va închide. Momentul operator este important. Cel mai indicat este momentul în care tegumentul din jurul fistulei este în stare bună și pacientul nu a înregistrat nici o îmbunătățire recentă. Acest lucru se stabilește utilizând investigațiile de laborator.

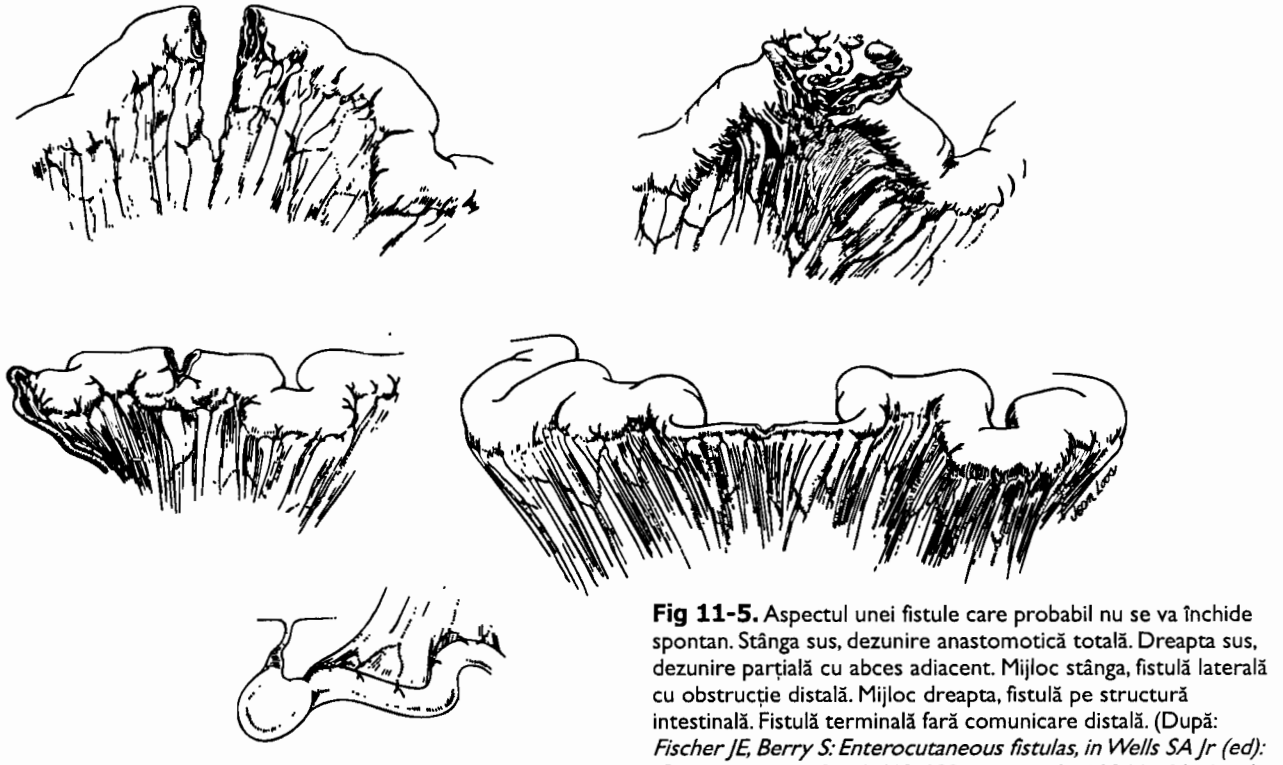


Fig 11-5. Aspectul unei fistule care probabil nu se va închide spontan. Stânga sus, dezunire anastomotică totală. Dreapta sus, dezunire parțială cu abces adiacent. Mijloc stânga, fistulă laterală cu obstrucție distală. Mijloc dreapta, fistulă pe structură intestinală. Fistulă terminală fară comunicare distală. (După: *Fischer JE, Berry S: Enterocutaneous fistulas, in Wells SA Jr (ed): Curr Probl Surg 31(6):469, 1994. Copyright 1994 by Mosby-Year Book, St. Louis. Prezentată cu permisiunea acestora.*)

Operația poate avea loc dacă nivelul proteinelor cu turnover scurt este ridicat, concentrația albuminei serice este de aproximativ 3,0 g/dl și se menține fără perfuzia de albumină exogenă. Creșterea nivelului transferinei serice, la începutul tratamentului sau după trei luni, este predictivă pentru închiderea spontană. Creșterea nivelurilor de transferină, retinol-binding protein și thyroxin-binding prealbumin sunt predictive pentru supraviețuire, iar incapacitatea de a menține sau a crește aceste niveluri este un indicativ de mortalitate.

Dacă pacientul va fi operat, pregătirea preoperatorie trebuie făcută cu atenție. Tegumentul este spălat cu chlorehexidine gluconate (Hibiclens) 2-3 zile înaintea intevenție chirurgicale și o pungă colectoare este poziționată cu Stomadhesive pentru a proteja tegumentul. Se obțin culturi din drenajul fistulei sau abcesului și se administrează antibioterapia corespunzătoare, acoperind aerobii și anaerobii, chiar înaintea realizării inciziei. În prezența miceliilor, profilaxia cu fluconazole (Diflucan) este indicată. Ca auxiliare, pot fi utilizate pregătirea riguroasă a intestinului, clisme cu neomicină și irigarea colonului.

Operația. Mortalitatea este semnificativă la pacienții cu fistule enterocutanate. Aceasta este de aproximativ 10-11% dacă pacienții sunt reoperați în primele 10 zile sau după 4 luni, dar crește la 20% dacă intervenția chirurgicală se realizează între 10 zile și 4 luni de la apariția fistulei. Trebuie lizate toate aderențele și drenate toate abcesele. Cea mai mică incidență a eșecului și a complicațiilor se înregistrează după rezecție și anastomoză termino-terminală. By-passul și procedurile secvențiale determină o rată mai mare a complicațiilor și se pot solda cu eșecul total al închiderii fistulei. Autorii nu recomandă utilizarea staplerului pentru realizarea anastomozei, în aceste circumstanțe. O excepție de la regula conform căreia fistulele trebuie excizate și realizată anastomoză termino-terminală o constituie fistula duodenală. Dacă fistula duodenală nu se închide, este indicată realizarea vagotomiei și gastrojejunostomiei, plasarea unei gastrostome și a unei jejunostome pentru nutriție și drenajul ariei din jurul fistulei, care de obicei se închide.

Procedurile suportive realizate în timpul rezecției și operației includ plasarea unei gastrostome și a unei jejunostome pentru nutriție, ceea ce este esențial. Se preferă un cateter Robinson nr. 12 din latex pentru nefrostomă, care permite o flexibilitate mai mare și care respectă sonda de nutriție. Anastomozele trebuie protejate, când este necesar, prin apropierea epiplonului. Dacă anastomoza colică este nesatisfăcătoare sau ridică suspiciuni, va trebui protejată prin colostomă sau ileostomă.

O fistulă pancreatică cronică ce comunică cu ductul poate fi rezolvată prin excizia fistulei mai jos de pancreas, identificarea defectului și realizarea pancreatectomiei distale și splenectomiei, dacă splina nu poate fi prezervată. O anastomoză Roux în Y poate fi folosită pentru a realiza drenajul intern al fistulei pancreatice. O alternativă o constituie disecția traiectului fistulos, pornind de la tegument și anastomozarea la o ansă Roux în Y.

Vindecarea. După realizarea cu succes a intervenției chirurgicale și dacă nu sunt complicații perioperatorii sau dacă numărul lor este redus, nutriția este întârziată 7-10 zile postoperator, în special dacă anastomozele sunt fragile. O mare parte dintre acești pacienți vor avea dificultăți în alimentație, deoarece nu au mâncat mai multe zile. O parte dintre pacienți prezintă o reducere a senzației gustative; se administrează sulfat de zinc sau lactat o dată pe zi, care adesea reface simțul gustativ în 10-14 zile. Poate fi necesară acordarea permisiunii de a consuma alcool, pentru a facilita nutriția, și familia poate aduce pacientului hrană gătită în casă, care poate fi mai gustoasă decât mâncarea de spital. După o perioadă prelungită de timp fără alimentație, mulți pacienți necesită o ajustare a nutriției enterale și parenterale în timpul nopții, pentru a putea fi capabili să se alimenteze în timpul zilei.

Fistule colocutanate. Fistulele colocutanate sunt, în general, rezultatul dezunirii anastomozelor colice sau al unei leziuni nerecunoscute în timpul operației la nivelul colonului. Probabilitatea formării fistulelor este crescută prin relizarea unei anastomoze în prezența infecției sau a contaminării fecale, așa cum se întâmplă în diverticulita acută sau în leziunile traumatice colice. În contrast cu fistulele enterocutanate, dezechilibrele hidroelectrolitice și macerarea tegumentului sunt rare, dar complicațiile infecțioase sunt importante, constând în formarea abceselor și infecții ale plăgii.

Statusul nutrițional este menținut prin utilizarea dietelor enterale cu conținutul redus în elemente reziduale. Infecția localizată este controlată prin drenajul percutanat al abceselor intraabdominale și îngrijirea locală a plăgii. Sunt indicate antibiotice; închiderea spontană a fistulelor colocutanate este foarte probabilă, cu o rată de aproximativ 75%. Prezența sepsisului implicând fistula, obstrucția distală, dehiscența anastomozei, boala Crohn sau carcinomul, toate sunt asociate cu persistența fistulei. În prezența peritonitei sau septicemiei, este indicată intervenția chirurgicală precoce. În absența închiderii spontane în 5 săptămâni, este indicată reparația chirurgicală. Operația propiu-zisă presupune rezecția fistulei și a segmentului colic afectat, cu anastomoză primară și o derivație a tranzitului intestinal prin colostomă, dacă este necesar. Rata de succes în reparația chirurgicală a fistulelor colocutanate este de 70-80%.

Sindroame postgastrectomie

Sindromul de dumping. Sindromul de dumping este rezultatul pierderii funcției valvei pilorice, care, în mod normal, este un mecanism ce împiedică pătrunderea conținutului hiperosmolar în duoden și intestinul subțire. Această funcție se pierde în urma operațiilor de piloroplastie, piloromiotomie, gastrojejunostomie, rezecție gastrică și anastomoze Billroth I sau Billroth II, în urma cărora conținutul hiperosmolar pătrunde în intestinul subțire. Acest lucru determină modificări fiziologice, reprezentate de eliberarea de substanțe vasoactive, cum sunt serotonina, bradikinina, substanța P și peptide, incluzând aici peptidul vasoactiv intestinal, posibil peptidul pancreatic, insulina, glucagonul, neurotensina și enteroglucagonul. Există, de asemenea, o reducere a volumului plasmatic datorită secreției active a intestinului subțire pentru a dilua conținutul hiperosmolar, rezultând o micșorare a volumului plasmatic și de aici hipotensiune. Absorbția rapidă a glucozei, secreția de insulină și pătrunderea rapidă a glucozei și potasiului în celulă determină hipopotasemie, care de asemenea poate fi responsabilă de o parte dintre simptome.

Simptomele sindromului de dumping constau în sațietate postprandială precoce, borborisme, crampe, senzația de amețeală, palpitații, transpirații și hipotensiune. Marea majoritate a pacienților prezintă sindromul de dumping imediat după intervențiile gastrice, dar, de obicei, evoluția este favorabilă, astfel încât, după 4-5 luni puțin pacienți rămân cu simptome severe. Separarea alimentelor solide de cele lichide (mănâncă alimente solide la o masă și ingeră lichidele mai

târziu) reduce simptomatologia. Alimentele bogate în carbohidrați determină mai frecvent sindromul de dumping; acestea includ laptele bătut, cerealele cu conținut mare de zahăr, etc; toate acestea trebuie evitate. Intoleranța dobândită la lactoză pote fi de asemenea prezentă. În timp, majoritatea simptomelor scad sau se diminuează, o dată cu adaptarea pacientului.În cazurile mai severe, administrarea de octreotid cu acțiune îndelungată poate antagoniza o parte dintre acțiunile peptidelor eliberate și poate ameliora simptomele. Dacă pacientul rămâne cu simptomatologie severă, anastomoza poate fi reconvertită din Billroth II în Billroth I. Duodenul pare mai rezistent la încărcătura osmotică și poate antagoniza sindromul de dumping, deoarece conține un număr oarecare de polipeptide. Dacă această strategie eșuează, o ansă jejunală de 6 cm, poziționată antiperistaltic, poate încetini tranzitul soluțiilor hipertone în intestinul subțire, suficient pentru a ameliora simptomele produse de sindromul de dumping.

Diareea postvagotomie. Mulți pacienți prezintă tranzit intestinal accentuat sau reducerea consistenței materiilor fecale după vagotomia tronculară. Între 5-20% dintre pacienți acuză diaree severă, debilitantă. Aceasta din urmă se prezintă sub două forme: diaree zilnică sau diaree sporadică, greu de explicat, ce apare la fiecare 7-10 zile și durează 3 zile. Aceasta nu răspunde la opiacee și dispare spontan.

Mulți factori au fost incriminați în diareea postvagotomie, inclusiv staza și supraînmulțirea bacteriană, malabsorbția grăsimilor și afluxul crescut și necoordonat al bilei în intestinul subțire. Etiologia nu este foarte clară, dar este atribuită denervației plexului celiac, ce determină tulburări de motilitate sau disfuncții în motilitatea intestinului subțire.

Tratamentul este dificil. Diareea episodică postvagotomie este aproape imposibil de corectat. Au fost încercate, cu succes redus, terapii cu neomicină sau tetraciclină, pentru sterilizarea sindromului de ansă oarbă, și colestiramină care să lege sărurile biliare. La pacienții la care nu s-a obținut ameliorarea, s-a recomandat inserarea antiperistaltică a unei anse jejunale de 10 cm, la 100 cm distal de ligamentul lui Treitz. Problema ansei antiperistaltice este că, deși inițial poate fi eficientă, în cele din urmă se dilată și se alungește, devenind obstructivă și necesitând reducere. O ansă antiperistaltică mai scurtă poate fi mai eficientă (Fig. 11-6).

Sindromul de ansă aferentă. Această complicație apare ca o problemă mecanică, specifică pentru reconstrucția gastroenterostomei după gastrectomie. Funcționarea optimală a acestui ansamblu necesită fluxul liber al conținutului duodenal (ansa aferentă) către intestinul ce drenează punga gastrică (ansa eferentă). Sindromul de ansă aferentă poate fi acut sau cronic. În forma sa clasică, acest sindrom apare aproape întotdeauna când ansa aferentă este anstomozată la marea curbură, după o gastrectomie tip Billroth II. Obstrucția ansei aferente poate fi provocată de aderențe, volvulusul ansei aferente, ulcer stomal sau obstrucția ansei eferente. În forma cronică, datorită acumulării de bilă, suc pancreatic și secreții duodenale în ansa aferentă obstruată, acest conținut este regurgitat brusc în stomac. În forma acută, când secrețiile sunt accentuate, pot apărea pancreatite hemoragice (ansa Pfeffer) sau perforații. Ligamentul lui Treitz poate fi localizat prea aproape de linia mediană, determinând volvulare când ansa aferentă este anastomozată la marea curbură gastrică. În aceste circumstanțe, acest tip de anastomoză ar trebui evitat.

Anamneza este distinctivă și adesea diagnostică. Pacienții prezintă sindromul clasic, în care alimentația este urmată de borborisme și crampe, toate acestea fiind brusc remise prin vărsătură bruscă, în jet, de bilă clară, niciodată amestecată cu hrană.

A

B

Fig. 11-6. Pacient cu diaree postvagotomie la care s-a practicat inserarea unei anse jejunale antiperistaltice de 10 cm, la 100 cm distal de ligamentul lui Treitz. *A.* După un succes inițial, secundar, ansa dilatându-se (săgeata), predomină simptomele obstructive. *B.* După ce ansa a fost scurtată (săgeata), după cum se vede în filmul postoperator, pacientul s-a putut alimenta fără a prezenta simptome de obstrucție. Aceasta este evoluția celor mai multe proceduri pentru diareo postvagotomie în care o ansă jejunală de 10 cm este

postoperatorii precoce. Retracția subfascială necesită laparotomie de urgență pentru a preveni eventuala contaminare fecală a cavității peritoneale. Retracția suprafascială nu necesită intervenție, dar, de obicei, determină o funcționalitate necorespunzătoare și pierderi de conținut datorită modificării configurației.

Complicații tegumentare. Complicațiile tegumentare sunt de obicei rezultatul poziționării și incapacității de a obține o etanșeitate corespunzătoare în jurul enterostomei. Pentru a evita aceste complicații, stoma trebuie să fie poziționată la un sfert de inch sub nivelul tegumentului, obținând astfel o dispoziție satisfăcătoare. În anumite cazuri, sunt indicate tehnici modificate, adaptate situației particulare a pacientului respectiv. O dată afectat tegumentul, vindecarea este dificilă și intervenția prin drenaj este foarte importantă.

Factorul esențial în vindecarea leziunilor tegumentului peristomal îl constituie plasarea unui pansament Stomadhesive, care poate fi lăsat pe loc 5-7 zile. Pentru a grăbi vindecarea, sub acest pansament poate fi aplicată medicația adecvată. Sunt eficiente în rezolvarea leziunilor peristomale pudra Caraya, rășini schimbătoare de ioni (pentru a menține pH-ul conținutului intestinal la o valoare acidă mai degrabă decât bazică, pentru a evita activarea enzimatică) și, în prezența levurilor, pudra cu nistatin sau fluconazol sistemic. Celulita tegumentului adiacent necesită terapie antibiotică. Pentru a elimina posibilitatea existenței unui patogen mai puțin obișnuit, se recoltează culturi. Orice tendință de creștere a debitului enterostomei, cum ar fi sindromul de intestin scurt, tebuie tratată cu opioide, medicamente antidiareice de tipul Kaopectate și, dacă este necesar, codeină. Metamucilul sau tabletele de fibre pot determina, de asemenea, îngroșarea conținutului ileostomei, astfel încât, ele pot fi indicate. Când simptomatologia este severă și situația devine incontrolabilă, pacientul trebuie internat în spital pentru plasarea unei tub colector la nivelul ileostomei. Poate fi necesară nutriția parenterală pentru reducerea debitului ileostomei.

Strictura enterostomei. Deși strictura enterostomei este o complicație tardivă, ea este determinată de devoltarea unei serozite în perioada postoperatorie precoce. Maturarea primară, prin apropierea mucoasei intestinale de tegument în timpul realizării enterostomei, a redus semnificativ apariția serozitei. Cea mai frecventă cauză care determină strictură la nivelul enterostomei este necroza sau retracția, determinate de separarea mucocutanată, expunerea seroasei sau serozita secundară.

Uneori, o strictură superficială a enterostomei poate fi dilatată, dar adesea sunt indicate intervenții minore. Sub anestezie locală, enterostoma este separată de tegument, incizia tegumentară este lărgită și se realizează o nouă maturare. Dacă strictura este la nivel fascial, se lărgește incizia fascială și intestinul este fixat pe noile repere. Rareori este necesară explorarea abdomenului și eliberarea stricturii fasciale de la nivel intraabdominal.

Herniile perienterostomale și prolapsul. Herniile perienterostomale și prolapsul pot coincide. Prolapsul enterostomei apare în urma unui peristaltism viguros și a fixării necorespunzătoare a intestinului pe fața internă a peretelui abdominal. Există, de obicei, și o componentă de hernie peristomală; o intervenție locală (rezecția prolapsului enterostomei și refixarea în aceeași poziție) determină recurență. Într-un număr mare de cazuri, trebuie repoziționată întreaga enterostomă. Dacă enterostoma este temporară, este indicată grăbirea închiderii ei; este adesea mult mai ușor să eviți o intervenție pentru drenaj decât să repari un prolaps stomal. Când există o hernie perineterostomală, este necesară repoziționarea stomei într-o altă arie. Defectul fascial din hernia perienterostomală trebuie închis în maniera uzuală, asigurând obținerea unei bune reparări a defectului respectiv.

COMPLICAȚII METABOLICE

Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)

Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH) este, probabil, cea mai comună complicație metabolică ce apare după intervenția chirurgicală și este, în mod special, frecventă la pacienții vârstnici. Este, de obicei, ușor de tratat, dar dacă nu este recunoscut și tratat prompt, poate determina leziuni ale sistemului nervos central, convulsii și chiar deces. Fundamentul pentru secreția inadecvată de ADH îl constituie eliberarea de ADH și aldosteron când diverși receptori sesizează statusul volemic inadecvat al sistemul vascular. În cazul secreției inadecvate de ADH, aceasta este mult prelungită și mult mai intensă decât după o intervenție chirurgicală normală. Evoluția acestui sindrom este amplificată de tendința la suprahidratare postoperatorie a acestor pacienți, în special cu soluții hipotone.

În măsura în care secreția inadecvată de ADH determină edeme ușoare și concentrația sodiului seric este 125-130 mEq/l, restricția de fluide este suficientă, deoarece în celc din urmă, sindromul se va autocorecta. Dacă scăderea sodiului seric este mult mai importantă și pacienții, în special cei vârstnici, prezintă simptome ale sistemului nervos central de tipul confuziei și somnolenței, terapia medicamentoasă este necesară. Dacă simptomele nu sunt severe, va fi administrat manitol în ritm lent. El produce diureza excesului de apă, cu o pierdere minimă a sodiului, adaptând tonicitatea. Pot fi asociate doze mici de furosemid, dacă se administrează sodiu intravenos sau per os. În situații acute și convulsii provocate de hiponatremie, tratamentul îl constituie administrarea de soluții saline 3%. Soluția salină 3% trebuie administrată în cantități mici, de 50-100 ml în 3-4 ore, provocând diureza excesului de apă și restaurarea nivelului sodiului aproape de normal. Acest lucru trebuie realizat lent, datorită riscului de lezare a sistemului nervos central prin corectarea prea rapidă a hiponatremiei.

Prevenirea acestui sindrom este de preferat tratării lui. Postoperator, pacienții trebuie resuscitați corespunzător, dar nu supraresuscitați. Apa liberă, sub formă de dextroză 5%, trebuie redusă. În cursul recuperării postoperative normale, prin proteoliză și liza grăsimilor care are loc în mod normal, se produce o cantitate de 500-800 ml de apă fără electroliți pe zi.

Tulburările metabolismului tiroidian

„Criza tireotoxică". Nu atât de frecvente ca în trecut, tulburările metabolismului tiroidian, în special la pacienții cu hipertiroidism latent nediagnosticat, pot fi extrem de periculoase. „Criza tireotoxică" este cea mai comună și mai severă dinte acestea. Apare la pacienții cu tireotoxicoză preexistentă, nerecunoscută și netratată. Administrarea bruscă de iod, fără protecție cu medicamente antitiroidiene, poate de asemenea precipita această afecțiune. Orice eveniment traumatic, cum este intervenția chirurgicală, infecția sau embolismul, poate complica tireotoxicoza și poate declanșa „criza tireotoxică".

Cele mai importante simptome precoce sunt reprezentate de tahicardie, febră înaltă și modificări ale statusului mental. Pacienții sunt extrem de iritabili și prezintă confuzie, delir și, posibil, comă. Tahicardia este inițial sinusală, dar când „criza tireotoxică" persistă, insuficiența cardiacă cu debit crescut poate determina tahiaritmii. O dată apărută, „criza tireotoxică" este, de obicei, un eveniment preterminal. Modalitatea de deces este prin insuficiența cardiacă ireversibilă. La alți pacienți pot fi prezente, de asemenea, efecte adverse gastrointestinale, precum diaree, greață, vomă și dureri abdominale, dar acestea sunt manifestări secundare.

Tratamentul în „criza tireotoxică", care are o mortalitate de 10-20%, presupune controlul simptomelor cardiace induse de catecolamine. Se administrează propranolol sau alte beta blocante, 1 mg/min intravenos până la maximum 10 mg, pentru a controla tahicardia și a stabiliza sistemul cardiovascular. Pot fi necesare medicamente inotrop pozitive care nu determină tahicardie, de tipul dobutaminei. Diureticele pot fi folositoare, dar, dacă se administrează furosemid, trebuie avută în vedere înlocuirea potasiului. Pentru a reduce eliberarea de triiodotironină (T_3) și tiroxină (T_4), se administrează propiltiouracil 200 mg și iodură de potasiu 5-10 picături. Hidrocortizonul, în doză inițială de 200 mg intravenos și apoi 100 mg la 8 ore, reduce eliberarea hormonilor tiroidieni.

Coma mixedematoasă. O formă și mai rară de disfuncție tiroidiană, al cărei rezultat poate fi fatal, este coma mixedematoasă. Principalii pacienți cu risc sunt cei cu hipotiroidism cronic, nerecunoscut sau inadecvat controlat, și cei al căror hipotiroidism este provocat de stressul operator. Un număr variat de factori pot determina coma mixedematoasă, printre aceștia numărându-se traumatismul, infecția, sângerarea gastrointestinală, intervenția chirurgicală și administrarea de narcotice și fenotiazine. La acești pacienți există semne de reducere a metabolismului, reprezentate de hipotermie, hipoventilație, bradicardie, obnubilare, comportament psihotic, convulsii sau comă. Când este susupicionată această situație, se determină nivelurile serice de T_4, hormon tireotrop (TSH) și de cortisol și se începe terapia înaintea obținerii rezultatelor de laborator. Tratamentul suportiv include încălzire, hidratare și ventilație asistată. Se administrează L-tiroxină 300-500 mg intravenos, urmată de o doză de întreținere de 50-100 mg/zi. Trebuie măsurat nivelul cortisolului seric pentru a avea siguranța că pacientul nu este hipoadrenal; este suficientă administrarea de 100 mg cortisol pentru a evita problema hipocorticismului.

Insuficiența suprarenală

Insuficiența suprarenală apare datorită supresiei axului hipotalamo-hipofizar prin administrarea preexistentă de steroizi sau prin destrucția sau epuizarea glandelor corticosuprarenale. În trecut, insuficiența suprarenală postoperatorie, în special în situațiile foarte stresante, putea apare într-un an de la întreruperea steroizilor, în ciuda absenței oricăror simptome care să indice insuficiența suprarenală.

Insuficiența suprarenală care complică alte forme severe de boală, cum ar fi sepsisul, hipovolemia, șocul sau trauma, poate determina hipotensiune inexplicabilă, care va avea un rezultat fatal în absența diagnosticului și tratamentului. La pacienții cu carcinoame, pot apărea metastaze suprarenale bilaterale oculte, dar această situație este mai rară, dată fiind utilizarea frecventă a investigațiilor tomografice și cu rezonanță magnetică.

Insuficiența suprarenală acută se manifestă prin hipotensiune inexplicabilă, febră, durere abdominală, delir, slăbiciune, palpitații, alterarea statusului mental, greață și vomă. Investigațiile de laborator confirmă hipoglicemia, hiponatremia și, ocazional, hiperpotasemia. Dacă se suspicionează acest diagnostic, se determină nivelul cortisolului seric și se inițiază tratamentul. Mortalitatea și morbiditatea asociate cu hipocorticismul sunt semnificative, datorită hipotensiunii prelungite și a hipoglicemiei, care determină lezarea sistemului nervos central.

Tratamentul constă în administrarea de hidrocortizon 200 mg intravenos. Hipotensiunea poate fi remisă în 1-2 ore, dacă diagnosticul s-a stabilit corect. Administrarea de dextroză 5% în soluție salină poate, de asemenea, contribui la corectarea hipotensiunii. Dacă nu se obține acest lucru, trebuie administrat hidrocortizon 400 mg divizat în mai multe prize pe 24 ore, care poate fi rapid redus la o doză de întreținere.

Insuficiența hepatică

Cea mai importantă cauză de insuficiență hepatică este boala hepatică preexistentă. Pacienții cu ciroză, hepatită alcoolică sau infiltrare grasă secundară alcoolismului, care necesită intervenție chirurgicală, sunt predispuși să dezvolte insuficiență hepatică postoperatorie. La pacienții cu patologie hepatică diagnosticată, precum ciroza, ar trebui evitată, pe cât posibil, anestezia generală; în ciroză, contribuția venelor porte la perfuzia hepatică este redusă și artera hepatică asigură cel puțin 50% din fluxul sanguin hepatic. De vreme ce artera hepatică este o arteră splanhnică, anestezia generală, hipotensiunea, șocul, pierderea de sânge și hipovolemia determină vasoconstricție splanhnică și ischemie portală, datorită reducerii severe a fluxului portal și fluxului arterei hepatice. O anestezie regională sau peridurală este de preferat la pacienții cu patologie hepatică.

Orice stress, chiar și în absența infecției, poate determina insuficiență hepatică, începând din a 3-5 zi postoperator. Somnolența, icterul, reducerea diurezei și ascita sunt manifestările incipiente ale insuficienței hepatice.Testele funcționale hepatice evidențiază un nivel crescut al bilirubinei, de obicei a fracției indirecte, unele creșteri minore ale nivelului transaminazelor, scăderea nivelului albuminei și alungirea timpului de protrombină. Cauzele reversibile sub tratament sunt reprezentate de hipovolemie, hipopotasemie, hipomagneziemie, sângerare gastrointestinală, constipație și infecții la distanță. Trebuie eliminate peritonitele bacteriene spontane prin paracenteză, cultură și frotiu gram. Alte infecții trebuie tratate prompt.

Tratamentul insuficienței hepatice postoperatorii include corectarea dezechilibrelor elecrolitice (în special alcaloza hipopotasemică), administrarea de neomicină, catarctice sau lactuloză per os sau prin clismă, și asigurarea suportului nutrițional. Cel mai bine, suportul nutrițional este asigurat enteral, dacă pacientul tolerează sonda de nutriție, sau prin nutriție parenterală totală. Este indicată o formulă de aminoacizi modificați, slab aromatici, cu catenă multiramificată, preferabil cu dextroză 15-25%, și mai puțin de 20% aport caloric sub formă de grăsimi.

Parametrii hemodinamici și diureza trebuie atent monitorizați. Un status hemodinamic cu debit cardiac crescut și rezistență periferică scăzută complică, de obicei, insuficiența hepatică. Indexul cardiac este mărit peste 4 l/min/m^2. Rezistența vasculară sistemică este, de obicei, redusă, cu hipoten-

siune sistemică și tegumente și extremități calde, bine perfuzate. Diureza este redusă și concentrația sodiului urinar este sub 10 mEq/l.Nivelul ureei serice crește proporțional cu cel al creatininei, sugerând tipul II de sindrom hepatorenal. Susținerea hemodinamică poate fi inițiată cu dopamină și medicamente alfa-adrenergice, pentru a restabili rezistența periferică. Dacă nu se obține recuperarea hepatică postoperator, insuficiența renală și cea cardiacă cu debit crescut determină exitusul.

COMPLICAȚII PSIHIATRICE

Există o incidență crescută a complicațiilor psihiatrice postoperatorii la pacienții mai vârstnici. În majoritatea cazurilor este vorba doar despre o dezorientare vesperală cunoscută ca „apusul soarelui". În aceste cazuri, așezarea pacientului în fața televizorului sau folosirea altor stimuli externi, precum ziare sau muzica de fundal, pot fi folositoare în reorientarea pacientului. Delirul este diagnosticat la 20%, depresia la 9%, demența la 3%, și psihozele funcționale la 2% dintre pacienții vârstnici în perioada postoperatorie.

Prima prezentare a tulburărilor psihiatrice postoperatorii realizată de un chirurg a fost cea a lui Dupuytren, care a scris în 1834 că „însuși creierul este învins prin durere, teamă sau chiar bucurie și rațiunea părăsește pacientul chiar în momentul în care este foarte necesară pentru bunăstarea sa, astfel încât el trebuie să rămână calm și netulburat". În 1910 Da Costa a indicat ca frecvență anticipată a acestor complicații cifra 1 la 250 de laparotomii în vreme ce Lewis a sugerat o incidență de 1 la 1500. Scott a descris 11 cazuri la 2000 de intervenții chirurgicale.

Titchener și colaboratorii au evaluat 200 de pacienți internați în clinica de chirurgie din Cincinnati General Hospital, utilizând anamneza și Minnesota Multiphasic Personality Inventory, pentru a stabli un diagnostic psihiatric. Deși pacienții considerați în studiu reprezentau un grup cu statut socioeconomic scăzut, 86% dintre ei prezentau simptome psihologice de epuizare, comportament de tip *disabling* sau ambele; 21% au fost diagnosticați cu nevroze, 11% cu reacții psihofiziologice, 14% prezentau psihoze, 34% tulburări de comportament și 3% *chronic brain syndrom.*

Considerații generale. „Psihozele postoperatorii" nu pot fi considerate o entitate clinică distinctă. Nu a fost stabilit nici un factor responsabil și suferința fizică și intervenția chirurgicală pot să evidențieze, pur și simplu, o tendință psihotică latentă. Boala, în special când este prelungită, și intervențiile chirurgicale reprezintă o amenințare la integritatea organismului, atât asupra laturii somatice, cât și psihologice. Orice persoană, informată asupra necesității unei intervenții chirurgicale, prezintă un oarecare grad de anxietate. Poate fi teama pentru pierderea vieții sau pierderea unei părți a corpului sau a funcționalității, cum ar fi, de exemplu, frica de castrare în operațiile pelvice și pentru hernii. Procesele psihodinamice, care evoluează în timpul perioadei preoperatorii, postoperatorii și de convalescență, pot implica (1) factori psihofiziologici, (2) factori somatopsihici sau (3) factori psihosociali. Factorii psihofiziologici reprezintă procese cu originea în stresul psihologic, care acționează prin mecanisme neurogenice sau umorale, pentru a modifica pocesul de vindecare. O gastroenterostomă cu eficiență slabă sau ulcer marginal, la un pacient cu stres emoțional, constituie un exemplu. Factorii somatopsihici sunt corelați cu adaptarea psihologică implicată când intervenția chirurgicală impune un defect somatic, de tipul ileostomei sau colostomei. Factorii psihosociali se referă la grija pacienților că poziția lor în societate va fi afectată de boala lor fizică sau de intervenția chirurgicală. Toate acestea sunt interdependente și pot contribui la apariția anxietății, simptomelor nevrotice, depresiei severe și psihozei evidente.

Manifestări clinice. Apariția tulburărilor psihiatrice în timpul bolii este variabilă și durata intervalului latent, între intervenția chirurgicală și tulburărilor psihiatrice, poate fi de zile sau săptămâni. Winkelstein și colaboratorii au raportat că, în perioada de recuperare, pacienții care au suferit intervenții chirurgicale sub anestezie generale au prezentat lipsă de interes în ceea ce privește operația și absența răspunsului afectiv, în ciuda faptului că erau suficient de orientați pentru a fi intervievați. După 24 de ore, pacienții au răspuns prin îngrijorare și emoții față de starea evidentă de absență din perioada postoperatorie imediată. În acest răspuns sunt implicați atât factori psihilogici cât și farmacologici, de vreme ce pacienții cu anestezie spinală prezintă reacții emoționale imediate și evidente.

Manifestările sunt extrem de variabile. Teama poate fi însoțită de depresie sau exaltare și exagerarea reactivității. Prezentarea clinică poate releva delir acut cu confuzie și dezorientare sau, pur și simplu, o vagă alterare a modului de percepție și dispoziției. Reacția maniacală poate include excitare psihomotorie, delir, iluzii, halucinații vizuale și auditive, depresii, agitație și sentimente de persecuție. Reacțiile psihotice observate la 44 dintre cei 200 de pacienți incluși în studiul de la Cincinnati sunt greu de diferențiat de manifestările psihotice observate în alte circumstanțe. *Acute brain syndrom* sau delirul s-a manifestat la 20 dintre pacienți.

Delirul poate începe cu o remarcă necorespunzătoare sau cu un acces de agitație dramatică și reprezintă frecvent primul semn al deteriorării mentale continue care conduce la *chronic brain syndrom,* în special la pacienții vârstnici. Delirul trebuie privit ca o situație potențial periculoasă. El apare cel mai fercvent la pacienții în vârstă, lipsiți de afecțiunea și suportul familiei sau prietenilor, și la pacienții imobilizați pentru perioade lungi.

Reacțiile depresive reprezintă a doua psihoză importantă în studiul de la Cincinnati, apărând la 4,5% dintre subiecți. Caracteristic, pacientul este necooperant sau recuperarea poate fi împiedicată prin apatie, anorexie și dezinteres. Reacția depresivă poate fi însoțită de modificări fiziologice, de exemplu, Moore și colaboratorii au demonstrat efectul emoției asupra axului hipotalomo-corticosuprarenal în timpul perioadei postoperatorii imediate. Suicidul este un risc major la pacienții cu reacție depresivă.

O altă categorie este reprezentată de tulburările psihotice paranoide. Deși rareori reacția schizofrenică debutează la pacientul chirurgical, nu s-a observat nici un atac acut de tip schizofrenic la cei 200 de pacienți studiați de Titchener și colaboratorii. Nu există nici o contraindicație pentru operația unui pacient cu schizofrenie. Excitarea maniacală este o problemă deosebit de dificilă în tratamentul pacienților chirurgicali și necesită o bună cooperare între psihiatru, chirurg și anestezist.

Knox consideră că incidența psihozelor postoperatorii nu este legată de durata spitalizării preoperatorii. Durata bolii, în special când este prelungită, determină reacția psihologică a pacientului la experiența chirurgicală. În contrast, operația de urgență determină adeseori reacții marcate

de anxietate acută, coșmaruri, insomnie, iritabilitate și retragere protectivă din fața tuturor stimulilor.Vârsta este un factor important, cea mai mare incidență apărând la copii sub 2 ani și la pacienții vârstnici. Knox a prezentat importanța predispoziției constituționale și, cu toate că 17% dintre pacienții săi au avut în antecedente intervenții chirurgicale necomplicate de tulburări psihiatrice, 11% aveau patologie psihiatrică preexistentă. 22% dintre pacienți aveau istorie familială de afecțiuni mentale severe. Există o incidență crescută a delirului, ca răspuns la anestezie și tratament chirurgical, la pacienții alcoolici, în vreme ce pacienții care au suferit traume extinse pot prezenta psihoze organice. Acidoza, acetonuria, hiperglicemia, hipercalcemia, hipomagnezimia și insuficiența hepatică pot determina aberații mentale postoperatorii, iar hipoxia cerebrală determină frecvent tulburări de comportament. Au fost, de asemenea, incriminate medicamente, precum barbituricele, anticolinergicele și cortisonul.

Conduită. Este necesară integrarea terapiei psihologice în tratamentul afecțiunii chirurgicale. După cum au subliniat Titchener și Levine, nu este necesar, posibil sau recomandabil ca tratamentul problemelor psihologice să fie lăsat în seama psihiatrilor și este, de obicei, de preferat ca terapia să fie inițiată de chirurgul responsabil. Comunicarea verbală dintre chirurg și pacient este cel mai bun mijloc de a depăși dificultățile emoționale sau mentale. Anestezistul este văzut ca o figură impersonală, care-și realizează misiunea, fără un impact emoțional asupra pacientului. Chirurgul trebuie să fie preocupat de sentimentele pacientului, atitudinile și nevoile de informare specifică asupra procedurilor diagnostice, a tipului de intervenție chirurgicală și a evoluției postoperatorii. Discuțiile asupra sentimentelor și senzațiilor ce pot apărea pot avea un efect direct asupra acceptării intervenției. De asemenea, trebuie luate permanent în considerare modificări în tratament, pentru creșterea adaptării pozitive a pacientului. Incidența tulburărilor postoperatorii importante sugerează necesitatea încorporării unui „control psihiatric" în procedurile chirurgicale postoperatorii uzuale. Eforturile trebuie concentrate în îndepărtarea cauzelor toxice care determină *acute brain syndrom*, îndepărtarea stimulilor care nu sunt necesari, fără a izola însă pacientul, și asigurarea tranchilizării psihologice și farmacologice.

Suportul psihologic al medicului trebuie să includă explicații repetate și interes față de preocupările pacientului. În unele cazuri, sunt indicate consultanța de specialitate și tratament, ceea ce poate necesita intervenție directă în viața personală sau familială a pacientului, și asistența departamentului de servicii sociale.

Pacientul provocator, furios, care încearcă să-i irite pe ceilalți, într-un mecanism de a-și ascunde frica sau de a-și ușura vinovăția, necesită înțelegere și o atitudine fermă din partea medicului, mai degrabă decât mânia acestuia. Încercarea pacientului de a părăsi spitalul, împotriva recomandărilor, constituie o modalitate de expresie a furiei sau fricii și trebuie rezolvată de chirurg într-o manieră care să permită răzgândirea pacientului, fără a-l stânjeni.

Consultarea unui psihiatru este indicată în cazul oricăror tulburări emoționale acute și severe. Îndrumarea către psihiatru trebuie discutată cu multă candoare între pacient și chirurg. Pacienții trebuie să ajungă la concluzia că solicită ajutor pentru rezolvarea problemelor lor. Trimiterea la psihiatru este, de asemenea, indicată pentru tulburările îndelungate, descoperite în timpul spitalizării, și pentru pacienții cu suferință psihosomatică. Browning și Houseworth au demonstrat într-un studiu realizat pe pacienți cu ulcer peptic că, îndepărtarea simptomelor fără a interveni asupra dezechilibrele psihosomatice, conduce la apariția unui nou set de simptome. Chirurgul trebuie să fie pregătit pentru a diferenția tulburările organice de cele funcționale, psihozele și stările depresive, întrucât consultul psihiatric poate să nu fie la îndemână sau poate fi refuzat de pacient. Trebuie prescrise medicamentele specifice. Cele mai multe nevroze trumatice postoperatorii, manifestate prin anxietate și retrăirea experienței operatorii, pot fi tratate cu tranchilizante minore, precum diazepam sau lorazepam și hipnotice de tipul flurazepam. Psihozele, precum schizofrenia, mania și depresia, pot răspunde la derivați fenotiazinici. Derivații benzodiazepinici sunt preferați pentru anxietatea nepsihotică. Antidepresivele triciclice au un efect adesea întârziat cu 1-3 săptămâni și sunt asociate cu efecte adverse colinergice acute și modificări ale conducerii cardiace. Aceste medicamente sunt rareori utilizate în perioada postoperatorie. Clasa mai nouă de antagoniști S1 acționează rapid, dar pot avea efecte adverse importante, inclusiv dispepsie și alte simptome gastrointestinale.

Delirum tremens şi alte forme de delir

Cum abuzul de drog și de alcool a devenit o situație frecventă, chirurgul trebuie să fie avizat că pacienții aparent normali pot prezenta, în perioada postoperatorie, manifestări de sevraj la alcool, benzodiazepine sau narcotice. Poate fi dificilă distincția dintre sevrajul la un tip de medicament sau altul.

Delirul este definit ca un dezechilibru tranzitor, cu afectarea funcțiilor cognitive și tulburări generalizate la nivel cerebral și în întregul metabolism. Necorectată, este o complicație potențial fatală. Delirul apare, de obicei, în primele 48 de ore de la operație, dar poate întârziat. În mod uzual, există un interval lucid postoperator, timp în care reducerea agentului cauzal este progresivă. Tipic, pacientul este hiperreactiv, prezentând iritabilitate, iluzii, halucinații, neliniște și agitație și este necooperant la tratament. Există și o variantă hiporeactivă, rară, în care pacientul este apatic sau somnolent. Vorbirea variază de la incoerentă la dezlânată și este irelevantă. Pot să apară incontinența urinară sau fecală și poate fi observată pierderea capacității de coordonare motorie.

Etiologia este multifactorială (Tabelul 11-15). Anumite caracteristici, cum ar fi nistagmusul rapid instalat, poate indica sevrajul medicamentelor psihoactive de tipul sedativelor și tranchilizantelor. Hipoxia, tulburările în metabolismul calciului, acidoza și alte endocrinopatii pot fi, de asemenea, excluse prin obținerea „confusion chemistries". Screeningul toxicologic trebuie realizat pentru a ne asigura că drogul, a cărui concentrație scade, nu este o problemă.

Haloperidolul 2-15 mg per os, de două ori pe zi sau 1-5 mg intravenos, urmat de 5-10 mg/oră, poate fi eficient în agitație, dar la anumiți pacienți, în special la vârstnici, poate determina un răspuns paradoxal. Simptomele extrapiramidale, care complică uneori utilizarea haloperidolului, sunt ameliorate prin administrarea parenterală de benztropine mesylate. La pacienții cu psihoze de tip atropinic, insuficiență hepatică sau sevraj la alcool sau drog, un agent neuroleptic nu este medicația de elecție. Dacă se suspicionează abuzul de benzodiazepine sau promethazine hydrochloride (Phenergan), o doză mică de Phenergan, cu reducere treptată,

poate preveni situația critică, determinată prin sevraj brusc. La pacienții cu antecedente alcoolice severe, care sunt predispuși la delirum tremens, se administrează, în perioada postoperatorie, medicație profilactică cu lorazepam.

Tabelul 11-15

Cauze organice ce pot precipita delirul

Intoxicație medicamentoasă: anticolinergice, alcool, analgezice, anestezice, agenți antiparkinsonieni, antihistminice, anticonvulsivante, cimetidină, digitalice, neuroleptice, sedative-hipnotice, axiolitice
Sevraj: alcool, sedative-hipnotice, anxiolitice, narcotice
Tulburări metabolice: dezechilibre electrolitice, hidrice sau acidobazice; hipoglicemie; insuficiență renală sau hepatică; tulburări endocrine; hipotermia; stări paraneoplazice
Tulburări cerebrale acute: edem, emboluși grăsoși, atac ischemic tranzitor, stroke, vasculite, epilepsie, neoplasm primar sau metastatic
Infecții: pneumonia, septicemia, infecția tractului urinar, meningite, endocardite bacteriene
Tulburări hemodinamice: hipovolemie, hipotensiune, anemie, infarct miocardic, aritmie, insuficiență cardiacă congestivă, encefalopatie hipertensivă, hipotensiune ortostatică
Tulburări respiratorii: insuficiența respiratorie, embolia pulmonară
Deficiențe nutriționale și vitaminice
Traume: arsuri, fracturi, leziuni craniene

SURSA: Monks R: Cognitive and sensory deficits, in Wilmore DW, Brennan MF, et al (eds): *Care of the Surgical Patient*, New York, Scientific American, 1991, vol. 2, cap. 10, cu permisiunea acestora.

Depresia

Depresia postoperatorie nu este neobișnuită. Apare, caracteristic, mai degrabă tardiv în perioada postoperatorie. Manifestările principale sunt reprezentate de incapacitatea de a adormi, anorexie, pierderea energiei și inversarea bioritmului zi-noapte. Mai poate apărea agitația, dar apatia și retragerea în sine sunt mai frecvente. Există o reducere a comunicării și a activității. Tentativele suicidale pot fi prezente.

O formă particulară de depresie se instalează la pacienții la care au apărut situații amenințătoare de viață, precum fistule, sepsis cronic, probleme chirurgicale majore, etc. La acești pacienți, depresia nu apare, de obicei, decât după stingerea sindromului acut. Este ca și când, dacă acești pacienți rezistă până când situația lor se clarifică, atunci vor supraviețui. În acest moment, își permit „luxul" unei dezintegrări emoționale.

Utilizarea noii clase de antagoniști S1 și a generației a doua de antagoniști S1 este eficientă, deși ei pot avea efecte adverse gastrointestinale. O doză zilnică minimă de 20 mg paroxetine hydrochloride (Paxil) sau 50 mg de sertraline hydrochloride (Zoloft) pot fi insuficiente și necesitățile pot fi de 40 mg/zi Paxil și 100 mg/zi Zoloft. Consultul psihiatric poate fi folositor. Când pacienții înțeleg cauza și părăsesc spitalul, depresia se remite de obicei și medicația este întreruptă.

Situații chirurgicale speciale

Pacienții foarte tineri și cei vârstnici sunt, în mod special, vulnerabili în a dezvolta complicații psihiatrice după tratamentul chirurgical. Tulburările psihotice au fost diagnosticate la 2-3% dintre pacienți după extracția cataractei. Combinația dintre intervenția chirurgicală și teama față de implicațiile bolii este critică la pacienții cu cancer. O considerație specială este indicată pacienților care vor suferi mastectomie și intervenții chirurgicale ginecologice, tratament chirurgical cardiac, dializă și transplant sau perioade prelungite în unitatea de terapie intensivă. Tratamentul dependenților de drog are o mare importanță.

Chirurgie pediatrică. La copii, starea de anxietate severă poate fi precipitată de șocul operator. Levy a raportat că, dintr-un grup de 124 de copii care au fost operați, 20% au prezenztat tulburări emoționale reziduale. Acestea apar mai frecvent la grupa de vârstă 1-2 ani; după vârsta de 3 ani, există o scădere importantă. Distribuția pe grupe de vârstă a fost atribuită unei mai mari dependențe de casă și de mamă și Levi a sugerat amânarea tratamentului chirurgical electiv, până când copilul poate înțelege situația. Reacțiile postoperatorii au fost reprezentate de negativism, nesupunere, istericale, insolență, comportament destructiv și dependență manifestată față de mamă și însoțitori. Răspunsurile au fost corelate cu sentimentul de trădare și, în consecință, cu dorința de răzbunare și răzvrătire. Când un copil suferă de teamă produsă de o operație, o a doua intervenție chirurgicală intensifică, de obicei, frica preexistentă.

Terapia profilactică este importantă. Maturitatea adaptării emoționale a copilului este mai mult un factor al răspunsului, decât al operației în sine. Absența părinților este asociată frecvent cu dificultăți emoționale. Prugh și colaboratorii au comparat două grupuri de copii, unul, tratat fără considerație față de necesitățile emoționale și celălalt, în care aceste necesități au fost luate în considerație și s-a asigurat oportunitatea manifestării lor. S-au observat reacții de anxietate moderate sau severe imediat după părăsirea spitalului la 92% dintre pacienții grupului de control și la 68% dintre pacienții grupului „tratat", cu un vârf al incidenței la copii sub vârsta de 3 ani. La trei luni după externare, incidența anxietății persistente a scăzut la 58% în grupul de control și la 44%în grupul „tratat". Copii mai mici au reacționat mai sever, prezentând neliniște, tulburări de alimentație și depresie. Simptomele pentru grupa de vârstă 4-6 ani au fost reprezentate de tendință către teamă obsesivă, fobii și dureri accentuate. Copii de 6-10 ani prezintă simptome conversive, comportament compulsiv și agitație.

Chirurgia la pacienții vârstnici. Pacienții în vârstă sunt mai înclinați la dezechilibre emoționale când sunt confruntați cu situații noi, în special dacă au o înțelegere inadecvată și o generalizare a sentimentului de insecuritate. Intervenția chirurgicală reprezintă, de asemenea, o amenințare fizică evidentă la integritatea sistemului nervos. Titchener și colaboratorii au raportat o incidență de 25% a afectării funcției cerebrale la pacienții peste 65 de ani, incluși în studiul de la Cincinnati, unele cazuri fiind ireversibile. Un oarecare grad de depresie a fost observat la 90% dintre pacienții mai în vârstă și în 50% din cazuri depresia a fost invalidantă. Indiferența față de familie, prieteni și societate contribuie la evoluția ciclului paranoid. Eforturile trebuie canalizate pentru familiarizarea pacienților cu spitalul și cu personalul și vizitatorii trebuie încurajați în menținerea contactului

uman și prevenirea retragerii în sine. Pentru reabilitarea pe termen lung, este indicată frecvent colaborarea cu un lucrător social.

Chirurgia ginecologică și mamară. Îndepărtarea unui sân și o varietate de intervenții ginecologice determină extrem de frecvent psihoze postoperatorii în majoritatea studiilor. Maguire și colaboratorii au constatat că, la un an postmastectomie, femeile reprezintă o incidență a depresiei de 20%, o incidență a anxietății de 10% și o incidență de 38% a dificultăților sexuale. Contactul cu alte paciente cu mastectomie accelerează reabilitarea psihologică. Ședințele de counseling reduc morbiditatea psihiatrică postoperatorie de la 38 la 12%. Histerectomia este asociată cu tulburări emoționale, mult mai frecvent decât celelalte operații ginecologice. Cu cât intervenția precede menopauza, cu atât mai mari sunt tulburările psihologice asociate. Pierderea funcției menstruale este percepută de femeie ca o lovitură în considerația feminină normală. Hollender a constat că, din 203 femei internate într-un spital de psihiatrie, nouă aveau intervenții chirurgicale pelvice, care au precipitat acest eveniment, comparativ cu un total de cinci femei internate după alte tipuri de operații. Lindemann consideră că frecvența relativă a neliniștii, insomniei, agitației și preocupării, cu idei depresive, este mai mare după operațiile pelvice decât după colecistectomie.

Chirurgia cancerului. Pacienții neoplazici sunt expuși la două amenințări majore – boala și tratamentul chirurgical extensiv. Ei sunt procupați de moarte sau accidente intraoperatorii și de modificare modului lor de viață datorită efectelor cancerului sau intervenției chirurgicale. Pot apare anorexia, insomnia, tahicardia, frica și panica. La pacienții aflați înaintea intervențiilor chirurgicale, s-a raportat depresie acută cu tendințe suicidale. Postoperativ, depresia este legată de anticiparea interferenței cu activitățile preferate. Sutherland și colaboratorii au demonstrat că o colostomă impune, aproape tuturor pacienților, un nou mod de viață și pacienții au fost motivați se evite respingerea socială. Teama de respingere datorită colostomei, combinată cu teama de moarte datorită cancerului, determină un stil de viață rigid. Există tendința de izolare, retragere în sine și neparticipare. Perioadele de depresie sunt frecvente. Un studiu a evidențiat că, pierderea unei părți importante a corpului sau a unei funcții, este mult mai deprimantă decât teama sau expectativa morții. Tratamentul pacienților cu carcinoame trebuie bazat pe aprecierea suferințelor frecvente, a sentimentelor de izolare, vină și abandon.

Chirurgia cardiacă. Tulburări psihiatrice severe au fost constate apărând cu o frecvență considerabilă după valvulotomia mitrală și chirurgia pe cord deschis. Studiile au raportat o incidență de 16-19% a tulburărilor emoționale severe după chirurgia valvei mitrale. Bolton și Bailey, într-un studiu pe 1500 de pacienți consecutivi, au constatat o incidență a psihozelor de 3%, fără nici o legătură cu vârsta, sexul, severitatea bolii cardiace, durata insuficienței sau complicațiile după tratamentul chirurgical. Egerton și Kay au observat apariția delirului la 25 din 60 de pacienți adulți, după chirurgia pe cord deschis.

Manifestările generale apar după o perioadă inițială lucidă de 3-5 zile și se remit în scurt timp după ce pacientul este transferat din unitatea de terapie intesivă într-un salon obișnuit de spital. Neputința postoperatorie și timpul crescut în care pacientul este dependent de mecanismul cord plămân par a fi factorii ce cresc probabilitatea apariției delirului și incidența lui nu este legată de vârstă sau sex. Zaks a sugerat că operația cardiacă poate produce leziuni cerebrale, sensibilizând pacienții și crescând incidența simptomelor psihologice postoperatorii. O ecuație predictivă a avut succes în diferențierea pacienților reactivi de cei nonreactivi. Utilizând Minnesota Multiphasic Personality Inventory s-au stabilit corelații semnificative, invers proporționale, între reactivitate și incidența episoadelor psihotice acute după operațiile cardiace. Incidența psihozelor este mai mare la pacienții bărbați, vârstnici și la cei care au prezentat preoperativ o anxietate minimală. Un interviu psihiatric preoperator reduce incidența psihozelor postoperatorii cu 50%.

După operațiile pe cord, pacienții cu tulburări emoționale au prezentat percepții distorsionate, halucinații vizuale și auditive, dezorientare și paranoia. Egerton și Kay au raportat că 28% dintre pacienții adulți, care au suferit intervenții chirurgicale pe cord deschis, au prezentat stări de delir, a căror durată a variat de la câteva nopți la câteva săptămâni, cu o medie de 5 zile. Pacienții care au delirat nu au prezentat sechele psihologice și nu s-a stabilt o relație între incidența delirului și durata bypasului cardiac, dar procedurile pe cord deschis induc mai frecvent delir decât alte operații intratoracice. Factorii precipitanți ai delirului sunt reprezentați de deshidratare, hiponatremie și practicarea traheostomei, iar factorii predispozanți includ antecedente familiale de psihoze, leziuni cerebrale preexistente, probleme personale copleșitoare și prezența unei leziuni valvulare reumatice. Alte tulburări psihiatrice, observate la pacienți după chirurgie pe cord deschis, au fost o stare de anxietate invalidantă, isterie de conversie, migrene tensionale și exacerbarea ulcerului peptic. Absența aproape totală a delirului și a altor tulburări emoționale la copii este, în mod deosebit, interesantă și poate fi legată de faptul că, de obicei, până la vârsta de 9 ani, conceptul de exitus, ca un proces biologic permanent, nu se dezvoltă.

Dializa și transplantul. Rata de suicid este de 300 de ori mai mare la pacienții cu dializă și transplant, comparativ cu populația sănătoasă. Factorii determinanți sunt uremia, afecțiunea debilitantă și repetarea procedurilor. Wright și colaboratorii au urmărit 11 pacienți cu dializă cronică și au observat câteva lucruri stresante pentru aceștia, precum impredictibilitatea stării de bine, tensiunile în relațiile maritale datorită vinovăției și furiei, efectele separării de familii și nesiguranța financiară. După fiecare episod de dializă, răspunsul principal a fost de eliberare. Cramond și colaboratorii au observat că pacienții lor și-au negat întâi boala, dar mai târziu au realizat pierderea sănătății și independenței și viitorul lor nesigur. Acest lucru a fost prezentat drept „reacție de doliu". În timp, pacienții își doreau decesul. Ei au simțit că viața dependentă de dializa cronică nu merită trăită. Unii pacienți trec de la „reacția de doliu" la o stare de depresie activă.

Toți pacienții care fac dializă devin extrem de dependenți și atașați emoțional de echipa medicală și, adesea, reacționează emoțional, cu un sentiment de pierdere când se produce o înlocuire în personalul medical. În timpul programului de dializă, poate apărea frecvent retragerea în sine a pacientului, care devine apatic și pretinde că doarme. Apar, de asemenea, insomnia și visele înfricoșătoare, și frecvența tulburărilor emoționale sugerează rolul important al asistenței psihiatrice în programul de dializă.

Bibliografie

Riscuri operatorii

Buzby GP, Blouin G, et al (Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group): Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med* 325:525, 1991.

Child GC: *The Liver and Portal Hypertension.* Philadelphia, WB Saunders, 1964.

Windsor JA, Hill GL: Nutritional assessment: The assessment of the nutritional and metabolic status of surgical patients, in Fischer JE (ed): *Nutrition and Metabolism in the Surgical Patient,* a 2-a ed., Boston, Little, Brown and Co, 1996, p. 503-519.

Wirthlin LS, van Urk H, et al: Predictions of surgical mortality in patients with cirrhosis and non-variceal gastroduodenal bleeding. *Surg Gynecol Obstet* 139:65, 1974.

Considerații generale

Christou NV, Tellado-Rodriguez J, et al: Estimating mortality risk in preoperative patients using immunologic, nutritional, and acute-phase response variables. *Ann Surg* 210:69, 1989.

Gagner M: The value of preoperative physiologic assessment and outcome of patients undergoing major surgical procedures. *Surg Clin North Am* 71:1141, 1991.

Goldman L, Caldera DL, et al: Multifactorial index of cardiac risk in non-cardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 297:845, 1977.

Knaus WA, Draper EA, et al: APACHE II, a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13:818, 1985.

Roy LB, Edwards PA, Barr LH: The value of nutritional assessment in the surgical patient. *JPEN* 9:170, 1985.

Velanovich V: The value of routine preoperative laboratory testing in predicting postoperative complications: A multivariate analysis. *Surgery* 109:236, 1991.

Diabet zaharat

Galloway JA, Shuman CR: Diabetes and surgery: A study of 667 cases. *Am J Med* 34:177, 1963.

Meyer EJ, Lorenzi M, et al: Diabetic management by insulin infusion during major surgery. *Am J Surg* 137:323, 1979.

Page M McB, Alberti KGMM, et al: Treatment of diabetic coma with continuous low-dose infusion of insulin. *BMJ* 2:687, 1974.

Woodruff RE, Lewis SB, et al: Avoidance of surgical hyperglycemia in diabetic patients. *JAMA* 244:166, 1980.

Febra

Dinarello CA, Mier JW: Lymphokines (review). *N Engl J Med* 317:940, 1987.

Freischlag J, Busutil RW: The value of postoperative fever evaluation. *Surgery* 94:358, 1983.

Galicier C, Richet H: A prospective study of postoperative fever in a general surgery department. *Infect Control* 6:487, 1985.

Garibaldi RA, Brodine S, Matsumiya S: Evidence for the noninfectious etiology of early postoperative fever. *Infect Control* 6:273, 1985.

Howard RJ: Finding the cause of postoperative fever. *Postgrad Med* 85:223, 1988.

Ledger WJ, Child MA: The hospital care of patients undergoing hysterectomy: An analysis of 12,026 patients from the Professional Activity Study. *Am J Obstet Gynecol* 117:423, 1973.

Michie HR, Manogue KR, et al: Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* 318:1481, 1988.

Swartz WH, Tanaree P: Suction drainage as an alternative to prophylactic antibiotics for hysterectomy. *Obstet Gynecol* 45:305, 1975.

Yeung RS, Buck JR, Filler RM: The significance of fever following operations in children. *J Pediatr Surg* 17:347, 1982.

Complicațiile plăgii

Goligher JC, Irvin TT, et al: A controlled clinical trial of three methods of closure of laparotomy wounds. *Br J Surg* 62:823, 1975.

Page CP, Bohnen JM, et al: Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds: Guidelines for clinical care. *Arch Surg* 128:79, 1993.

Riou JP, Cohen JR, Johnson H: Factors influencing wound dehiscence. *Am J Surg* 163:324, 1992.

Infecțiile plăgii

Alexander JW, Fischer JE, et al: The influence of hair-removal methods on wound infections. *Arch Surg* 118:347, 1983.

Arbeit JM, Hilaris BS, Brennan MF: Wound complications in the multimodality treatment of extremity and superficial truncal sarcomas. *J Clin Oncol* 5:480, 1987.

Coit DG, Scalfani L: Care of the surgical wound, in Wilmore DW, Brennan MF, et al (eds): *Care of the Surgical Patient.* New York, Scientific American, 1990, vol. 2, cap. 7.

Cruse PJE, Foord R: The epidemiology of wound infection: A 10-year study of 62,939 wounds. *Surg Clin North Am* 60:27, 1980.

Davidson AIG, Clark C, Smith G: Postoperative wound infection: A computer analysis. *Br J Surg* 58:333, 1971.

Ferguson MK: The effect of antineoplastic agents on wound healing. *Surg Gynecol Obstet* 154:421, 1982.

Galandiuk S, Polk HCM, Jagelman DG: Re-emphasis of priorities in surgical antibiotic prophylaxis. *Surg Gynecol Obstet* 169:219, 1989.

Garcia-Rodriguez JA, Puig-LaCalle J, Arnau C: Antibiotic prophylaxis with cefotaxime in gastroduodenal and biliary surgery. *Am J Surg* 158:428, 1989.

Haley RW, Culver DH, et al: Identifying patients at high risk of surgical wound infection: A simple multivariate index of patient susceptibility and wound contamination. *Am J Epidemiol* 121:206, 1985.

Hayden RE, Paniello RC, Yeung CST: The effect of glutathione and vitamins A, C, and E on acute skin flap survival. *Laryngoscope* 97:1176, 1987.

Haydock DA, Hill GL: Impaired wound healing in surgical patients with varying degrees of malnutrition. *JPEN* 10:550, 1986.

Hillelson RL, Glowacks J, Healey NA, et al: A microangiographic study of hematoma-associated flap necrosis and salvage with isoxsuprine. *Plast Reconstr Surg* 66:528, 1980.

Hunt TK: Surgical wound infection: An overview. *Am J Med* 70:712, 1981.

Irvin TT, Koffman CG, Duthie HL: Layer closure of laparotomy wounds with absorbable and non-absorbable suture materials. *Br J Surg* 63:793, 1976.

Klausner JM, Lelcuk S, Inbar M: The effects of perioperative fluorouracil administration on convalescence and wound healing. *Arch Surg* 121:239, 1986.

Knight CD, Griffen FD: Abdominal wound closure with a continuous monofilament polypropylene suture. *Arch Surg* 118:1305, 1983.

Knight CD, Martin JK, Welch JS, et al: Surgical considerations after chemotherapy and radiation therapy for inflammatory breast cancer. *Surgery* 99:385, 1986.

Knighton DR, Halliday B, Hunt TK: Oxygen as an antibiotic: A comparison of the effects of inspired oxygen concentration and antibiotic administration on in vivo bacterial clearance. *Arch Surg* 121:191, 1986.

Olson M, O'Connor M, Schwartz ML: Surgical wound infections: A 5-year prospective study of 20,193 wounds at the Minneapolis VA Medical Center. *Ann Surg* 199:253, 1984.

Ormsby MV, Hilaris BS, et al: Wound complications of adjuvant radiation therapy in patients with soft-tissue sarcomas. *Ann Surg* 210:93, 1989.

Polk HC Jr, Lopez-Mayor JF: Postoperative wound infection: A prospective study of determinant factors and prevention. *Surgery* 66:97, 1969.

Report of an Ad Hoc Committee of the Committee on Trauma, Division of Medical Sciences, National Academy of Sciences – National Research Council: Postoperative wound infections: The influence of ultraviolet irradiation of the operating room and of various other factors. *Ann Surg* 160 (suppl):1, 1964.

Richards PC, Balch CM, Aldrete JS: Abdominal wound closure: A randomized prospective study of 571 patents comparing continuous vs. interrupted suture techniques. *Ann Surg* 197:238, 1983.

Rowe-Jones DC, Peel AL, et al: Single dose cefotaxime plus metronidazole versus three dose cefuroxime plus metronidazole as prophylaxis against wound infection in colorectal surgery: Multicentre prospective randomised study. *BMJ* 300:18, 1990.

Seymour DG, Vaz FG: A prospective study of elderly general surgical patients: II. Postoperative complications. *Age Ageing* 18:316, 1989.

Tadych K, Donegan WL: Postmastectomy seromas and wound drainage. *Surg Gynecol Obstet* 165:483, 1987.

Taren DL, Chvapil M, Weber CW: Increasing the breaking strength of wounds exposed to preoperative irradiation using vitamin E supplementation. *Int J Vitam Nutr Res* 57:133, 1987.

Insuficiență renală

Abel RM, Abbott WM, Fischer JE: Intravenous essential L-amino acids and hypertonic dextrose in patients with acute renal failure: Effects on serum potassium, phosphate, and magnesium. *Am J Surg* 123:632, 1972.

Abel RM, Beck CH Jr, et al: Improved survival from acute renal failure after treatment with intravenous essential L-amino acids and glucose: Results of a prospective, double-blind study. *N Engl J Med* 288:695, 1973.

Anderson JB, Grant JBF: Postoperative retention of urine: A prospective urodynamic study. *BMJ* 302:13, 1991.

Bowers FJ, Hartmann R, et al: Urecholine prophylaxis for urinary retention in anorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 30:41, 1987.

Brown CB, Ogg CS, Cameron JS: High dose furosemide in acute renal failure: A controlled clinical trial. *Clin Nephrol* 15:90, 1981.

Epstein M (ed): *The Kidney in Liver Disease.* New York, Elsevier, 1982.

Goldman G, Leviav A, et al: Alpha-adrenergic blocker for posthernioplasty urinary retention: Prevention and treatment. *Arch Surg* 123:35, 1988.

Kopple JD, Blumenkrantz MJ, et al: Plasma amino acid levels and amino acid losses during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Clin Nutr* 36:395, 1982.

Petersen MS, Collins DN, et al: Postoperative urinary retention associated with total hip and total knee arthroplasties. *Clin Orthop* 269: 102, 1991.

Petros JG, Bradley TM: Factors influencing postoperative urinary retention in patients undergoing surgery for benign anorectal disease. *Am J Surg* 159:374, 1990.

Petros JG, Rimm EB, et al: Factors influencing postoperative urinary retention in patients undergoing elective inguinal herniorrhaphy. *Am J Surg* 161:431, 1991.

Pritchard TJ, Bloom AD, Zollinger RM Jr: Pitfalls in ambulatory treatment of inguinal hernias in adults. *Surg Clin North Am* 71:1353, 1991.

Complicații respiratorii

Ashbaugh DG, Petty TL: Positive end-expiratory pressure: Physiology, indications, and contraindications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 65:165, 1973.

Becquemin JP, Piquet J, et al: Pulmonary function after transverse or midline incision in patients with obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 11:247, 1985.

Bersten AD, Holt AW, Vedig AE: Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med* 325:1826, 1991.

Chan KM, Tham KT, et al: Post-traumatic fat embolism: Its clinical and subclinical presentations. *J Trauma* 24:45, 1984.

Cuschieri J, Morran G, et al: Postoperative pain and pulmonary complications: Comparison of three analgesic regimens. *Br J Surg* 72:495, 1985.

Fegiz G: Prevention by ambroxol of bronchopulmonary complications after upper abdominal surgery: Double-blind Italian multicenter clinical study versus placebo. *Lung* 169:69, 1991.

Greenbaum DM, Millen JE, et al: Continuous positive pressure without tracheal intubation in spontaneously breathing patients. *Chest* 69:615, 1976.

Kigin CM: Chest physical therapy for the postoperative or traumatic injury patient. *Phys Ther* 61:1724, 1981.

Massucci M, Louis D, et al: Approach to the abdominal aorta: Impairment of respiratory function after supraumbilical transverse and midline laparotomy. *Ital J Surg Sci* 19:247, 1989.

O'Donohue WJ Jr.: National survey of the usage of lung expansion modalities for the prevention and treatment of postoperative atelectasis following abdominal and thoracic surgery. *Chest* 87:76, 1985.

Peltier LF: Fat embolism: An appraisal of the problem. *Clin Orthop* 187:3, 1984.

Ratliff JL: Bronchoscopy in respiratory care. *Surg Clin North Am* 60:1497, 1980.

Roukema JA, Carol EJ, Prins JG: The prevention of pulmonary complications after upper abdominal surgery in patients with noncompromised pulmonary status. *Arch Surg* 123:30, 1988.

Seidenfeld JJ, Pohl DF, et al: Incidence, site, and outcome of infections in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 134: 12, 1986.

Strandberg A, Tokics L, et al: Atelectasis during anaesthesia and in the postoperative period. *Acta Anaesthesiol Scand* 30:154, 1986.

ten Duis HJ, Nijsten MWN, et al: Fat embolism in patients with an isolated fracture of the femoral shaft. *J Trauma* 28:383, 1988.

Van Besouw JP, Hinds CJ: Fat embolism syndrome. *Br J Hosp Med* 42:304, 1989.

Sindromul de embolie grăsoasă

Ashbaugh DG, Petty TL: The use of corticosteroids in the treatment of respiratory failure associated with massive fat embolism. *Surg Gynecol Obstet* 123:495, 1966.

Chan KM, Tham KT, et al: Post-traumatic fat embolism: Its clinical and subclinical presentations. *J Trauma* 24:45, 1984.

Herndon JH, Riseborough EJ, Fischer JE: Fat embolism: A review of current concepts. *J Trauma* 11:673, 1971.

Pazell JA, Peltier LF: Experience with sixty-three patients with fat embolism. *Surg Gynecol Obstet* 135:77, 1972.

Sevitt S: *Fat Embolism.* London, Butterworth Scientific Publications, 1962.

Weisz GM: Fat embolism. *Curr Probl Surg,* November 1974.

Complicații cardiace

Asiddao CB, Donegan JH, et al: Factors associated with perioperative complications during carotid endarterectomy. *Anesth Analg* 61:631, 1982.

Bertrand CA, Steiner NU, Jameson AG, et al: Disturbances of cardiac rhythm during anesthesia and surgery. *JAMA* 216:1615, 1971.

Buckley JJ, Jackson JA: Postoperative cardiac arrhythmias. *Anesthesiology* 22:723, 1961.

Cooperman M, Pflug B, et al: Cardiovascular risk factors in patents with peripheral vascular disease. *Surgery* 84:505, 1978.

Emergency Cardiac Care Committee, American Heart Association: Part III. Adult advanced cardiac life support. *JAMA* 268:2199, 1992.

Foster ED, David KB, et al: Risk of noncardiac operation in patients with defined coronary disease: The Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry experience. *Ann Thorac Surg* 41:42, 1986.

Golden MA, Whittemore AD, et al: Selective evaluation and management of coronary artery disease in patients undergoing repair of abdominal aortic aneurysm: A 16-year experience. *Ann Surg* 211:415, 1990.

Goldman L: Cardiac risks and complications of noncardiac surgery. *Ann Surg* 198:780, 1983.

Goldman L, Caldera DL: Risks of general anesthesia and elective operation in the hypertensive patient. *Anesthesiology* 50:285, 1979.

Goldman L, Caldera DL, et al: Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 297:845, 1977.

Houston M: Pathophysiology, clinical aspects, and treatment of hypertensive crises. *Prog Cardiovasc Dis* 32:99, 1989.

Krowka MJ, Pairolero PC, et al: Cardiac dysrhythmia following pneumonectomy: Clinical correlates and prognostic significance. *Chest* 91:490, 1987.

Kuner J, Enescu V, et al: Cardiac arrhythmias during anesthesia. *Dis Chest* 52:580, 1967.

Mangano DT, Browner WS, et al: Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 323:1781, 1990.

Mangano DT: Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 72:153, 1990.

Mangano DT, Hollenberg M, et al: Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery. I. Incidence and severity during the 4-day perioperative period. *J Am Coll Cardiol* 17:843, 1991.

Mangano DT, Wong MG, et al: Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery. II. Incidence and severity during the 1st week after surgery. *J Am Coll Cardiol* 17:851, 1991.

Martin DE, Kammerer WS: The hypertensive surgical patient. *Surg Clin North Am* 63:1017, 1983.

Mowry FM, Reynolds EW: Cardiac rhythm disturbances complicating resectional surgery of the lung. *Ann Intern Med* 61:688, 1964.

Ouyang P, Gerstenblith G, et al: Frequency and significance of early postoperative silent myocardial ischemia in patients having peripheral vascular surgery. *Am J Cardiol* 64:1113, 1989.

Pasternack PF, Imparato AM, et al: The value of the radionuclide angiogram in the prediction of perioperative myocardial infarction in patients undergoing lower extremity revascularization procedures. *Circulation* 72 (suppl 2):11, 1985.

Prys-Roberts C, Meloche R, Foex P: Studies of anaesthesia in relation to hypertension. I. Cardiovascular responses of treated and untreated patients. *Br J Anaesth* 43:122, 1971.

Rao TK, Jacobs KH, El-Etr AA: Reinfarction following anesthesia in patients with myocardial infarction. *Anesthesiology* 59:499, 1983.

Shields TW, Ujiki GT: Digitalization for prevention of arrhythmias following pulmonary surgery. *Surg Gynecol Obstet* 126:743, 1968.

Steen PA, Tinker JH, Tarhan S: Myocardial reinfarction after anesthesia and surgery. *JAMA* 239:2566, 1978.

Tarban S, Moffitt EA, et al: Myocardial infarction after general anesthesia. *Anesth Analg* 56:455, 1977.

Towne JB, Bernhard VM: The relationship of postoperative hypertension to complications following carotid endarterectomy. *Surgery* 88:575, 1980.

Wells P, Kaplan JA: Optional management of patients with ischemic heart disease for noncardiac surgery by complementary anesthesiologist and cardiologist interaction. *Am Heart J* 102:1029, 1981.

Stări de hipercoagulabilitate

Bauer KA: Pathobiology of the hypercoagulable state: Clinical features, laboratory evaluation, and management, in Hoffman R, Benz EJ, et al (eds): *Hematology: Basic Principles and Practice.* New York, Churchill Livingstone, 1991, chap 116.

Kakkasseril JS, Cranley JJ, et al: Heparin-induced thrombocytopenia: A prospective study of 142 patients. *J Vasc Surg* 2:382, 1985.

Laster J, Cikrit D, et al: The heparin-induced thrombocytopenia syndrome: An update. *Surgery* 102:763, 1987.

Rizzoni WE, Miller K, et al: Heparin-induced thrombocytopenia and thromboembolism in the postoperative period. *Surgery* 103:470, 1988.

Sobel M, Adelman B, Szentpetery S: Surgical management of heparin-associated thrombocytopenia. *J Vasc Surg* 8:395, 1988.

Complicațiile chirurgiei gastrointestinale

Aguirre A, Fischer JE, Welch CE: The role of surgery and hyperalimentation in therapy of gastrointestinal-cutaneous fistulae. *Ann Surg* 180:393, 1974.

Anselmi M, Landberg S, et al: Assessment of the biliary tract after liver transplantation: T-tube cholangiography or IODIDA scanning. *Br J Surg* 77:1233, 1990.

Anthanassiades S, Notis P, Tountas C: Fistulas of the gastrointestinal tract: Experience with eighty-one cases. *Am J Surg* 130:26, 1975.

Ashall G: Closure of upper gastrointestinal fistulas using a Roux-en-Y technique. *J R Coll Surg Edinb* 31:151, 1986.

Berry SM, Fischer JE: Enterocutaneous fistulas, in Wells SA Jr (ed): *Current Problems in Surgery.* St. Louis, Mosby-Year Book, 1994, vol. 31, no 6, p. 469-576.

Berry SM, Fischer JE: Enterocutaneous fistulas. *Curr Probl Surg* 31:469, 1994.

Brooke BN: Management of an ileostomy including its complications. *Lancet* 2:202, 1952.

Delcore R, Cheung LY: Surgical options in postgastrectomy syndromes. *Surg Clin North Am* 71:57, 1991.

Di Costanzano J, Cano N, et al: Treatment of external gastrointestinal fistulas by a combination of total parenteral nutrition and somatostatin. *JPEN* 11:465, 1987.

Edmunds LH Jr, Williams GM, Welch CE: External fistulas arising from the gastro-intestinal tract. *Ann Surg* 152:445, 1960.

Fazio VM: Alimentary tract fistulas: An introduction. *World J Surg* 7:445, 1983.

Fazio VW, Church JM, et al: Colocutaneous fistulas complicating diverticulitis. *Vis Colon Rectum* 30:89, 1987.

Fischer JE: The management of high-output intestinal fistulas. *Adv Surg* 9:139, 1975.

Fischer JE: The pathophysiology of enterocutaneous fistulas. *World J Surg* 7:446, 1983.

Herrington JL Jr, Sawyers JL: Complications following gastric operations, in Schwartz SI, Ellis H (eds): *Maingot's Abdominal Operations.* Norwalk, CT, Appleton Century Crofts, 1985, pp 897-942.

Hill G: Operative strategy in the treatment of enterocutaneous fistulas. *World J Surg* 7:498, 1983.

Hollender L, Meyer C, et al: Prospective fistulas of the small intestine: Therapeutic principles. *World J Surg* 7:474, 1983.

Joehl RJ, Nahrwold DL: Inhibition of human pancreatic secretion by terbutaline as a potential agent for treating patients with pancreatic fistula. *Surg Gynecol Obstet* 160:109, 1985.

Kuvshinoff BW, Brodish RJ, et al: Serum transferrin as a prognostic indicator of spontaneous closure and mortality in gastrointestinal cutaneous fistulas. *Ann Surg* 217:615. 1993.

MacFayden VB Jr, Dudrick SJ. Ruberg RL: Management of gastrointestinal fistulas with parenteral hyperalimentation. *Surgery* 74:100, 1973.

Martin FM, Rossi RL, et al: Management of pancreatic fistulas. *Arch Surg* 124:571, 1989.

McKenzie G: Extravasation of bile after operations on the biliary tract. *Aust N Z J Surg* 24:181, 1955.

Nahrwold D: Complications of biliary tract surgery and trauma, in Greenfield L (ed): *Complications in Surgery and Trauma,* 2d ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1990, cap. 35.

Nubiola-Calonge P, Badia JM, et al: Blind evaluation of the effect of octreotide (SMS 201-995), a somatostatin analogue, on small-bowel fistula output. *Lancet* 2:672, 1987.

Nubiola P, Badia JM, et al: Treatment of 27 postoperative enterocutaneous fistulas with the long half-life somatostatin analogue SMS 201-995. *Ann Surg* 210:56, 1989.

Pearlstein L, Jones CE, Polk HC: Gastrocutaneous fistula: Etiology and treatment. *Ann Surg* 187:223, 1978.

Pederzoli R, Bassi C, et al: Conservative treatment of external pancreatic fistulas with parenteral nutrition alone or in combination with continuous intravenous infusion of somatostatin, glucagon, or calcitonin. *Surg Gynecol Obstet* 163:428, 1986.

Prinz RA, Pickelman J, Hoffman JP: Treatment of pancreatic cutaneous fistulas with a somatostatin analog. *Am J Surg* 155:36, 1988.

Reber HA, Roberts C, et al: Management of gastrointestinal fistulas. *Ann Surg* 188:460, 1978.

Rodkey GV, Welch CE: Duodenal decompression in gastrectomy. *N Engl J Med* 262:498, 1960.

Rombeau J, Rolandelli R: Enteral and parenteral nutrition in patients with enteric fistulas and short bowel syndrome. *Surg Clin North Am* 67:557, 1987.

Rosato F: Gallstone ileus and fistula, in Sabiston D (ed): *Textbook of Surgery,* 14th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991, chap 34.

Rosato FE, Berkowitz HD, Roberts B: Bile ascites. *Surg Gynecol Obstet* 130:494, 1970.

Rubelowsky J, Machiedo GW: Reoperative versus conservative management for gastrointestinal fistulas. *Surg Clin North Am* 71:147, 1991.

Saari A, Schröder T, et al: Treatment of pancreatic fistulas with somatostatin and total parenteral nutrition. *Scand J Gastroenterol* 24:859, 1989.

Sawyers JL: Management of postgastrectomy syndromes. *Am J Surg* 159:8, 1990.

Shou J, Lappin J, et al: Total parenteral nutrition, bacterial translocation, and host immune function. *Am J Surg* 167:145, 1994.

Soeters PB, Ebeid AM, Fischer JE: Review of 404 patients with gastrointestinal fistulas: Impact of parenteral nutrition. *Ann Surg* 190:189, 1979.

Spiliotis J, Vagenas K, et al: Treatment of enterocutaneous fistulas with TPN and somatostatin, compared with patients who received TPN only. *Br J Clin Pract* 44:616, 1990.

Zajko AB, Campbell WL, et al: Diagnostic and interventional radiology in liver transplantation. *Gastroenterol Clin North Am* 17:105, 1988.

Zinner MJ, Baker RR, Cameron JL: Pancreatic cutaneous fistulas. *Surg Gynecol Obstet* 138:710, 1974.

Complicații metabolice

Caldwell M: Diabetes mellitus, in Wilmore DW, Brennan MF, et al (eds): *Care of the Surgical Patient.* New York, Scientific American, 1990.

Cerra FB, Cheung NK, et al: Disease-specific amino acid infusion (F080) in hepatic encephalopathy: A prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *JPEN* 9:288, 1985.

Fischer JE (ed): *Total Parenteral Nutrition,* 2d ed. Boston, Little, Brown and Co, 1991.

Fischer JE (ed): *Nutrition and Metabolism in the Surgical Patient,* a 2-a ed., Boston, Little, Brown and Co, 1996.

Fischer JE, Rosen EM, et al: The effect of normalization of plasma, amino acids on hepatic encephalopathy in man. *Surgery* 80:77, 1976.

Gavin LA, Bosker G: Reversing hypothyroid coma: Making a quick diagnosis and the right therapeutic choice. *Emerg Med Rep* 6:145, 1985.

Jordan RM: Endocrine emergencies. *Med Clin North Am* 67:1193,1983.

Kitabchi AE, Murphy MB: Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic nonketotic coma. *Med Clin North Am* 72:1543, 1988.

Marble A, Ferguson BD: Diagnosis and classification of diabetes mellitus and the nondiabetic melliturias, in Marble A, Krall LP, et al (eds): *Joslin's Diabetes Mellitus,* 12th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1985.

Mazzaferri EL: Adult hypothyroidism: II. Causes, laboratory diagnosis, and treatment. *Postgrad Med* 79:75, 1986.

Naylor CD; O'Rourke K, et al: Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy: A meta-analysis. *Gastroenterology* 97:1033, 1989.

Nicoloff JT: Thyroid storm and myxedema coma. *Med Clin North Am* 69:1005, 1985.

Roth RN, McAuliffe MJ: Hyperthyroidism and thyroid storm. *Emerg Med Clin North Am* 7:873, 1989.

Rusnak RA: Adrenal and pituitary emergencies. *Emerg Med Clin North Am* 7:903, 1989.

Shou J, Lappin J, et al: Total parenteral nutrition, bacterial translocation, and host immune function. *Am J Surg* 167:145, 1994.

Steer M, Fromen D: Recognition of adrenal insufficiency in the postoperative patient. *Am J Surg* 139:443, 1980.

Wheelock FC Jr, Gibbons GW, Marble A: Surgery in diabetes, in Marble A, Krall LP, et al (eds): *Joslin's Diabetes Mellitus,* 12th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1985.

Sindromul post gastrectomie

Ritchie WP Jr: Alkaline reflux gastritis: Late results on a controlled trial of diagnosis and treatment. *Ann Surg* 203:537, 1986.

Tanner NC: A technique of selective vagotomy. *Br J Surg* 53:185, 1966.

Insuficiența hepatică și riscuri operatorii

Freund H, Dienstag J, et al: Infusion of BCAA solution in patients with hepatic encephalopathy. *Ann Surg* 196:209, 1982.

Marchesini G, Zoli M, et al: Anticatabolic effects of branched-chain amino acid-enriched solutions in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2:420, 1982.

Complicații psihiatrice

Altschule MD: Postoperative psychosis. *Surg Clin North Am* 49:677, 1969.

Beebe HG, Keats NM: Surgical patients and drug abuse syndrome. *Am Surg* 39:88, 1973.

Bolton HE, Bailey CP: Surgical aspects in psychosomatic aspects of cardiovascular surgery, in Cantor AJ, Foxe AN (eds): *Psychosomatic Aspects of Surgery.* New York, Grune & Stratton, 1955, cap. 3.

Browning J, Houseworth J: Development of new symptoms following medical and surgical treatment for duodenal ulcer. *Psychosom Med* 15:328, 1953.

Cramond WA, Court JH, et al: Psychological screening of potential donors in a renal homotransplantation programme. *Br J Psychiatr* 113:1213, 1967.

Egerton N, Kay JH: Psychological disturbances associated with open heart surgery. *Br J Psychiat* 110:433, 1964.

Fields SD, Mackenzie CR, et al: Cognitive impairment: Can it predict the course of hospitalized patients? *J Am Geriatr Soc* 34:579, 1986.

Golinger RC: Delirium in surgical patients seen at psychiatric consultation. *Surg Gynecol Obstet* 163:104, 1986.

Golinger RC: Psychiatric complications of surgery, in Greenfield LJ (ed): *Complications in Surgery and Trauma,* a 2-a ed., Philadelphia, JB Lippincott, 1990, cap. 49.

Hackett TP, Weisman AD: Psychiatric management of operative syndromes. I. The therapeutic consultation and the effect of noninterpretive intervention. *Psychosom Med* 22:267, 1960.

Hollender MH: A study of patients admitted to a psychiatric hospital after pelvic operations. *Am J Obstet Gynecol* 79:498, 1960.

Katz NM, Agle DP, et al: Delirium in surgical patients under intensive care: Utility of mental status examination. *Arch Surg* 104:310, 1972.

Kemph JP: Renal failure, artificial kidney, and kidney transplant. *Am J Psychiatry* 122:1270, 1966.

Knox SJ: Severe psychiatric disturbances in the postoperative period: A five-year survey of Belfast hospitals. *J Ment Sci* 107:1078, 1961.

Levy D: Psychic trauma of operations in children and a note on combat neurosis. *Am J Dis Child* 69:7, 1945.

Lindemann E: Observations on psychiatric sequelae to surgical operations in women. *Am J Psychiatr* 98:132, 1941.

Maguire P, Tait A, et al: The effect of counselling on the psychiatric morbidity associated with mastectomy. *Br Med J* 281:1454, 1980.

Millar HR: Psychiatric morbidity in elderly surgical patients. *Br J Psychiatry* 138:17, 1981.

Monks R: Cognitive and sensory deficits, in Wilmore DW, Brennan MF, et al (eds): *Care of the Surgical Patient.* New York, Scientific American, 1991, vol. 2, cap. 10.

Moore F, Steinberg R, et al: Studies in surgical endocrinology. *Ann Surg* 141:145, 1955.

Prugh D, Staub E, et al: A study of the emotional reactions of children and families to hospitalization and illness. *Am J Orthopsychiatry* 22:70, 1953.

Rabins PV, Folstein MF: Delirium and dementia: Diagnostic criteria and fatality rates. *Br J Psychiatry* 140:149, 1982.

Sutherland A, Dyk R, et al: The psychological impact of cancer and cancer surgery: 1. Adaptation to the dry colostomy: Preliminary report and summary of findings. *Cancer* 5:857, 1952.

Titchener JL, Zwerling I, et al: Psychosis in surgical patients. *Surg Gynecol Obstet* 102:59, 1956.

Titchener JL, Levine M: *Surgery as a Human Experience: The Psychodynamics of Surgical Practice.* Fair Lawn, NJ, Oxford University Press, 1960.

Winkelstein C, Blacher RS, Meyer BC: Psychiatric observations on surgical patients in recovery room: Pilot study. *NY J Med* 65:865, 1965.

Wright RG, Sand P, Livingston G: Psychological stress during haemodialysis for chronic renal failure. *Ann Intern Med* 64:611, 1966.

Zaks MS: Disturbances in physiologic functions and neuropsychiatric complications in heart surgery, in Luisada AA (ed): *Cardiology: An Encyclopedia of the Cardiovascular System.* New York, McGraw-Hill, vol. 3, 1959.

CAPITOLUL 12

Monitorizarea fiziologică a pacientului chirurgical

Albert J. Varon, Orlando C. Kirton şi Joseph M. Civetta

Monitorizarea hemodinamică
- Cateterizarea arterială
- Cateterizarea venoasă centrală
- Cateterizarea arterei pulmonare
- Parametri hemodinamici derivaţi

Monitorizarea respiraţiei
- Monitorizarea ventilaţiei
- Monitorizarea gazelor

Tonometria gastrică
- Consideraţii generale
- Măsurători
- Utilitate clinică

Monitorizarea renală
- Testele funcţiei glomerulare
- Testele funcţiei tubulare

Monitorizarea neurologică
- Monitorizarea presiunii intracraniene
- Monitorizarea electrofiziologică
- Ecografia Doppler transcraniană
- Oximetria venoasă jugulară

Monitorizarea metabolică
- Consideraţii generale
- Măsurători
- Utilitate clinică

Monitorizarea temperaturii

Motivul principal pentru care chirurgul se implică în tratamentul intensiv al pacientului îl constituie ocazia de a înţelege răspunsul fiziologic al pacientului şi de a recunoaşte şi corecta modificările fiziopatologice. Pentru a face aceasta eficient, chirurgul trebuie să cunoască monitorizarea fiziologică. Fără o stăpânire deplină a fizicii şi a metodelor de monitorizare, asigurând calitatea rezultatelor obţinute, ştiind importanţa lor şi utilizându-le pentru a conduce tratamentul, selectarea unei terapii corespunzătoare va fi dificilă, neîntemeiată, mecanică, puerilă. Astfel, există multe investigaţii pentru a obţine o cunoaştere fundamentală a monitorizării fiziologice. Acest capitol este destinat iniţierii unui proces îndelungat, singurul care extinde abilităţile chirurgului, îmbunătăţeşte rata de vindecare a pacienţilor şi progresează ştiinţa chirurgicală.

MONITORIZAREA HEMODINAMICĂ

Evaluarea clinică tradiţională, de obicei metoda iniţială de evaluare, este frecvent nerelevantă la pacienţii în stare critică, deoarece ei pot avea modificări majore ale funcţiei cardiovasculare care nu se însoţesc de schimbări evidente. Monitorizarea hemodinamică invazivă oferă informaţii despre funcţia cardiorespiratorie şi ghidează terapia pe baze fiziologice raţionale.

Cateterizarea arterială

Indicaţii. Cateterizarea arterială este indicată ori de câte ori există necesitatea unei monitorizări continue a presiunii sangvine şi/sau a recoltării frecvente de sânge arterial. Situaţiile în care sunt necesare date precise şi continue despre presiunea sangvină cuprind şocul de orice fel de etiologie, puseul hipertensiv acut, utilizarea unor medicamente puternic vasoactive sau inotrope, niveluri înalte ale suportului respirator (presiune intratoracică crescută), pacienţii cu risc crescut supuşi unor intervenţii extinse, anestezia cu hipotensiune controlată şi orice situaţie în care unul din factorii care afectează funcţia cardiacă se modifică rapid. Aceasta se întâlneşte în special la pacienţii cu şoc, deoarece măsurarea indirectă a presiunii sangvine prin manşetă s-a dovedit a fi inexactă. Analizele secvenţiale ale presiunilor parţiale ale gazelor sangvine şi pH-ului sunt necesare în orice afecţiune acută care implică disfuncţia cardiovasculară sau respiratorie sau când se instalează hiperventilaţia la pacienţii cu traume ale sistemului nervos central. Inserarea unui cateter arterial oferă, de asemenea, accesul rapid pentru alte recoltări sangvine necesare monitorizării progresiunii afecţiunii multisistemice.

Inserarea unei linii arteriale este o procedură relativ sigură şi ieftină. Nu există contraindicaţii absolute pentru cateterizarea arterială în sine, deşi diatezele hemoragice sau terapia anticoagulantă pot creşte riscul de complicaţii hemoragice. Boala ocluzivă arterială severă cu ischemie distală, prezenţa unor proteze vasculare şi infecţia locală reprezintă contraindicaţii pentru cateterizarea în locurile respective.

Utilitatea clinică. Prin cateterizarea intraarterială şi printr-un sistem de monitorizare, tensiunea arterială sistolică (TAS), tensiunea arterială diastolică (TAD) şi tensiunea arterială medie (TAM) pot fi monitorizate continuu. Atunci când electrocardiograma (ECG) nu este disponibilă (de exemplu, în timpul utilizării electrocauterului în chirurgie) frecvenţa pulsului poate fi calculată prin înregistrarea arterială.

Măsurătorile directe ale presiunii arteriale se corelează foarte slab cu măsurătorile indirecte. Deosebirile sunt datorate în parte cauzelor fiziologice, dar în principal sunt influențate de frecvența de răspuns a sistemelor de monitorizare. Deoarece tendința de evoluție a valorilor tensiunii arteriale este mai importantă decât o valoare absolută la un moment dat, aspectul cel mai important al monitorizării directe a presiunii arteriale este că ea amintește constant clinicianului să fie atent la pacient, să se gândească la ce se întâmplă și să motiveze apariția modificărilor.

Pentru a obține date corecte când măsoară o presiune din sistemul vascular, clinicianul trebuie să cunoască sistemul de monitorizare și metodele de calibrare. Detalii minore, cum este utilizarea unui cateter lung și prezența bulelor de aer sau a cheagurilor sangvine în sistem, pot face măsurătorile nerelevante.

Observarea curbei presiunii arteriale obținute cu un cateter arterial și un sistem de monitorizare permite o analizare calitativă a statusului cardiovascular al pacientului. Forma înregistrării grafice a presiunii arteriale reprezintă un volum bătaie particular ejectat într-un anumit moment al contractilității miocardului. La un pacient hipovolemic cu un volum bătaie mic care crează o undă de presiune mai mică se poate face interpretarea calitativă. Pe măsură ce volumul intravascular se reface, volumul bătaie se mărește, iar curba presiunii arteriale crește în dimensiuni până când va atinge forma normală. Dacă contractilitatea miocardică este diminuată, rata de creștere a presiunii aortice va scădea, iar panta ascendentă a curbei presiunii arteriale se va orizontaliza și va avea o traiectorie tangențială cu vârful mutat către dreapta.

Deși s-a tentat cuantificarea volumului bătaie prin utilizarea computerelor care rezolvă ecuațiile necesare descrierii formei curbei presiunii arteriale periferice în funcție de volumul bătaie real ejectat, stările critice introduc prea multe variabile pentru ca aceste măsurători să fie constante. S-a dovedit că localizarea undei dicrote pe curba arterială este, de asemenea, un indicator al rezistenței vasculare sistemice; totuși, Gerber și colaboratorii nu au putut să demonstreze o corelație semnificativă statistic.

Analizarea variațiilor TAS în timpul ventilației mecanice poate oferi informații importante despre natura stărilor cu flux scăzut. Reducerea normală a TAS după o respirație mecanică este mai pronunțată în timpul hipovolemiei și practic inexistentă în timpul insuficienței cardiace congestive.

Locuri de cateterizare. Pentru monitorizarea continuă sunt utilizate multe locuri anatomice pentru accesul la circulația arterială. Arterele temporală superficială, axilară, brahială, radială, ulnară, femurală și dorsala piciorului sunt toate utilizate. Deși selectarea unui loc anatomic pentru cateterizarea arterială are, de obicei, o predilecție instituțională, trebuie avute în vedere avantajele și dezavantajele specifice.

Vascularizația sangvină dublă a mâinii și localizarea superficială a vaselor fac ca artera radială să fie cel mai frecvent loc utilizat pentru cateterizarea arterială. Canularea este ușoară tehnic, deoarece asigură stabilitatea cateterului și există o incidență scăzută a complicațiilor. Presiunile radiale sistemică și telediastolică sunt de obicei estimări corecte ale presiunilor aortice corespunzătoare; totuși, presiunea sistolică din artera radială este frecvent mult mai mare decât cea din aortă, excesul fiind determinat de comportamentul rezonant al arterei radiale. Această exagerare este accentuată în arterele radiale rigide, arteriosclerotice.

Majoritatea autorilor recomandă evaluarea adecvată a circulației colaterale înaintea cateterizării arterei radiale. Cel mai frecvent test utilizat este testul Allen modificat. Pacientul este instruit să ridice o mână, să strângă pumnul ferm, mobilizând astfel sângele din vasele mâinii. După ce examinatorul comprimă în același timp arterele radială și ulnară, pacientul coboară și deschide mâna într-o manieră relaxată (cu atenție astfel încât să nu o supraextindă). Examinatorul eliberează apoi presiunea de la nivelul arterei ulnare și notează timpul de recolorare. Se consideră normal dacă recolorarea capilară a mâinii este completă în 6 secunde. Alte metode cum sunt tehnica ecografică Doppler, pletismografia și puls-oximetria au fost și ele utilizate pentru a analiza competența vascularizației arteriale colaterale.

Artera axilară este recomandată ca potrivită pentru monitorizarea directă a presiunii arteriale pe termen lung. Utilizarea ei este asociată relativ cu puține complicații și nu s-au raportat sechele permanente. Avantajele majore cuprind lărgimea ei mare, libertatea mâinii pacientului și situarea aproape de aortă, astfel încât există o mai bună reprezentare a curbei presiunii aortice și o depășire minimă a presiunii sistolice. Pulsația și presiunea sunt menținute chiar în prezența șocului cu vasoconstricție periferică marcată. De asemenea, datorită circulației colaterale extinse care există între trunchiul tirocervical al arterei subclaviculare și artera subscapulară (care este o ramură a arterei axilare distale), trombozele arterei axilare nu vor conduce la compromiterea fluxului în brațul distal. Dezavantajele majore sunt localizarea mai adâncă și mobilitatea care cresc dificultatea tehnică de cateterizare, și localizarea ei în teaca neurovasculară care mărește posibilitatea de compromitere neurologică în cazul apariției unui hematom.

Și artera femurală este utilizată pentru monitorizarea continuă a presiunii sangvine. Avantajele majore sunt localizarea superficială și lărgimea mare, permițând localizarea mai ușoară și cateterizarea atunci când pulsațiile la nivelul vaselor distale sunt absente. Dezavantajele majore sunt prezența bolii ocluzive aterosclerotice la pacienții mai vârstnici și problemele asociate cu menținerea unui pansament curat în prezența unor plăgi drenate abdominal și colo- sau ileostomiei la pacienții chirurgicali. Mai mult, sângerarea la acest nivel poate fi dificil de controlat sau poate apărea într-o manieră ocultă în abdomen sau coapsă. În ciuda acestor dezavantaje potențiale, studiile nu au demonstrat o rată mai mare a complicațiilor la pacienții cu catetere ale arterei femurale.

Artera dorsală a piciorului nu are riscuri semnificative ale cateterizării, dacă poate fi demonstrat fluxul colateral în restul piciorului prin artera tibială posterioară. Aceasta se poate efectua prin obstrucția arterei dorsale a piciorlui, albirea degetului mare prin comprimarea unghiei pentru câteva secunde și apoi eliberarea în timp ce se observă revenirii culorii. Tehnica Doppler a fost de asemenea utilizată. Dezavantajele majore sunt lărgimea relativ mică (care face să fie dificil de cateterizat) și supraestimarea presiunii sistolice la acest nivel.

Artera temporală superficială este larg utilizată la copii și la anumiți adulți pentru monitorizarea continuă a presiunii. Totuși, din cauza dimensiunii mici și a sinuozității, pentru cateterizare este necesară expunerea chirurgicală. În plus, la copii a fost raportată o incidență foarte mică, dar îngrijorătoare a complicațiilor neurologice din cauza emboliilor cerebrale.

Artera brahială nu este frecvent utilizată din cauza ratei înalte a complicațiilor asociate cu folosirea ei pentru catete-

rizarea cardiacă. Cu toate că această arteră este întrebuințată cu succes pentru monitorizarea pe durată scurtă, există puține date care susțin utilizarea prelungită a arterei brahiale pentru monitorizare. Dacă circulația colaterală este inadecvată, obstrucția arterei brahiale poate fi catastrofală, ducând la pierderea antebrațului și a mâinii. Alte probleme includ dificultatea menținerii cateterului pe loc la pacienții conștienți, activi și posibilitatea formării unui hematom la pacienții anticoagulați. Mai târziu poate conduce la neuropatie prin compresiunea nervului median și contractura Volkmann.

Complicații. Problemele frecvente asociate cu cateterizarea arterială sunt eșecul cateterizării, formarea unui hematom și deconectarea de la sistemul de monitorizare, cu sângerare. Majoritatea rapoartelor care descriu complicațiile ca urmare a cateterizării arterei radiale au subliniat incidența crescută a ocluziei precoce a acesteia și raritatea modificărilor ischemice tardive. Recanularea unei artere obstruate este în general posibilă, dar poate dura câteva săptămâni. Incidența trombozei arterei radiale a scăzut progresiv ca rezultat al cunoașterii efectelor dimensiunii diverselor catetere (mai mic este mai bun), materialelor (Teflonul este mai bun) și a utilizării heparinei în flux cotinuu în locul fluxului intermitent. Factorii asociați cu un risc crescut al ocluziei arterei radiale includ sexul feminin, stările cu debit cardiac scăzut, utilizarea agenților vasoconstrictori, boală vasculară periferică severă, circumferința mică a încheieturii mâinii, inserarea prin expunere chirurgicală, încercările multiple de puncționare, formarea hematomului și durata crescută de cateterizare.

De asemenea, pot apărea infecții legate de cateterizarea arterială. Factorii asociați cu un risc crescut de infecție includ menținerea cateterului mai mult de 4 zile, inserarea prin expunere chirurgicală în loc de cea percutanată și inflamația locală. Rata infecțiilor legate de cateterizare variază de la 0 la peste 9%, dar riscul de septicemie este foarte scăzut.

Alte complicații posibile cuprind embolizarea cerebrală retrogradă (când se curăță cateterele), fistule arteriovenoase și formarea de pseudoanevrisme. În final, injectarea inoportună de medicamente vasoactive sau a altor agenți într-o arteră poate cauza durere severă, ischemie distală și necroză tisulară.

Cateterizarea venoasă centrală

Indicații. Cele mai frecvente indicații pentru cateterizarea venoasă centrală sunt asigurarea accesului pentru terapia lichidiană, infuzia de medicamente sau nutriția parenterală și pentru monitorizarea presiunii venoase centrale (PVC). Cateterele venoase centrale sunt utilizate și pentru aspirarea aerului în caz de embolism în timpul manevrelor neurochirurgicale în poziție șezândă, pentru plasarea de pacemakeri cardiaci sau filtre în vena cavă inferioară și pentru accesul pentru hemodializă.

Nu există contraindicații absolute pentru plasarea cateterelor PVC, deși diatezele de sângerare pot crește riscul de complicații hemoragice. Tromboza vaselor, infecția sau inflamația locală și deformarea traumatică sau prin intervenție chirurgicală anterioară sunt considerate contraindicații pentru cateterizarea în locurile respective.

Utilitatea clinică. Deoarece liniile venoase centrale sunt plasate în principal pentru accesul venos, ocazional pot fi obținute informații utile prin măsurarea PVC. PVC poate fi util la un pacient hipotensiv traumatizat pentru a diferenția tamponada pericardică de hipovolemie. Analizarea curbei PVC poate fi folositoare în diagnosticul diferențial al anumitor aritmii cardiace (undele *a* sunt absente în fibrilația atrială) și în diagnosticul insuficienței valvei tricuspide (unde *v* proeminente).

Un cateter plasat corespunzător poate fi utilizat pentru a măsura presiunea din atriul drept, care, în absența bolii valvei tricuspide, va reflecta presiunea telediastolică din ventriculul drept. Așadar, PVC va furniza informații despre relația dintre volumul intravascular și funcția ventriculului *drept,* dar nu poate fi utilizată pentru a analiza independent fiecare dintre acești factori. PVC nu poate fi întrebuințată pentru a evalua funcția ventriculului stâng la pacienții în stare critică, deoarece la acești pacienți au fost confirmate în mod repetat inegalitatea ventriculară și independența presiunilor atriilor drept și stâng. Mai mult, PVC este doar un parametru singular, față de informațiile complete cu privire la presiuni, fluxuri și gazele sanguine obținute prin cateterizarea arterei pulmonare.

Când monitorizăm PVC, pentru măsurarea electronică, cateterul trebuie să fie atașat la un transductor de presiune în loc de un manometru cu apă. Manometria cu apă nu permite vizualizarea curbei presiunii și nu poate oferi măsurători constante din cauza limitelor frecvenței de răspuns a unei coloane pline de lichid care nu poate să reacționeze la gama largă a variațiilor de presiune.

Locuri de cateterizare. Există multe căi anatomice pentru a obține accesul la circulația venoasă centrală. Cele mai frecvente locuri alese sunt reprezentate de venele subclaviculară, jugulară internă, jugulară externă, femurală și brahiocefalică. Anatomia pacientului și experiența operatorului constituie factorii majori care influențează selectarea locului.

Vena subclaviculară este cateterizată cu o rată înaltă de succes și este ușor de prins în situațiile de depleție volemică importantă. Alt avantaj al acestei abordări este ușurința cu care cateterul și pansamentele pot fi fixate. Dezavantaje sunt riscul crescut de pneumotorax și incapacitatea de a comprima vasul în cazul apariției sângerării.

Vena jugulară internă este cateterizată cu rate de succes similare celor ale abordului subclavicular. Avantajele majore ale cateterizării venei jugulare interne sunt riscul redus de pneumotorax și posibilitatea de a comprima locul de inserție în caz de sângerare. În plus, vena jugulară internă dreaptă oferă o cale directă spre vena cavă superioară, facilitând plasarea de catetere și pacemakeri. Totuși, vena jugulară internă este mai dificil de prins la pacienții cu depleție volemică sau șoc. Fixarea și pansarea cateterelor sunt, de asemenea, mai dificile.

Cateterizarea venei jugulare externe are o incidență redusă a complicațiilor, însă o incidență crescută de eșec. Deoarece cateterele inserate la nivelul gâtului sunt mai greu de fixat și pansat decât cele din alte locuri, această abordare nu este preferată pentru accesul venos central prelungit.

Deși unii autori nu au raportat o incidență mai mare a complicațiilor cateterizării femuralei față de subclaviculară sau jugulară internă, supraestimarea riscului de infecție și tromboză continuă să limiteze acceptarea generală a cateterizării femuralei pe termen lung la pacienții în stare critică. Alte vene periferice, cum sunt cele din fosa antecubitală sunt utilizate pentru accesul venos central, însă incidența crescută a tromboflebitelor și faptul că multe catetere nu pot ajunge în circulația venoasă centrală fac aceste căi de nedorit la pacienții în stare critică.

Complicații. Complicațiile pot fi împărțite în tehnice sau mecanice, care apar de obicei în timpul plasării cateterului și complicații tardive legate de durata timpului de menținere a cateterului. Lista complicațiilor tehnice și mecanice este într-adevăr impresionantă: poziția incorectă a cateterului, disritmii, embolizări (aer sau fragmente de cateter), traume vasculare (hematom, dilacerația vasului, fals anevrism sau fistulă arteriovenoasă), traume cardiace (perforarea atrială sau ventriculară sau tamponadă cardiacă), injurii pleurale (pneumotorax, hemotorax sau hidrotorax), traumatisme mediastinale (hidro- sau hemomediastin), traume neurologice (nervul frenic, plexul brahial sau nervul laringeal recurent) și injurii ale altor structuri (trahee, tiroidă sau duct toracic). Cea mai frecvent raportată complicație imediată a cateterizării venei subclaviculare este pneumotoraxul, iar puncționarea arterei este cea mai frecventă complicație imediată a canulării venei jugulare interne. Literatura arată că, deși extrem de rare, complicațiile mecanice grave ale cateterizării venoase centrale sunt asociate cu o rată înaltă de mortalitate.

Complicațiile tardive, legate de durata timpului de menținere a cateterului sunt datorate infecției sau trombozei. Norwood și colaboratorii au studiat infecțiile prin cateter cu triplu lumen la pacienții chirurgicali în stare critică septici și nonseptici. Ei nu au constatat infecții legate de cateter sau cazuri de septicemie la pacienții nonseptici, dar incidența infecțiilor legate de cateter în grupul septic a fost de 26,3%, cu o incidență de 9,6% a septicemiei. Rata de infecție a cateterului la 100 de zile a fost, totuși, de doar 0,9% pentru pacienții septici și nonseptici împreună, care este similară ratelor publicate anterior pentru cateterele cu un singur lumen. Pentru reducerea infecțiilor legate de cateter au fost create catetere venoase centrale cu suprafață modificată. Cateterele impregnate cu sulfadiazină argentică și clorhexidină rezistă la aderența bacteriană și formează un biofilm. S-a raportat că aceste catetere au o rată semnificativ mai mică de infecții legate de prezența lor comparativ cu cateterele standard.

Cel puțin trei tipuri de trombusuri se pot produce la pacienții cu catetere venoase centrale: trombus mural, trombus de cateter și „manșetă de fibrină" (fibrin sleeve) sau trombus în manșetă. Oricare dintre aceste trombusuri se poate fragmenta spontan sau poate fi mobilizat când se îndepărtează cateterul. În general, totuși, nu apar simptome sau consecințe clinice. Sindromul de venă cavă superioară apare, în special, tardiv la pacienții care au avut plasate mai multe catetere.

Cateterizarea arterei pulmonare

Indicații. Câteva studii la pacienții în stare critică au arătat că evaluarea clinică este incorectă pentru estimarea debitului cardiac, presiunii arterei pulmonare obstruate și rezistenței vasculare sistemice și că informația obținută prin cateterizarea arterei pulmonare determină o modificare a tratamentului la 40-60% din pacienți. Deși cateterizarea arterei pulmonare permite o evaluare hemodinamică mai precisă și în consecință tratamentul poate fi modificat, aceasta nu dovedește că o cunoaștere a acestor date și schimbarea terapiei îmbunătățește vindecarea pacientului. Unele studii arată că monitorizarea hemodinamică invazivă preoperatorie și optimizarea funcției cardiace la pacienții cu risc crescut se asociază cu reducerea complicațiilor cardiace intra- și postoperatorii și cu scăderea mortalității. Deoarece nu există suficiente studii organizate amănunțite pentru a stabili definitiv beneficiul monitorizării hemodinamice la un anumit pacient, este rezonabil de a accepta că o cunoaștere clinică precisă a parametrilor cardiovasculari fundamentali va facilita diagnosticul precoce și conducerea tratamentului. Dacă morbiditatea poate fi redusă și supraviețuirea totală se poate îmbunătăți, depinde de răspunsul global al pacientului, nu doar de ameliorarea funcției cardiovasculare și astfel nu trebuie solicitată inițierea unei monitorizări invazive.

În general, un cateter al arterei pulmonare este indicat ori de câte ori datele obținute vor ghida luarea unei decizii terapeutice fără un risc inutil. Tabelul 12-1 reprezintă indicațiile cel mai frecvent întâlnite în literatura medicală. Parametrii care sunt în principal importanți în evaluarea beneficiului față de riscul utilizării perioperatorii a cateterizării arterei

Tabelul 12-1

Stările în care este recomandată cateterizarea arterei pulmonare

I. Generale
- A. Șocul în ciuda terapiei lichidiene administrate adecvat
- B. Oliguria care persistă în ciuda terapiei lichidiene considerate corespunzătoare
- C. Pentru a evalua efectul expansiunii volumului intravascular asupra funcției cardiace
- D. Pentru a descrie componenta cardiovasculară a disfuncției multiple de organ

II. Chirurgicale
- A. Evaluarea preoperatorie și tratamentul perioperator al pacienților chirurgicali cu risc crescut
- B. Pacienții care necesită intervenții chirurgicale cardiace sau vasculare majore
- C. Complicații postoperatorii cardiovasculare
- D. Traumatism multisistemic
- E. Arsuri severe

III. Pulmonare
- A. Pentru a diferenția edemul pulmonar noncardiogenic (SDRA) de cel cardiogenic
- B. Pentru a evalua efectele nivelurilor înalte ale suportului ventilator asupra statusului cardiovascular

IV. Cardiace
- A. Infarctul miocardic complicat cu insuficiență de pompă sau edem pulmonar
- B. Tratamentul anginei instabile cu nitroglicerină intravenos
- C. Insuficiența cardiacă congestivă ce nu răspunde la terapia simplă (pentru a influența presarcina și tratamentul cu vasodilatatoare)
- D. Hipertensiunea pulmonară, pentru diagnostic și monitorizarea terapiei medicamentoase

pulmonare includ severitatea bolii, magnitudinea intervenției chirurgicale anticipate, modificările lichidiene și contextul practic. Nu există contraindicații specifice pentru cateterizarea arterei pulmonare, dar se aplică aceleași precauții ca cele legate de accesul venos central.

Utilitatea clinică. Cateterizarea arterei pulmonare s-a dovedit a fi un „salt cantitativ" în informația fiziologică disponibilă pentru tratamentul pacienților în stare critică. Informația care poate fi obținută cuprinde PVC, presiunea diastolică din artera pulmonară (PDAP), presiunea sistolică din artera pulmonară (PSAP), presiunea medie din artera pulmonară (PMAP), presiunea arterei pulmonare obstruate („blocate") (PAPO), debitul cardiac (DC) prin termodiluție, gazele din sângele venos mixt prin recoltare intermitentă și oximetria continuă din sângele venos amestecat. Pe baza acestor informații, poate fi obținută o multitudine de parametri derivați (vezi mai jos).

Când se umflă balonul cateterului din artera pulmonară (1,5 mL), fluxul sangvin din segmentul distal al arterei pulmonare este obstrucționat, formându-se un conduct prin care poate fi măsurată presiunea din atriul stâng (PAS) (Fig. 12-1*A*). Într-un sistem tubular fluxul poate fi creat doar dacă există un gradient de presiune la extremități. Dacă nu există o diferență de presiune, fluxul nu poate fi prezent. Utilizând acest principiu invers, un sistem inert în care nu este prezent un flux din amonte va permite o măsurare corectă a presiunii distale din segmentul proximal (vezi Fig. 12-1*B*). De fapt, măsurarea simultană a PAPO și PAS la pacienți a confirmat acest principiu. PAPO reprezintă un indice constant al PAS, chiar în prezența rezistenței vasculare pulmonare crescute. Deși PDAP a fost și ea utilizată ca indice al PAS, ea nu este la fel de constantă ca PAPO, în special dacă există tahicardie sau rezistență vasculară pulmonară crescută.

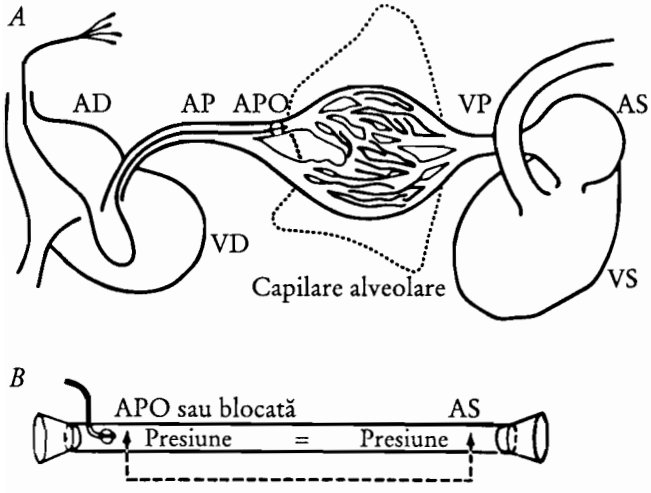


Fig. 12-1. Reprezentarea schematică a cateterului arterei pulmonare în poziție corectă (*A*). Menționăm că deși vârful cateterului este în artera pulmonară, cu balonul umflat, nu există flux în sistem și că într-un „tub închis" analog (*B*), presiunea din tot sistemul va fi egală.

PAPO reprezintă PAS atât timp cât coloana de sânge distal de la vârful cateterului arterei pulmonare este prezentă până la atriul stâng. Aceasta nu va fi așa dacă cateterul este poziționat într-o zonă a plămânului unde presiunea alveolară depășește presiunea venoasă pulmonară (zona 2, cum este descrisă de West) (Fig. 12-2) sau atât presiunea arterială pulmonară cât și pe cea venoasă (zona 1, după West), determinând colapsul intermitent sau continuu al capilarelor pulmonare. În acest caz PAPO reflectă presiunea alveolară și nu PAS. Acest lucru este important în special dacă pacienții au presiuni vasculare pulmonare scăzute (adică hipovolemie) și/sau sunt tratați cu niveluri înalte de presiune endexpiratorie pozitivă (PEEP). Din fericire, deoarece cateterul din artera pulmonară este direcționat de flux, cel mai probabil el va trece prin arii contingente plămânului unde fluxul sangvin este mare și atât presiunea arterială pulmonară, cât și cea venoasă depășesc presiunea alveolară (zona 3, după West). În acest loc, coloana continuă de sânge dintre lumenul distal al cateterului și atriul stâng va rămâne distinctă, iar PAPO va reflecta PAS. Alt factor care favorizează poziția corespunzătoare a cateterului este că atunci când pacientul se află în clinostatism, volumul plămânului localizat deasupra inimii și gradientul hidrostatic ce favorizează formarea zonelor 1 și 2 sunt scăzute. Dacă există vreun dubiu, poate fi utilizată o radiografie toracică de profil pentru a determina localizarea vârfului cateterului față de atriul stâng. Dacă vârful cateterului este sub acesta, condițiile zonei 3 vor exista chiar dacă sunt utilizate niveluri înalte de PEEP.

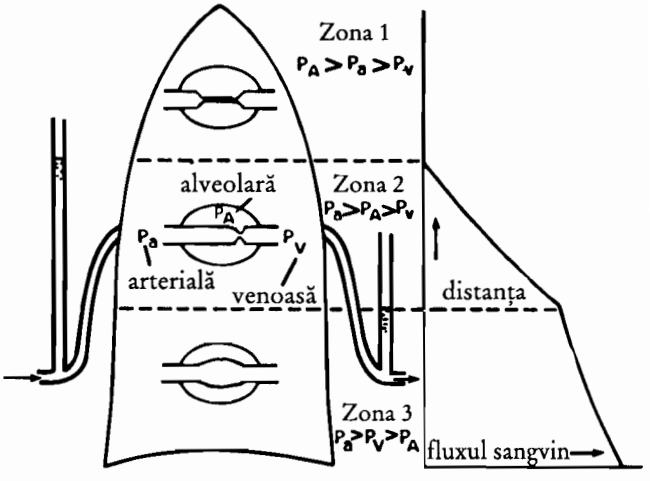


Fig. 12-2. Modelul de explicare a distribuției inegale a fluxului sangvin în plămân bazat pe presiunile din capilare. În zona 1, presiunea alveolară (P_A) depășește presiunea arterială pulmonară (P_a) și pe cea venoasă (P_v), astfel încât vasele colababile sunt închise și nu există flux. În zona 2, presiunea arterială pulmonară depășește presiunea alveolară și aceasta o depășește pe cea venoasă. În aceste condiții, există o constricție a segmentului terminal al fiecărui vas colababil. În zona 3, presiunile arterială pulmonară și venoasă depășesc presiunea alveolară, iar vasele colababile sunt deschise. (După: *West JB, Dollery CT, Naimark A: Distribution of blood flow in isolated lung: Relation to vascular and alveolar pressures. J Appl Physiol 19:713, 1964, cu permisiunea).*

În absența bolii valvei mitrale sau închiderii prematură a acesteia din cauza regurgitării aortice, PAS reflectă presiunea telediastolică a ventriculului stâng (PTDVS). Dacă nu există modificări ale complianței ventriculului stâng (relația între presiune și volum), PTDVS va reda volumul telediastolic al ventriculului stâng (VTDVS). Pe un ventricul intact, VTDVS reflectă întinderea telediastolică a fibrei musculare, care reprezintă adevărata presarcină (discutată mai târziu).

Creșterea presiunii intratoracice determină un artefact care afectează toate presiunile vasculare intratoracice cu o extensie care depinde de statusul complianței pulmonare. La pacienții cu insuficiență respiratorie acută, complianța este

frecvent diminuată, iar plămânul „rigid" nu transmite presiunea alveolară la fel de repede spre circulația pulmonară. La acești pacienți, artefactul PEEP asupra măsurării PAPO nu trebuie să depășească în general 1 mmHg pentru fiecare 5 cmH_2O de PEEP aplicată. O discrepanță mai mare poate fi observată dacă pacientul este hipovolemic sau în cazul în care cateterul este poziționat incorect cum s-a descris mai sus. Altă metodă de evaluare a efectelor PEEP asupra măsurării PAPO este observarea diminuării PAPO când PEEP este temporar schimbată. După cum se pare, această reducere rămâne relativ constantă și poate fi scăzută din măsurătorile ulterioare ale presiunii. Deși modificarea PEEP poate să diminueze tensiunea arterială a oxigenului și să mărească șuntul fiziologic, aceste modificări sunt rapid reversibile. Dacă un medic consideră că PAPO poate fi măsurată din PEEP, aceasta trebuie efectuată atunci când PEEP este întreruptă din alte motive (aspirația sau schimbarea circuitelor respiratorii), iar administrarea unor concentrații crescute de oxigen trebuie făcută înainte și după ce PEEP este oprită. La pacienții care primesc niveluri foarte înalte de PEEP sau a căror stare se deteriorează când PEEP este întreruptă (ca de exemplu bradicardia imediată) nu trebuie ca PEEP să fie modificată pentru scopul exclusiv de a măsura PAPO.

Deoarece măsurătorile presiunii intravasculare sunt afectate de modificările presiunii intratoracice în timpul respirației, ele trebuie efectuate la sfârșitul expirației și obținute de la un dispozitiv grafic calibrat sau osciloscop și nu de la un ecran digital. Majoritatea ecranelor digitale sunt inexacte din cauza naturii neselective a analizării și intermedierii electrice în funcție de timp care cuprinde artefacte respiratorii pozitive și negative. Dispozitivul digital conține chiar variații ale respirației care pot fi excluse prin vizualizarea curbei și selectarea valorii corespunzătoare.

Debitul cardiac este măsurat prin tehnica termodiluției, care se corelează bine atât cu metoda Fick, cât și cu cea a diluției unui colorant. Termodiluția reprezintă o aplicație a principiului diluției unui indicator, în care la un anumit punct din circulație este indusă o schimbare în conținutul caloric al sângelui, iar modificarea rezultată a temperaturii este detectată la un punct de la distanță. Această schimbare este produsă prin injectarea rapidă a unui volum cunoscut de lichid la o temperatură cunoscută (mai rece decât cea a organismului) în atriul drept prin partea proximală a cateterului din artera pulmonară. Modificarea temperaturii este înregistrată printr-un termistor localizat la 4 cm de vârful cateterului. Această temperatură scăzută diminuează rezistența electrică a termistorului și conduce la o curbă a termodiluției.

Măsurarea DC se bazează pe o modificare a ecuației Stewart-Hamilton:

$$DC = \frac{V_I(T_S - T_I)K_1K_2}{\int_0^{\infty} \Delta T_S(t)dt},$$

unde DC = debitul cardiac (L/min),

V_I = volumul injectat (L),

T_S = temperatura sângelui (artera pulmonară) (°C),

T_I = temperatura de injectare (°C),

K_1 = factorul de densitate (injectat/sânge),

K_2 = constanta determinată (include corecția la unitățile de măsură),

$\int_0^{\infty} \Delta T_S(t)dt$ = modificarea temperaturii corpului în funcție de timp (°C·s).

Variabilele din formulă sunt fixate înainte de injectare, exceptând numitorul. Numitorul ecuației este curba termodiluției produsă prin injectarea indicatorului. Un computer integrează aria de sub această curbă, iar rezultatul calculat este afișat ca debit cardiac în litri pe minut. Aria de sub curbă este invers proporțională cu DC; adică, cu cât aria de sub curbă este mai mare, cu atât DC este mai scăzut. În realitate, este măsurat debitul ventriculului drept: în absența șuntului intracardiac, debitele cardiace ventriculare drept și stâng sunt echivalente.

Soluția injectată poate să fie dextroză 5% în apă sau soluție salină normală. Este recomandată injectarea unui volum de 10 ml răcit sau la temperatura camerei. Injectarea trebuie să fie lentă, completă în 4 secunde și sincronizată cu o fază specifică a ciclului respirator – adică, la începutul inspirației sau la sfârșitul expirației – și nu întâmplător. Protocolul de măsurare trebuie să fie consecvent și trebuie făcută media la trei măsurători, deoarece o singură măsurătoare nu este sigură. Dacă dintr-un motiv oarecare bolusul de lichid nu poate fi injectat prin punctul atrial al cateterului (de exemplu lumen obstruat), el poate fi administrat prin infuzie venoasă, la nivelul ventriculului drept sau printr-un alt punct.

Erorile în măsurarea debitului cardiac cuprind temperatura de injectare diferită de cea utilizată pentru a determina constanta computerului sau de cea a lichidului de monitorizat prin proba de referință, volumul eliberat mai mic decât cel intrat în constanta computerului, constanta computerului incorectă, infuzia rapidă a lichidului intravenos în timpul măsurării, zgomotul electric produs de electrocauter, defecte ale lumenelor cateterului, cateter poziționat necorespunzător (de exemplu, în cazul în care cateterul se află într-o poziție fixă sau dacă lumenul proximal este deasupra atriului sau în canulă) și prezența șuntului intracardiac sau a regurgitației tricuspidiene.

Pentru măsurarea DC în prezent este disponibilă tehnica termodiluției continue. Cateterele arterei pulmonare sunt modificate în timpul utilizării prin amplasarea unui filament termal de 10 cm în ventriculul drept. Fără utilizarea injectării unui lichid, filamentul termal transferă continuu un nivel inofensiv de căldură direct în sânge, într-o manieră intermitentă. Modificările de temperatură rezultate sunt detectate la termistorul distal localizat în artera pulmonară. Aceste date sunt adunate într-un computer care aplică apoi o formulă complexă pentru a corela modificările temperaturii cu succesiunea de căldură intrată pentru a produce o curbă obișnuită de termodiluție. DC este apoi calculat din aria de sub curbă prin utilizarea unei ecuații similare celei folosite pentru termodiluția în bolus standard. S-a raportat că tehnica de monitorizare continuă a DC este corectă și sigură la pacienții în stare critică.

Cateterele arterei pulmonare echipate cu termistori cu răspuns rapid și electrozi ECG au permis măsurarea fracției de ejecție a ventriculului drept la patul pacientului; totuși, utilitatea clinică a acestor sisteme rămâne neclară.

Inserția cateterului. Cel mai frecvent utilizat cateter pentru artera pulmonară este cel de 7 Fr de 110 cm cu un lumen distal pentru artera pulmonară, un lumen proximal de 30 cm de la vârf, un lumen pentru umflarea balonului localizat la vârful cateterului și un termistor pentru măsurarea debitului cardiac prin metoda termodiluției (Fig. 12-3). Cateterele mai noi pot conține un lumen adițional pentru administrarea de lichide sau pentru trecerea unui electrod

temporar, cabluri de fibre optice pentru măsurarea continuă a saturației de oxigen a hemoglobinei din sângele venos amestecat ($S\bar{v}_{O_2}$) sau un termistor cu răspuns rapid pentru a măsura fracția de ejecție a ventriculului drept.

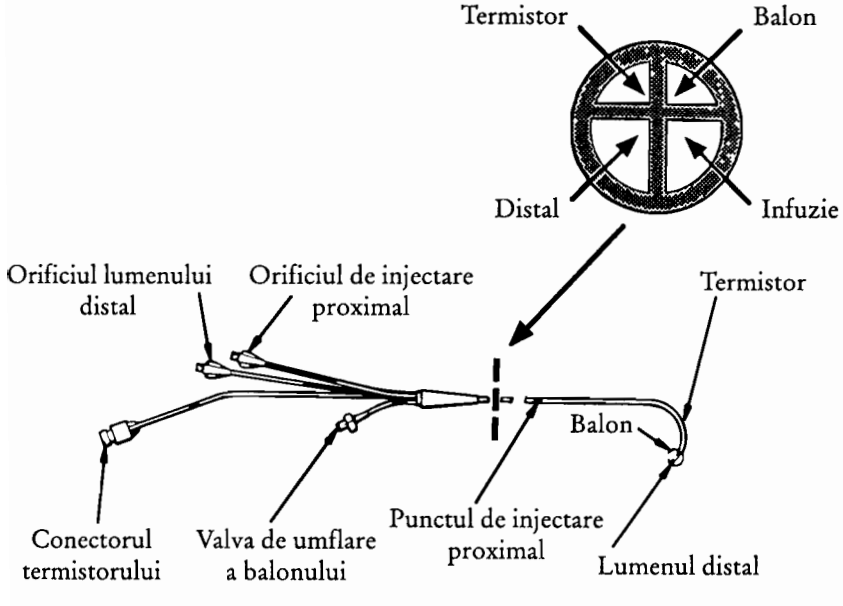
Pregătirea echipamentului de monitorizare electronic și testarea componentelor cateterului înainte de inserție sunt esențiale, deoarece curba afișată este utilizată pentru a localiza poziția vârfului cateterului în timpul inserării. Transductorul de presiune trebuie să fie calibrat și testat înainte de inserție prin: (1) verificarea lumenului proximal și distal pentru a ne asigura că sunt permeabile, (2) umflarea balonului (1,5 ml) pentru a detecta asimetria sau pierderile, (3) testarea termistorului prin conectarea lui la computerul debitului cardiac și (4) mișcarea vârfului cateterului pentru a verifica dacă poate fi obținută o curbă pe osciloscop.

Accesul la circulația venoasă centrală pentru inserarea cateterului în artera pulmonară este același ca pentru plasarea unui cateter pentru PVC. O dată ce canula s-a fixat se inseră cateterul în artera pulmonară și se avansează până ce vârful atinge o venă intratoracică (evidențiată prin variațiile respiratorii pe curba de presiune). Se umflă apoi balonul cu 1,5 ml de aer și cateterul se împinge în timp ce operatorul observă atât curba presiunii, cât și pe cea a ECG-ului. După ce se intră în atriul drept, cateterul este împins prin ventriculul drept și în interiorul arterei pulmonare până ce se obține curba PAPO (Fig. 12-4). Manevrele utilizate frecvent pentru a facilita pasajul prin valva pulmonară includ ridicarea capului din pat, rotirea pacientului în poziție de decubit lateral drept, efectuarea manevrei Valsalva și creșterea ejecției ventriculare în stările cu debit scăzut prin administrarea de agenți inotropi. Pentru a determina dacă cateterul se află în poziție fixă, trebuie examinată curba. PAPO medie trebuie să fie mai mică decât PMAP și mai mică sau egală cu PDAP. În poziție fixată, poate fi aspirat sângele arterializat sau $S\bar{v}_{O_2}$ va crește la niveluri sistemice arteriale sau, mai mult, dacă este utilizat un cateter oximetric pentru artera pulmonară. Ultimul nu este un criteriu absolut, deoarece poate apărea arterializarea incompletă a probei dacă vârful cateterului din artera pulmonară este fixat într-o regiune în care raportul ventilație-perfuzie este scăzut.

Complicații. Există riscuri ale cateterizării arterei pulmonare, deși ele sunt tipic rare și, în general, nu sunt periculoase pentru viață. În plus față de problemele atribuite cateterizării venoase centrale, pot apărea complicații în timpul pasajului sau după ce cateterul a fost amplasat.

Cea mai frecventă complicație în timpul pasajului cateterului spre artera pulmonară este apariția disritmiilor. Ele pot apărea la peste 50% din pacienți, dar mai puțin de 1% din acestea sunt grave. Incidența disritmiilor maligne în timpul cateterizării pare să fie mai mică atunci când pacienții au capul ridicat și sunt înclinați în poziție laterală dreaptă. Blocul complet de ramură dreaptă (BCRD) tranzitoriu a fost raportat la 3-6% din cateterizări. Din cauza consecințelor rare, dar grave ale BCRD la pacienții cu bloc complet de ramură stângă preexistent, la acești pacienți a fost recomandată utilizarea în timpul cateterizării a unor pacemakeri externi în standby și a echipamentelor pentru inserarea transvenoasă a unui pacemaker. În timpul inserției cateterului în ventriculul drept pot apărea răsucirea, îndoirea sau buclarea cateterului. Acestea pot fi evitate dacă nu se inseră mai mult de 10 cm de cateter după ce s-a vizualizat curba ventriculară și înainte de apariția graficului arterei pulmonare. Localizarea aberantă a cateterului, cum ar fi în pleură, pericard, peritoneu, aortă, artera vertebrală, vena renală și vena cavă inferioară a fost de asemenea raportată.

Complicațiile care pot apărea după amplasarea cateterului cuprind infecțiile, tromboembolismul și ruptura arterei pulmonare. Infecțiile de la cateterele arterei pulmonare sunt direct proporționale cu durata și intensitatea afecțiunii. Incidența colonizării microbiene a cateterului a fost raportată între 5,9 și 29,1%, însă doar 0 până la 4,6% din catetere determină bacteriemii legate de prezența lor. Complicațiile trombotice asimptomatice sunt frecvente, însă cele simptomatice atribuite unor astfel de trombi sunt rare. Infarctul pulmonar poate apărea din cauza embolilor, migrării distale a vârfului cateterului din artera pulmonară sau umflării excesive a balonului care obstruează fluxul sangvin distal în artera pulmonară. Ruptura arterei pulmonare și hemoragia reprezintă cele mai serioase din toate complicațiile cateterizării arterei pulmonare și sunt mai frecvente la pacienții cu



Cateter de termodiluție Swan-Ganz

Fig. 12-3. Un cateter pentru artera pulmonară pentru termodiluție, de 7 Fr. *Medalion:* secțiune transversală care arată lumenul în detaliu. *(Courtesy of Baxter Healthcare Corporation, 1992.)*

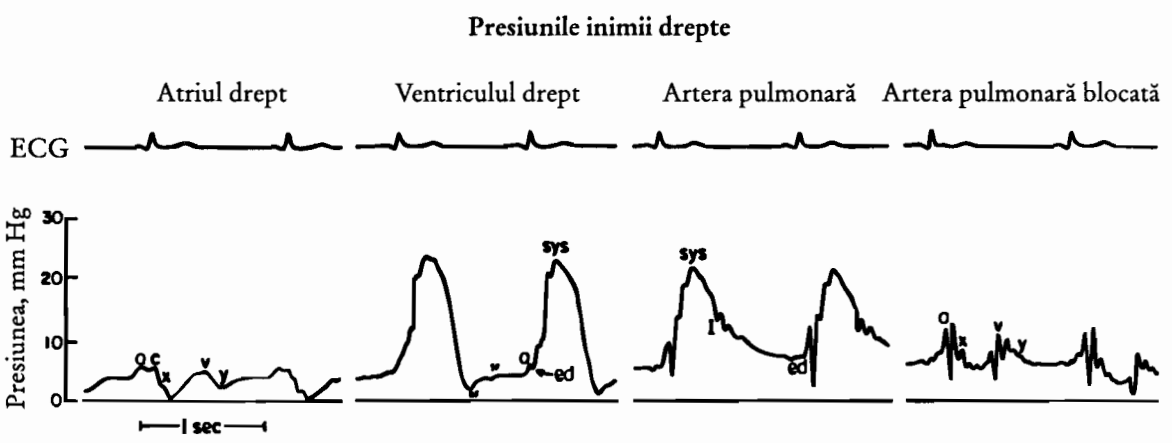


Fig. 12-4. Undele presiunii normale din partea dreaptă a inimii și a arterei pulmonare; sys=sistolic, ed= telediastolic. (După: *Grossman W, Barry WH: Cardiac catheterization, în Braunwald E (ed): Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia, WB Saunders, 1988, p. 250, cu permisiunea.)*

hipertensiune pulmonară și în vârstă. Hemoragia recurentă de la un pseudoanevrism al arterei pulmonare secundar inducerii perforației prin cateterizarea acesteia poate de asemenea să apară. Complicațiile legate de migrarea periferică a vârfului cateterului pot fi limitate prin monitorizarea continuă a graficului arterei pulmonare, evitând umflarea prelungită a balonului, asigurând plasarea cateterului proximal prin vizualizarea zilnică radiografică și prin utilizarea sistemelor de infuzie continuă a heparinei. Ori de câte ori se umflă balonul, trebuie observat graficul. Umflarea trebuie oprită imediat ce apar modificări ale curbei. Dacă vârful cateterului a fost dus la distanță și se află într-o arteră mai mică, umflarea cu 1,5 ml aer poate fi prea mare și poate rupe peretele subțire al arterei pulmonare. Alte complicații ce pot apărea după ce

Tabelul 12-2

Parametri hemodinamici măsurați și derivați

Parametrul (Abreviația)	*Formula*	*Limite normale*	*Unitate*
Presiunea sistolică sangvină (PSS)	Măsurată direct	100-140	mmHg
Presiunea diastolică sangvină (PDS)	Măsurată direct	60-90	mmHg
Presiunea sistolică a arterei pulmonare (PSAP)	Măsurată direct	15-30	mmHg
Presiunea diastolică a arterei pulmonare (PDAP)	Măsurată direct	4-12	mmHg
Presiunea medie din artera pulmonară (PMAP)	Măsurată direct	9-16	mmHg
Presiunea sistolică a ventriculului drept (PSVD)	Măsurată direct	15-30	mmHg
Presiunea telediastolică a ventriculului drept (PTDVD)	Măsurată direct	0-8	mmHg
Presiunea venoasă centrală (PVC)	Măsurată direct	0-8	mmHg
Presiunea arterei pulmonare obstruate (PAPO)	Măsurată direct	2-12	mmHg
Debitul cardiac (DC)	Măsurat direct	*	L/min
Presiunea arterială sangvină medie (PAM)†	$PAM = PDS + \frac{PSS - PDS}{3}$	70-105	mmHg
Indexul cardiac (IC)	$IC = \frac{DC}{ASC}$	2,8-4,2	L/min/m²
Volumul bătaie (VB)	$VB = \frac{DC}{FC}$	*	mL/bătaie
Indexul bătaie (IB)	$IB = \frac{VB}{ASC}$	30-65	mL/bătaie/m²
Indexul forței de contracție a ventriculului stâng (IFCVS)	$IFCVS = \frac{VB \times (PAM - PAPO)}{ASC} \times 0{,}0136$	43-61	g × m/m²
Indexul forței de contracție a ventriculului drept (IFCVD)	$IFCVD = \frac{VB \times (PMAP - PVC)}{ASC} \times 0{,}0136$	7-12	g × m/m²
Rezistența vasculară sistemică (RVS)	$RVS = \frac{PAM - PVC}{DC} \times 80$	900-1400	dyne × s × cm⁻⁵
Rezistența vasculară pulmonară (RVP)	$RVP = \frac{PMAP - PAPO}{DC} \times 80$	150-250	dyne × s × cm⁻⁵
Presiunea de perfuzie coronariană (PPC)	PPC = PDS – PAPO	60-90	mmHg

ASC = aria suprafeței corporale; FC = frecvența cardiacă

* Variază în funcție de măsurare

† Poate fi măsurată și direct

cateterul a fost amplasat includ trombocitopenia, traumatizarea valvei cardiace, fractura cateterului și ruptura balonului.

În plus față de problemele asociate cu inserția și utilizarea cateterului, pot rezulta complicații din întârzierea tratamentului din cauza timpului consumat pentru inserție și din terapia necorespunzătoare bazată pe informații eronate sau pe interpretarea greșită a datelor. Complicațiile cateterizării arterei pulmonare pot fi minimalizate printr-o preocupare meticuloasă pentru detalii și prin evaluarea atentă a datelor obținute.

Parametri hemodinamici derivați

În plus față de informațiile directe oferite de cateterizarea arterială și a arterei pulmonare, pot fi calculați mulți parametri. Parametri hemodinamici derivați (Tabel 12-2) ajută clinicianul prin cuantificarea relațiilor dintre frecvența cardiacă, presiunea de umplere, rezistență, contractilitate și debitul cardiac.

Debitul cardiac (DC) reprezintă suma tuturor volumelor bătaie ejectate într-un timp dat. De obicei este reprezentat ca produsul dintre volumul bătaie mediu și frecvența cardiacă (bătăi pe minut), unde volumul bătaie este cantitatea de sânge ejectat de inimă la fiecare contracție. Determinanții primari ai volumului bătaie sunt presarcina ventriculară, postsarcina și contractilitatea.

Presarcina reprezintă încărcarea pasivă care stabilește lungimea musculară inițială a fibrelor cardiace înaintea contracției și de aceea nu se măsoară de obicei direct la pacienții în stare critică. Pe baza studiului lui Otto Frank și alții, Starling a descris relația dintre lungimea fibrelor miocardice în repaus (în absența contracției) și travaliul ventricular. Pe măsură ce lungimea fibrelor dormante crește, travaliul efectuat la contracția ulterioară va fi mai mare. Totuși, peste un anumit punct, o creștere mai mare a lungimii fibrei nu va mări lucrul mecanic extern, iar travaliul va scădea – o descriere a insuficienței cardiace. Lungimea fibrei la sfârșitul diastolei este proporțională cu volumul telediastolic. Dacă nu există modificări ale complianței ventriculare (relația dintre presiune și volum), VTDVS va fi proporțional cu PTDVS. Deoarece în majoritatea circumstanțelor clinice PAPO oferă o valoare constantă a VTDVS, modificările PAPO sunt utilizate frecvent pentru a estima schimbările presarcinii ventriculului stâng. La pacienții în stare critică totuși modificările complianței ventriculare pot afecta relația dintre PTDVS și VTDVS. Astfel, trebuie luată o precauție în interpretarea PAPO ca valoare relevantă a presarcinii ventriculului stâng. În practica clinică, aprecierile cu privire la presarcina adecvată sunt cel mai bine efectuate empiric, prin observarea răspunsurilor PAPO și indicilor performanței cardiace la alterarea rapidă a volumului intravascular.

Al doilea determinant al volumului bătaie este postsarcina. Postsarcina reprezintă suma tuturor sarcinilor împotriva căreia fibrele miocardice trebuie să se scurteze în timpul sistolei, incluzând impedanța aortică, rezistența peretelui arterial, rezistența vasculară periferică, masa de sânge din aortă și vasele mari, vâscozitatea sângelui și volumul telediastolic al ventriculului. În practica clinică, cel mai frecvent parametru utilizat pentru postsarcina ventriculară este rezistența vasculară periferică sau sistemică (RVS). Modificările RVS reflectă, în general fie alterarea vâscozității sângelui, fie o schimbare a razei circuitului vascular. RVS totuși nu reflectă neapărat stările de încărcare a ventriculului stâng, deoarece valoarea reală a postsarcinii ventriculare trebuie considerată ca interacțiunea factorilor interni și externi ai miocardului. Deși nu este fiziologic corect să vorbim de postsarcină în termenii RVS, clinic este util să legăm modificările RVS de schimbările postsarcinii ventriculare. Deoarece controlul simpatic al circulației mediat prin baroreceptori periferici este destinat menținerii presiunii sangvine în limite relativ apropiate, debitul cardiac este invers proporțional cu RVS atunci când acest control este funcțional. Totuși, în sistemul circulator uman sunt prezenți frecvent factori adiționali, astfel încât această relație nu trebuie preluată ca un substituent pentru măsurătorile directe și calculările repetate.

Contractilitatea, determinantul final al volumului bătaie, poate fi evaluată în laborator prin velocitatea maximă a contracției fibrelor musculare cardiace. În clinică, avem doar concluzii bazate pe travaliul efectuat de ventricul în timpul modificării presiunii de umplere („presarcina"). Reprezentarea grafică a travaliului efectuat de ventricul la fiecare bătaie – indicele forței de contracție a ventriculului stâng (IFCVS) sau indicele forței de contracție a ventriculului drept (IFCVD) – în funcție de o presarcină estimată și compararea punctului respectiv cu limita normală constituie o metodă utilă pentru evaluarea funcției ventriculare globale (Fig. 12-5). O deplasare în sus către stânga este interpretată ca o îmbunătățire a performanței ventriculare. O deplasare în jos și spre dreapta este considerată o diminuare a funcției ventriculare. „Curbele funcției ventriculare" sunt influențate de modificările postsarcinii și complianței ventriculare și din acest motiv nu reflectă contractilitatea reală. În prezent, metoda cea mai apreciată pentru evaluarea contractilității miocardice independent de încărcare este relația presiune – volum telediastolic (RPVTD). Dificultatea logică de obținere a măsurătorilor frecvente a volumului ventricular în unitățile de terapie intensivă (UTI) limitează utilitatea clinică a acestei metode. Astfel, reprezentarea grafică a PAPO și a travaliului în funcție de curbele normale constituie o utilizare corespunzătoare a datelor curente disponibile în UTI, însă fiziologia de bază este adesea mai bine înțeleasă dacă este exprimată în termenii relației presiune – volum ventricular.

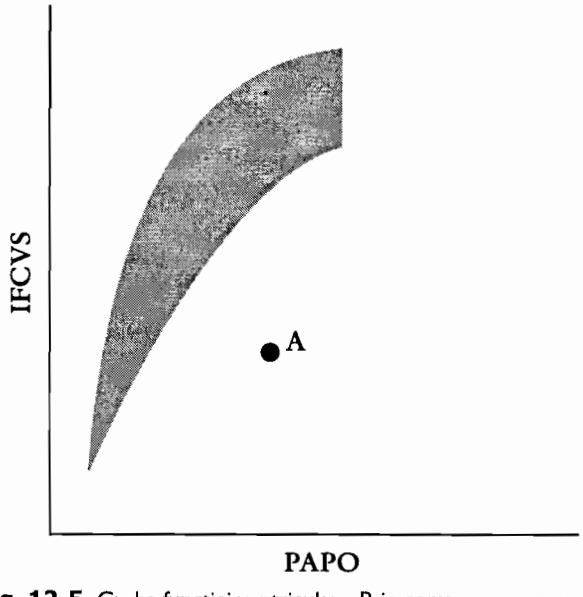


Fig. 12-5. Curba funcției ventriculare. Prin compararea cu zona normală (întunecată), se observă coborârea indicelui forței de contracție a ventriculului stâng (IFCVS) (*A*). Reducerea poate fi datorată scăderii contractilității, diminuării complianței diastolice sau unei creșteri semnificative a postsarcinii secundare creșterii tensiunii din perete. PAPO = presiunea din artera pulmonară obstruată (blocată).

Evaluarea determinanților volumului bătaie constituie o abordare rațională în tratamentul pacienților cu stări de perfuzie scăzută. Prima și cea mai comună intervenție utilizată pentru a crește volumul bătaie este de a mări presarcina prin creșterea volumului intravascular. Nivelul PAPO care corespunde unei presarcini optime a ventriculului stâng poate fi determinat doar prin analizarea secvențială a efectelor modificărilor hemodinamice acute asupra funcției cardiace și poate varia de-a lungul timpului la un anumit pacient. Lichidele pot fi administrate rapid în cantități predeterminate, în timp ce se monitorizează PAPO și indicii performanței cardiace. O creștere majoră a PAPO în timpul infuziei arată o slabă complianță ventriculară, o restricționare a evacuării presarcinii și un risc crescut de edem pulmonar cu supraîncărcare volemică. În cazul în care PAPO crește ușor, dacă indicii performanței cardiace se îmbunătățesc și dacă PAPO revine la câțiva milimetri mercur față de valoarea originală în 10 minute de la oprirea infuziei, pot fi administrate mai multe lichide fără riscul exacerbării congestiei venoase pulmonare. După o scurtă perioadă de observare această secvență se poate repeta până când parametri hemodinamici devin adecvați sau PAPO arată o creștere inacceptabilă. Dacă perfuzia tisulară rămâne inadecvată după optimizarea volumului, creșterea volumului bătaie poate fi completată prin mărirea contractilității miocardice cu agenți inotropi și/sau scăderea postsarcinii ventriculare cu vasodilatatoare. Unii autori au raportat complicații reduse și o supraviețuire mai mare la pacienții din perioada perioperatorie atunci când tratamentul hemodinamic a urmărit creșterea, în loc de simpla normalizare a parametrilor hemodinamici și ai transportului de oxigen. Totuși, studii recente nu au constatat un avantaj al utilizării parametrilor obiectivi supranormali la nivelul unui eșantion de pacienți în stare critică.

MONITORIZAREA RESPIRAȚIEI

Monitorizarea respirației și a schimburilor gazoase la pacienții chirurgicali în stare critică este importantă în special în luarea deciziei de a indica ventilația mecanică, în evaluarea răspunsului la tratament, optimizarea terapiei ventilatorii și deciderea indicării unei deconectări de probă. În plus, monitorizarea gazoasă permite o evaluare a eficienței transportului de oxigen și calcularea parametrilor derivați.

Monitorizarea ventilației

Volumele pulmonare. Măsurările unui anumit volum pulmonar sunt utile pentru monitorizarea funcției ventilatorii în sălile de operație și UTI. Acestea includ volumul curent, capacitatea vitală, minut volumul și spațiul mort.

Volumul curent (V_C) este definit ca volumul de aer introdus și expulzat din plămâni la o singură respirație. Dacă volumul curent este scăzut, pacientul va avea dificultate atât în oxigenare, cât și în ventilare. Respirația rapidă, superficială care este reprezentată prin raportul frecvență respiratorie (f) – volum curent (f/V_C) > 100 este un predictor corect al insuficienței, iar absența sa (f/V_C) < 80 constituie un indicator corect al succesului la pacienții deconectați de la ventilația mecanică. V_C poate fi măsurat la patul pacientului utilizând un spirometru portabil (respirometru Wright). Deoarece umiditatea îi reduce performanța, instrumentul este mai potrivit pentru monitorizarea intermitentă. Monitorizarea continuă a V_C este facilitată de prezența pneumotahometrelor în circuitul respirator al ventilatoarelor moderne. Pentru a obține măsurători corecte ale V_C, spirometrul trebuie să fie localizat între piesa în Y a ventilatorului și sonda endotraheală. Dacă spirometrul este poziționat în schimb pe brațul expirator al circuitului respirator, este măsurat întregul V_C eliberat de către ventilator și nu cel real primit de pacient. În condițiile unei complianțe pulmonare scăzute sau unei rezistențe crescute a căilor respiratorii, valoarea maximă a presiunii inspiratorii (peak inspiratory pressure –PIP) va conduce la o creștere a volumului gazos comprimat în circuitul respirator, cu eliberarea corespunzătoare mai mică spre pacient. Produsul PIP (cmH_2O) × 5 (mL/cmH_2O) oferă o estimare a comprimării volumului în majoritatea circuitelor.

Capacitatea vitală (CV) este definită ca expirația maximă ce urmează după o inspirație maximă. Ea poate fi rapid măsurată la patul pacientului într-o manieră similară celei utilizate pentru V_C. Capacitatea vitală este diminuată în bolile care implică musculatura respiratorie sau inervația lor, în afecțiunile ventilatorii obstructive sau restrictive și la pacienții care nu pot coopera complet. Normal CV este de 65-75 mL/kg, iar o valoare de 10mL/kg sau mai mare este considerată în mod obișnuit un predictor favorabil al rezultatului deconectării. Totuși, această valoare depinde în întregime de cooperarea pacientului și puterea ei predictivă este foarte slabă.

Minut volumul (sau ventilația totală) (V_E) reprezintă volumul total de aer expirat din plămân în fiecare minut (produsul dintre V_C și f). Multe ventilatoare afișează V_E sau el poate fi măsurat cu un spirometru Wright. Creșterea minut volumului necesară menținerii normale a presiunii parțiale a dioxidului de carbon sangvin arterial (Pa_{CO_2}) arată un spațiu mort mare relativ la V_C sau o creștere anormal de mare a producerii de dioxid de carbon (CO_2).Un V_E rezidual mai mic de 10 L și capacitatea de a dubla V_E rămas la comandă este asociată cu succesul deconectării de la ventilația mecanică.

Spațiul mort fiziologic (sau efectiv, total) (V_M) reprezintă partea de volum curent care nu participă la schimburile gazoase. Spațiul mort fiziologic poate fi împărțit în două componente: volumul de gaz din conductele căilor aeriene (spațiul mort anatomic) și volumul de gaz din alveolele neperfuzate (spațiul mort alveolar). Raportul spațiu mort fiziologic/volum curent (V_M/V_C) este calculat din ecuația Enghoff (modificată după ecuația Bohr) după cum urmează:

$$\frac{V_M}{V_C} = \frac{Pa_{CO_2} - PE_{CO_2}}{Pa_{CO_2}},$$

unde PE_{CO_2} este presiunea parțială medie a CO_2 expirat din volumul total de gaz expirat după amestecarea completă. Normal, gazul expirat este colecționat într-un recipient timp de cel puțin 3 minute și PE_{CO_2} este măsurată din recipient. PE_{CO_2} nu trebuie confundată cu PSC_{CO_2}, presiunea parțială a CO_2 de la sfârșitul expirației (discutată mai târziu). Raportul V_M/V_C oferă o exprimare utilă a eficienței ventilației. La subiecții sănătoși, raportul este între 0,33 și 0,45. Acesta este crescut într-un număr de afecțiuni asociate cu regiuni pulmonare care au raporturi ventilație/perfuzie crescute, ca de exemplu sindromul de detresă respiratorie a adultului, emfizemul, embolismul pulmonar, șocul cu debit cardiac scăzut și utilizarea unei ventilații cu presiune pozitivă cu un V_C înalt sau PEEP excesivă (mai mult decât este necesar). Pacienții al căror raport V_M/V_C depășește 0,6 nu sunt de obicei deconectabili de la suportul ventilator.

Prin măsurarea V_E și raportul V_M/V_C, poate fi calculată și ventilația alveolară (sau efectivă) (V_A):

$$V_A = V_E - (V_E \times V_M/V_C).$$

Mecanica pulmonară. În sala de operație și în UTI pot fi monitorizați și diverși parametri ai mecanicii respirației. Aceștia cuprind presiunea inspiratorie maximă, complianța statică, componenta dinamică și travaliul respirator.

Forța inspiratorie este măsurată ca presiunea maximă subatmosferică pe care un pacient o poate exercita împotriva unor căi aeriene obstrucționate. Măsurarea necesită conectarea la un tub endotraheal sau de traheostomie și un manometru capabil să înregistreze presiunea negativă. O valoare a presiunii inspiratorii maxime (PI_{max}) mai mică de -20-25 cmH_2O este utilizată ca unul din parametri clinici pentru a confirma revenirea după blocul neuromuscular din anestezia generală. Valorile PI_{max} mai mici de - 30 cmH_2O sunt utilizate ca indici ai succesului deconectării de la ventilația mecanică. Studiile au constatat că PI_{max} are o putere limitată în prezicerea rezultatelor deconectării, în special la pacienții care au fost mult timp ventilați mecanic. Aceste caracteristici sunt datorate în parte faptului că PI_{max} evaluează doar forța pompei musculare respiratorii fără să ia în considerare solicitările asupra ei.

Complianța, o măsură a proprietăților elastice ale plămânului și peretelui toracic, este exprimată prin variațiile de volum raportate la variațiile de presiune ($\Delta V/\Delta P$). La pacienții ventilați mecanic, o măsurare satisfăcătoare a complianței toracice totale (a plămânului și a peretelui toracic) poate fi obținută prin împărțirea V_C eliberat la presiunea inspiratorie afișată pe ecranul ventilatorului în timpul stărilor de flux gazos zero. Măsurarea poate fi realizată prin utilizarea opțiunii „oprește inspirația" de pe ventilator, în timpul acestei perioade presiunea căilor aeriene rămânând în platou. Dacă pacientul primește PEEP, aceasta trebuie să fie întâi scăzută din presiunea în platou înainte de calcularea complianței toracice statice, adică,

$$\text{Complianța statică} = \frac{\text{Volumul eliberat}}{\text{Presiunea în platou} - \text{PEEP}}.$$

Limita uzuală pentru pacienții adulți ventilați mecanic este de 60-100mL/cmH_2O. Valori mai mici sunt observate în afecțiunile cutiei toracice sau în reducerea numărului de unități pulmonare funcționale (rezecție, intubație bronșică, pneumotorax, pneumonie, atelectazie sau edem pulmonar). Când complianța statică este mai mică de 25 mL/cmH_2O, ca în insuficiența respiratorie severă, sunt frecvente dificultăți ale deconectării din cauza efortului crescut de respirație (vezi mai jos).

Componenta dinamică este calculată prin împărțirea volumului eliberat la presiunea maximă din căile aeriene (în loc de cea în platou) minus PEEP. Nu este corect să denumim această valoare *complianță dinamică* deoarece ea este de fapt o măsurare a impedanței și include complianța și rezistența. Normal componenta dinamică este în jur de 50-80 mL/ cmH_2O. Ea poate fi diminuată în afecțiunile căilor aeriene, parenchimului pulmonar sau peretelui toracic; dacă scade mai mult decât complianța statică, ea indică o creștere a rezistenței căilor aeriene (de exemplu, bronhospasm, îngroșarea mucoasei, torsiunea tubului endotraheal) sau o frecvență excesivă a fluxului.

Efortul de respirație, care se exprimă prin produsul dintre variațiile de presiune și volum, constituie o măsură a procesului de învingere a forțelor elastică și de frecare a plămânului și peretelui toracic. Travaliul respirator la pacienții în stare critică care necesită suport ventilator (TR_{Pt}) poate fi împărțit în trei componente: travaliul fiziologic normal (TR_{Fiz}), efortul pentru a depăși modificările fiziopatologice din plămân și peretele toracic (TR_{Dis}) și efortul pentru a depăși travaliul impus de respirația creată prin metodele suportului ventilator (TR_{Imp}). Suma reprezintă travaliul total. Efortul fiziologic de respirație constă în trei elemente: forța elastică, rezistența la flux și forța de inerție. Forța elastică reprezintă forța necesară pentru a depăși rezistența elastică a plămânului și este invers proporțională cu complianța pulmonară. Dacă complianța scade, efortul de a respira crește semnificativ. Al doilea element al travaliului fiziologic este rezistența la flux sau forța care este necesară pentru a depăși rezistența căilor aeriene și a țesuturilor parenchimatoase. Aceasta poate să mărească diferența de presiune necesară pentru a inhala același volum curent, însă adaugă și altă componentă a travaliului în timpul expirației, necesară expulzării gazului din plămâni prin căile aeriene înguste. A treia componentă a travaliului fiziologic este forța de inerție pentru a învinge tendința volumului gazos de a rămâne în plămâni. Acest element este neglijabil în comparație cu forța elastică și rezistența la flux. Când un pacient dezvoltă insuficiență respiratorie, în plus față de travaliul fiziologic normal, el trebuie să învingă travaliul respirator crescut asociat bolii. Aceasta se manifestă clinic ca o modificare de la un volum curent relativ mare cu o frecvență redusă la un volum curent mic cu o frecvență rapidă. În sfârșit, pacientul trebuie să facă un efort suplimentar pentru a respira spontan contra unui aparat respirator care constă din însuși ventilatorul, valva de solicitare, tuburi, valvele expiratorii și, cea mai importantă, sonda endotraheală. Banner și colaboratorii au arătat că sonda endotraheală acționează ca un rezistor în serie cu aparatul de respirat, determinând astfel o creștere a efortului respirator. S-a demonstrat că în condițiile respirării spontane printr-o sondă endotraheală cu un diametru intern îngust la o frecvență înaltă a fluxului inspirator necesară în timpul presiunii pozitive continue, travaliul impus depășește efortul fiziologic de a respira de 6 ori. Sensibilitatea redusă a sistemului de solicitare, dissincronismul ventilatorului, nefuncționarea valvelor de solicitare și fluxurile inspiratorii inadecvate constituie, de asemenea, factori participanți.

Scopul suportului ventilator este de a determina atent contribuția ventilatorului la ventilația pe minut, astfel încât efortul pacientului să fie neobositor. Incapacitatea de a face acest lucru printr-un aport fie prea mare, fie prea mic al suportului ventilator poate conduce la insuccesul detubării și la creșterea duratei de ventilație mecanică. Limita normală pentru TR_{Pt} este de 0,3-0,6 J/L.

Monitoarele respiratorii bazate pe microprocesoare cum este Monitorul Pulmonar CP100 (Biocore Monitoring Systems, Irvine, CA) măsoară mulți parametri ai ventilației mecanice și ai mușchilor respiratori, incluzând complianța, rezistența căilor aeriene, forța și travaliul respirator al pacientului și ventilatorului. Datele fiziologice sunt cumulate de la un mini-pneumotachograf și de la un senzor de presiune poziționat între piesa Y a circuitului de tuburi respiratorii și sonda endotraheală. Un cateter cu un balon distal rigid se poziționează în esofagul distal pentru a măsura modificările de presiune intraesofagiană ca evaluare a schimbărilor de presiune intratoracică. Autorii au utilizat acest monitor pulmonar pentru a evalua tahipneea neexplicată sau disfunc-

ția respiratorie, pentru a ghida restabilirea forței și rezistenței și pentru a evita dependența iatrogenă de ventilator cauzată de poziția necorespunzătoare a ventilatorului la pacienții ventilați timp îndelungat.

Integrarea analizării travaliului respirator în proba de preextubație a permis extubarea cu succes la 97 (din 589) de pacienți care rămăseseră pe ventilație mecanică din cauza tahipneei (frecvența respiratorie între 32 și 52 respirații pe minut) secundare efortului respirator impus excesiv. Extubarea precoce în acest grup de pacienți a condus la o economisire netă a unei sume de 292 $. Introducerea strategiilor de efort respirator a redus, de asemenea, durata de ventilație în UTI la pacienții traumatizați de la 8,8 la 4,2 zile.

Monitorizarea gazoasă

Analizele gazelor sangvine. Măsurătorile gazelor sangvine oferă informații despre eficiența schimburilor gazoase, eficacitatea ventilației alveolare și echilibrul acido-bazic. Valorile gazelor sangvine sunt, în general, exprimate în presiuni parțiale măsurate direct (P_{O_2} sau P_{CO_2}) și în saturația în oxigen a hemoglobinei calculate (S_{O_2}). Valorile S_{O_2} calculate sunt derivate din presiunea parțială măsurată și dintr-o nomogramă a curbei de disociație a oxihemoglobinei corectată de obicei în funcție de temperatura sângelui, pH și probabil alți factori. Deoarece aceste valori pot să nu fie corecte la pacienții în stare critică, sunt preferate măsurătorile reale ale S_{O_2} prin cooximetrie. De asemenea, S_{O_2} poate fi măsurată continuu prin utilizarea puls-oximetrelor sau cateterelor arterei pulmonare care au încorporate fibre oximetrice (vezi mai jos).

Presiunile gazelor din sângele arterial sunt determinate din compoziția gazului alveolar și eficiența transferului gazos dintre alveole și sângele capilar pulmonar. Presiunile gazului alveolar depind de compoziția aerului inspirat, de ventilație și de fluxul sangvin pulmonar, de echilibrul ventilație-perfuzie și de compoziția gazelor sângelui venos amestecat. Dintre cauzele fiziopatologice ale hipoxemiei arteriale fac parte inegalitatea ventilație-perfuzie sau amestecarea venoasă de la alveolele regionale hipoventilate, șuntul adevărat intrapulmonar sau intracardiac și scăderea conținutului în oxigen al sângelui venos. Deși anormalitățile de difuziune pot duce la hipoxemie dacă sângele capilarelor pulmonare terminale nu se echilibrează complet cu gazul alveolar, astfel de condiții sunt rare. O scădere a debitului cardiac în prezența unui consum constant de oxigen, creșterea consumului de oxigen în prezența unui DC constant și scăderea DC cu o creștere a consumului de oxigen conduc toate la o reducere a conținutului în oxigen al sângelui venos și astfel pot produce hipoxemie arterială. Nerecunoașterea acestei cauze nepulmonare de hipoxemie poate să determine clinicianul să atribuie greșit scăderea presiunii arteriale a oxigenului (Pa_{O_2}) unei deteriorări a funcției pulmonare. Astfel, funcțiile pulmonară și cardiacă trebuie analizate pentru a evalua corect orice secvență particulară a gazelor sangvine arteriale. O scădere a Pa_{O_2} fără o modificare a Pa_{CO_2} arată că oxigenarea sangvină este deteriorată în ciuda ventilației alveolare constante. La un pacient cu o boală acută, aceste caracteristici sunt atribuite de obicei dezechilibrului ventilație-perfuzie sau șuntului intrapulmonar. O trăsătură importantă a șuntului este aceea că pe măsură ce se mărește, oxigenul suplimentar are un efect din ce în ce mai mic asupra Pa_{O_2} din cauza șuntului sangvin determinat de alveolele ventilate, dar neperfuzate. De obicei șuntul intrapulmonar nu conduce la creșterea Pa_{CO_2}, deoarece chemoreceptorii centrali percep orice mărire a Pa_{CO_2} și răspund prin accentuarea ventilației.

Relația P_{O_2} cu S_{O_2} este descrisă prin curba de disociere a oxihemoglobinei (Fig. 12-6). Porțiunea superioară plană a curbei de disociere denotă că, și în cazul în care P_{O_2} din gazul alveolar scade puțin, încărcarea cu oxigen va fi slab afectată. Porțiunea inferioară abruptă a curbei arată că țesuturile periferice pot extrage cantități mari de oxigen chiar la o scădere mică a P_{O_2} capilare. Curba se deplasează o dată cu modificările afinității hemoglobinei pentru oxigen. O deplasare spre dreapta (afinitate scăzută pentru oxigen) determină eliberarea oxigenului în țesuturi. Deplasarea la stânga (afinitate crescută pentru oxigen) duce la eliberarea unei cantități mai mici de oxigen spre țesuturi. Curba poate fi deplasată la dreapta prin *creșterea* concentrației eritrocitare de 2,3-difosfoglicerat, temperaturii, P_{CO_2} și concentrației de ioni de hidrogen (pH scăzut). Alte condiții cum sunt carboxihemoglobinemia și methemoglobinemia pot, de asemenea, să deplaseze curba de disociație a oxihemoglobinei spre stânga și astfel să interfereze cu eliberarea periferică de oxigen. Poziția curbei de disociere a oxihemoglobinei este definită prin P_{50}, adică P_{O_2} la care hemoglobina este saturată în proporție de 50%. Hemoglobina normală are un P_{50} de 26,5 mmHg. Când depășește această valoare, curba este deplasată spre dreapta; când este mai mică, curba se mută la stânga. În ciuda unei cantități considerabile de informații, la majoritatea pacienților există puține dovezi despre semnificația clinică a deplasării curbei de disociere a oxihemoglobinei. Totuși, indivizii cu rezervă circulatorie limitată la care nu se poate mări eliberarea oxigenului prin mecanismele compensatorii uzuale de creștere a debitului cardiac și fluxului sangvin spre organe, pot dezvolta hipoxie tisulară locală atunci când există o afinitate crescută a hemoglobinei pentru oxigen (de exemplu, alcalemia).

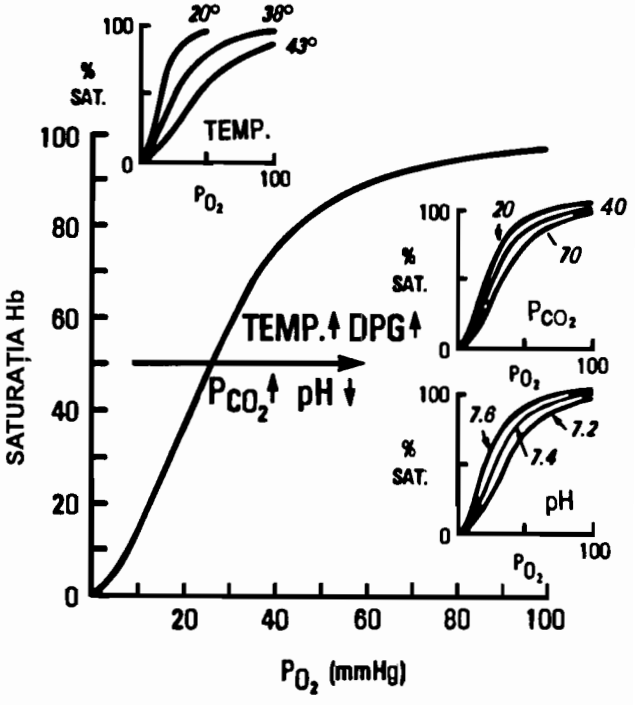


Fig. 12-6. Deplasarea spre dreapta a curbei de disociație a oxihemoglobinei prin creșterea temperaturii, P_{CO_2}, concentrației ionilor de hidrogen și 2,3-difosfogliceratului (DPG). (*După: West JB: Pulmonary Physiology, 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995, cu permisiunea.*)

Pa_{CO_2} reflectă direct eficicacitatea cu care ventilația alveolară satisface cererile metabolice pentru excreția CO_2. Relația dintre Pa_{CO_2}, producția de CO_2 (V_{CO_2}) și ventilația alveolară (V_A) în plămânii normali este dată de ecuația

$$Pa_{CO_2} = \frac{V_{CO_2}}{V_A} \times K,$$

unde K este o constantă. În plămânii bolnavi, numitorul V_A din această ecuație este mai mic decât ventilația alveolară din cauza spațiului mort alveolar, adică alveolele neperfuzate sau cele cu indice ventilație-perfuzie înalt. Din acest motiv, numitorul este uneori considerat ca *ventilația alveolară eficientă.*

O Pa_{CO_2} crescută (hipercapnie) reflectă insuficiența sistemului ventilator de a elimina CO_2 produs în timpul metabolismului. Această „insuficiență ventilatorie" este descrisă tradițional ca acidoză respiratorie. Hipercapnia poate apărea din cauza hipoventilației (de exemplu, depresia SNC), producției crescute de CO_2 (de exemplu, hipertermie, hipertiroidism) sau spațiului mort fiziologic crescut care duce la o ventilație alveolară necorespunzătoare. Mecanismele hipocapniei sunt inverse celor care produc hipercapnie, cel mai frecvent fiind hiperventilația (alcaloza respiratorie).

Presiunea oxigenului din sângele venos mixt (Pv_{O_2}) și saturația în oxigen a hemoglobinei venoase mixte (Sv_{O_2}) oferă informații diagnostice valoroase și sunt necesare pentru calcularea a diverși parametri, cum sunt diferența arteriovenoasă în conținutul de oxigen, șuntul intrapulmonar și consumul de oxigen. Sângele venos mixt reprezintă amestecul sângelui total care a traversat patul capilar capabil să extragă oxigen. Acest efluent venos este amestecat complet, astfel încât conținutul în oxigen reprezintă ponderea fluxului din toate capilarele terminale din organism și astfel va reflecta *balanța totală a organismului* dintre eliberarea de oxigen și consumul de oxigen al țesuturilor *perfuzate*. Conținutul în oxigen al sângelui venos mixt (și astfel Sv_{O_2}) este determinat prin variabilele din ecuația Fick (vezi secțiunea Oximetria venoasă mixtă continuă). Pv_{O_2} este determinată prin aceiași factori și prin poziția curbei de disociație a oxihemoglobinei.

La pacienții în stare critică, recoltarea sângelui venos mixt se face corect doar din artera pulmonară. Tehnica de recoltare este importantă; sângele trebuie recoltat de la un nivel cât mai proximal posibil al arterei pulmonare și foarte lent. Un ritm de recoltare rapid sau un cateter poziționat incorect (migrarea distală sau blocarea) pot determina o falsă creștere a Pv_{O_2} și Sv_{O_2}. Aceasta se datorește „contaminării" sângelui venos mixt cu sângele din capilarele pulmonare arterializate și trebuie suspectată dacă tensiunea CO_2 a sângelui venos mixt (Pv_{CO_2}) este egală sau mai mică decât Pa_{CO_2} determinată simultan.

Manevrarea adecvată a probei înainte de analizarea gazoasă sangvină arterială și venoasă reprezintă o condiție prealabilă pentru măsurarea corectă a gazelor sangvine. Cele două cerințe principale sunt obținerea probei în condiții strict anaerobe și depozitarea imediată la gheață până la analizare. Deoarece aerul din cameră are o presiune parțială a oxigenului (P_{O_2}) de aproximativ 150 mmHg și o presiune parțială a dioxidului de carbon (P_{CO_2}) eminamente zero, echilibrarea unei probe sangvine cu bulele de aer poate să modifice semnificativ rezultatele. Depozitarea probei la gheață este necesară pentru a reduce metabolismul hematiilor și a preveni consumul continuu de oxigen și producerea CO_2 în cazul în care analiza este întârziată mai mult de 15-20 min. De asemenea, adăugarea de heparină în exces va altera rezultatele, și de aceea, după aspirare, heparina din seringă trebuie eliminată, lăsând doar urme din ea pe pereți. Ca alternativă se poate utiliza o seringă disponibilă în comerț care conține heparină uscată.

Deoarece valorile gazelor sangvine se pot modifica rapid la pacienții în stare critică, recoltarea intermitentă pentru evaluarea gazelor sangvine poate să rateze modificările semnificative. Progresele în tehnologia fibrelor optice și microprocesoarelor combinate cu un colorant fluorescent au determinat dezvoltarea unor senzori gazoși miniaturizați intravasculari care permit măsurarea continuă a pH-ului, P_{O_2} și P_{CO_2}. Performanța fibrelor optice de a monitoriza continuu gazele intraarteriale este comparabilă cu cea a analizorilor moderni ai gazelor sangvine. Totuși sunt necesare mai multe studii pentru a determina utilitatea clinică a acestor noi metodologii.

Parametri derivați din analizarea gazelor sangvine. Așa cum parametri hemodinamici derivați sunt utilizați pentru a evalua alegerea și efectele intervențiilor hemodinamice, parametri derivați din analizarea gazelor sangvine (Tabelul 12-3) aduc informații despre eficiența funcției cardiopulmonare de a satisface necesitățile tisulare de oxigen.

Conținutul de oxigen al sângelui este egal cu cantitatea de oxigen legat de hemoglobină plus cantitatea dizolvată în plasmă. Cantitatea de oxigen legat este direct proporțională cu concentrația de hemoglobină și cu saturația acesteia în oxigen (adică Sa_{O_2} sau Sv_{O_2}). Cantitatea de oxigen dizolvat în plasmă depinde de presiunea oxigenului (adică Pa_{O_2} sau Pv_{O_2}). Debitul de oxigen (D_{O_2}) reprezintă volumul de oxigen eliberat de inimă la fiecare minut și se calculează ca produsul dintre debitul cardiac și conținutul arterial de oxigen (Ca_{O_2}). Consumul de oxigen (V_{O_2}) reprezintă cantitatea de oxigen care difuzează din capilare în toate țesuturile și poate fi calculat conform principiului Fick ca produsul dintre DC și diferența arteriovenoasă în conținutul de oxigen [$C(a\text{-}v)_{O_2}$]. Dacă această ecuație se rearanjează, diferența arteriovenoasă în conținutul de oxigen împarte consumul de oxigen la DC (V_{O_2}/DC). O creștere a diferenței arteriovenoasc în conținutul de oxigen arată că ori consumul este prea mare, ori fluxul este prea mic. În sfârșit, coeficientul de utilizare a oxigenului sau indicele de extracție (CUO_2) împarte consumul de oxigen la debitul de oxigen (V_{O_2}/D_{O_2}). Acest parametru este utilizat în multe UTI pentru a evalua eficiența transportului de oxigen.

Eficacitatea transportului de oxigen trebuie evaluată în raport cu nevoia de oxigen care reprezintă cantitatea de oxigen *necesară* țesuturilor organismului pentru utilizarea metabolismului aerob. Deși nevoia de oxigen nu poate fi măsurată clinic, echilibrul relativ dintre cerere și consum este indicat cel mai bine de prezența excesului de lactat în sânge. Acidoza lactică înseamnă că cererea depășește consumul și apare metabolismul anaerob.

Cu toate că nu pot fi definite precis rezultate finale numerice, parametri deja listați oferă un cadru pentru testarea ipotezelor clinice: dacă debitul sau consumul de oxigen sunt mici, dacă utilizarea este crescută sau dacă este prezentă acidoza lactică, conținutul arterial de oxigen poate fi mărit prin creșterea concentrației de hemoglobină sau a saturației în oxigen, sau debitul cardiac poate fi crescut prin controlarea presarcinii, postsarcinii sau a contractilității. Un răspuns este considerat benefic dacă se mărește consumul de oxigen, dacă

utilizarea revine la limitele normale sau dacă se rezolvă acidoza lactică.

Șuntul fiziologic dreapta-stânga sau amestecarea venoasă (Q_{sp}/Q_t) estimează proporția de flux sangvin total care trece în circulația stângă fără să participe la schimburile gazoase. La adulți derivația poate apărea (rar) prin șunt intracardiac. Mai frecvent, amestecul venos crescut la pacienții în stare critică este datorat modificărilor echilibrului ventilație-perfuzie pulmonară (arii pulmonare care sunt perfuzate, dar neventilate). Înainte de calcularea amestecului venos, este necesar să calculăm conținutul în oxigen arterial, venos mixt și al capilarelor terminale. Ultimul poate fi calculat prin utilizarea presiunii *alveolare* a oxigenului (PA_{O_2}) pentru a estima presiunea oxigenului din capilarele pulmonare terminale și a curbei de disociere a oxihemoglobinei pentru a evalua saturația hemoglobinei din capilarele terminale pulmonare (100% dacă PA_{O_2} >150 mmHg) (vezi Tabelul 12-3).

Alți parametri, cum sunt diferența presiunii parțiale a oxigenului alveolar-arterial (PA_{O_2} - Pa_{O_2}) și raportul presiunii arteriale la presiunea alveolară (Pa_{O_2} / PA_{O_2}), sunt indicați pentru evaluarea eficienței schimburilor gazoase. Acești indici bazați pe presiunea oxigenului sunt totuși inexacți pentru prognosticul schimburilor gazoase. Relația dintre șuntul fiziologic și indicii bazați pe presiunea oxigenului este variabilă și influențată substanțial de modificările concentrației oxigenului inspirat și a diferenței arteriovenoase în conținutul de oxigen.

Grupul de parametri cardiopulmonari măsurați și calculați a fost denumit *profil cardiopulmonar.* Valorile normale pot fi observate în Tabelele 12-2 și 12-3. Datele măsurate și calculate pot fi utilizate pentru a formula un plan de intervenții destinate îmbunătățirii debitului de oxigen în funcție de necesitățile miocardice și sistemice. Această analiză este un proces dinamic care se dezvoltă progresiv pe măsură ce sunt obținute noi date și apare răspunsul la tratament. Procesul de generare a profilului cardiopulmonar este foarte mult simplificat prin utilizarea calculatoarelor programabile și a microcomputerelor.

Capnografia. *Capnografia* este reprezentarea grafică a concentrației de CO_2 sub forma unei curbe continue. Ea nu trebuie confundată cu *capnometria,* care se referă doar la prezentarea numerică a concentrației fără un grafic. Capnografia include capnometria atunci când ecranul capnografic este calibrat.

Sistemele actuale disponibile pentru analizarea CO_2 cuprind spectroscopia cu infraroșii, spectrometria de masă și dispersia Raman. În plus, este disponibil un dispozitiv colorimetric liber, neinvaziv și ieftin (Easy Cap; Nellcor Puritan Bennett, Inc., Pleasanton, CA). Când acest dispozitiv se atașează între sonda endotraheală și recipientul de resuscitare permite o măsurare semicantitativă a concentrației CO_2 de la sfârșitul expirației.

În majoritatea capnografelor standard, concentrația CO_2 este măsurată prin spectroscopia cu infraroșii. O rază de lumină infraroșie traversează gazul de analizat. Moleculele de CO_2 din fasciculul de lumină absorb o parte din energia infraroșie. Capnograful compară cantitatea de raze infraroșii absorbită de gazul pacientului în celula de analizat cu cantitatea absorbită de gaz fie în celula de referință, fie de celula probă în timpul unei faze de concentrație gazoasă zero cunoscută. Capnograful afișează apoi concentrația simultană de CO_2.

Gazul pentru analizarea CO_2 poate fi aspirat din căile aeriene (capnografie cu flux secundar) sau poate fi analizat

Tabelul 12-3

Parametri derivați din analizarea gazelor sangine

Parametrul (Abreviația)	*Formula*	*Limite normale*	*Unitate*
Presiunea arterială a O_2 (Pa_{O_2})	Măsurată direct	70-100	mmHg
Saturația hemoglobinei arteriale în O_2 (Sa_{O_2})	Măsurată direct	> 0,92	(procent)
Presiunea O_2 din sângele venos mixt (Pv_{O_2})	Măsurată direct	35-45	mmHg
Saturația hemoglobinei venoase mixte în O_2 (Sv_{O_2})	Măsurată direct	0,65-0,80	(procent)
Conținutul arterial în O_2 (Ca_{O_2})	$Ca_{O_2}=(Hb \times Sa_{O_2} \times 1,39) + (0,0031 \times Pa_{O_2})$	16-22	mL O_2/dL sânge
Conținutul sângelui venos mixt în O_2 (Cv_{O_2})	$Cv_{O_2}=(Hb \times Sv_{O_2} \times 1,39) + (0,0031 \times Pv_{O_2})$	12-17	mL O_2/dL sânge
Diferența arterio-venoasă în conținutul de O_2[$C(a\text{-}v)_{O_2}$]	$C(a\text{-}v)_{O_2} = Ca_{O_2} - Cv_{O_2}$	3,5-5,5	mL O_2/dL sânge
Debitul de O_2 (D_{O_2})	$D_{O_2} = Ca_{O_2} \times DC \times 10$	700-1400	mL/min
Consumul de O_2 (V_{O_2}) (Fick)	$V_{O_2} = C(a - v)_{O_2} \times DC \times 10$	180-280	mL/min
Coeficientul de utilizare a O_2 (CUO_2)	$CUO_2 = \frac{V_{O_2}}{D_{O_2}} = \frac{C(a-v)_{O_2} \times DC}{Ca_{O_2} \times DC} = \frac{C(a-v)_{O_2}}{Ca_{O_2}}$	0,23-0,32	(procent)
Șuntul fiziologic (amestecarea venoasă)(Q_{sp}/Q_t)	$\frac{Q_{sp}}{Q_t} = \frac{Cc'O_2 - Ca_{O_2}}{Cc'O_2 - Cv_{O_2}}$	0,03-0,05	(procent)
Conținutul capilarelor terminale în O_2 (Cc'_{O_2})	$Cc'_{O_2} = (Hb \times 1,39)^* + (0,0031 \times PA_{O_2})$	†	mL O_2/dL sânge
Presiunea alveolară a O_2 (PA_{O_2})	$P_{A_{O_2}} = F_{I_{O_2}}(P_B - P_{H_2O}) - \frac{Pa_{CO_2}}{CR}$	†	mmHg

Hb = concentrația de hemoglobină; DC = debitul cardiac; FI_{O_2} = procentul de O_2 inspirat; P_B = presiunea barometrică; P_{H2O} = = presiunea parțială a vaporilor de apă (47 mmHg la 37° C); Pa_{CO_2} = presiunea arterială a CO_2; CR = coeficientul respirator (producția CO_2/consumul O_2).

* la o saturație a Hb de 100%

† variază cu FI_{O_2}.

pe măsură ce trece printr-un senzor plasat în căile aeriene (capnografie cu flux principal). Analizoarele cu flux secundar îmbină avantajele recoltării gazului aproape de gura pacientului cu utilizarea unui conector ieftin și ușor, putând fi utilizate la pacienții neintubați. Dezavantajul major al acestor sisteme îl constituie analizarea întârziată din cauza direcționării gazului spre capnograf printr-un tub capilar.

Analizoarele cu flux principal generează o capnogramă practic instantanee, deoarece gazul este analizat pe măsură ce trece printr-un recipient de recoltare. Dezavantajul major al acestor sisteme este greutatea senzorului și recipientul de recoltare. Deoarece senzorul însuși este un instrument sofisticat, el trebuie tratat cu atenție: este fragil, iar înlocuirea este costisitoare. Volumul recipientului adaugă sistemului un spațiu mort.

Normal, există o relație destul de previzibilă între presiunea maximă expirată sau CO_2 la sfârșitul expirației (PET_{CO_2}) și Pa_{CO_2}. La subiecții sănătoși cu plămâni normali, Pa_{CO_2} este cu 4-6 mmHg mai mare decât PET_{CO_2}. Pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică și alte modificări asociate cu un spațiu mort crescut (vezi secțiunea Volume pulmonare) au un gradient crescut CO_2 arterial- CO_2 de la sfârșitul expirației [$P(a - ET)_{CO_2}$]. Această diferență apare deoarece gazul expirat din spațiul mort alveolar, care conține CO_2 puțin sau de loc, diluează gazul care conține CO_2 din alveolele ventilate și perfuzate normal.

Măsurarea PET_{CO_2} și $P(a - ET)_{CO_2}$ oferă înțelegerea mai multor procese normale și patologice. În prezent măsurarea PET_{CO_2} este probabil una dintre cele mai constante mijloace de determinare a plasării corespunzătoare a sondei endotraheale. Intubarea esofagiană determină una sau mai multe respirații care conțin CO_2 în timpul expirației, însă din cauză că nu există CO_2 în stomac, PET_{CO_2} scade rapid la zero.

S-a constatat că PET_{CO_2} se corelează cu debitul cardiac și cu presiunea de perfuzie în timpul resuscitării cardiopulmonare (RCP) și cu succesul resuscitării și supraviețuirii după un stop cardiac. Deoarece stopul circulator crează un spațiu mort total, în cazul în care ventilația este continuată, PET_{CO_2} dispare. Creșterea PET_{CO_2} reprezintă evidența clinică imediată a eficacității RCP, iar dacă creșterea este abruptă, ea dă dovada precoce a succesului resuscitării. Utilizarea PET_{CO_2} pe monitorul de resuscitare este dependentă de menținerea unei minut-ventilații constante, astfel încât modificările PET_{CO_2} să rezulte din afectarea perfuziei pulmonare (și astfel a debitului cardiac) și nu a ventilației.

Monitorizarea PET_{CO_2} este extrem de utilă ca metodă de diagnostic în câteva situații unice din sala de operații. Dintre acestea fac parte detectarea embolilor de aer în timpul procedurilor neurochirurgicale care necesită poziție șezândă, detectarea producerii crescute de CO_2 în hipertermia malignă și evidențierea deconectării sau funcționării necorespunzătoare a circuitului respirator anestezic.

Monitorizarea PET_{CO_2} poate fi utilizată în UTI ca alarmă a deconectării de la ventilator, precum și ca un sistem de determinare a funcționării incorecte a ventilatorului. Măsurarea PET_{CO_2} a fost propusă la pacienții în stare critică ca un substituent al recoltării gazelor arteriale în timpul reglării și deconectării ventilației mecanice. Totuși la acești pacienți PET_{CO_2} are tendința de a ne orienta greșit deoarece $P(a\text{-}ET)_{CO_2}$ variază mult la același pacient.

$P(a\text{-}ET)_{CO_2}$ reprezintă în principal o reflectare a spațiului mort al ventilatorului, iar determinarea lui poate servi ca o măsură a deviației fiziologice. La $P(a\text{-}ET)_{CO_2}$ pot contribui însă și factori legați de instrumentele și tehnica utilizată. De exemplu, aspirarea aerului din cameră prin deconectare sau rupturi în circuitul sau tubul de recoltare, o pierdere la nivelul manșetei sau aspirarea de alte gaze va dilua CO_2 expirat și va conduce la o creștere a $P(a\text{-}ET)_{CO_2}$ și o modificare a curbei grafice.

Analizarea curbei grafice a CO_2 poate oferi informații valoroase. Detaliile despre analizarea curbei grafice nu constituie scopul acestui capitol, dar pot fi găsite în altă parte (Gravenstein și colaboratorii).

Puls-oximetria. Puls-oximetria oferă o evaluare constantă, reală a saturației în oxigen a hemoglobinei arteriale. Această tehnică de monitorizare neinvazivă a obținut acceptarea clinică în sala de operație, de reanimare și UTI.

Puls-oximetrele evaluează saturația hemoglobinei arteriale prin măsurarea absorbanței luminii transmise prin țesuturile bine perfuzate, cum sunt degetul sau urechea. Absorbanța luminii este măsurată la două lungimi de undă – 660 (roșie) și 940 mm (infraroșie) – pentru a distinge cele două specii de hemoglobină – oxihemoglobina și deoxihemoglobina. Oxihemoglobina absoarbe mai puțină lumină roșie decât deoxihemoglobina, justificând culoarea ei roșie; la lungimi de undă infraroșii, opusul este adevărat (Fig. 12-7). Absorbanțele luminii la ambele lungimi de undă au două componente: componenta pulsatilă (sau ac), care este atribuită pulsației sângelui arterial, și componenta de bază (sau dc), care reprezintă absorbanța patului tisular ce cuprinde sângele venos, capilar și arterial nepulsatil (Fig. 12-8). Puls-oximetrul determină întâi componenta ac a absorbanței la fiecare lungime de undă și o împarte la componenta dc corespunzătoare pentru a obține o absorbanță puls-adăugată care este independentă de intensitatea luminii incidente. Se calculează apoi raportul (R) acestor absorbanțe puls-adăugate:

$$R = \frac{AC_{660}/DC_{660}}{AC_{940}/DC_{940}}.$$

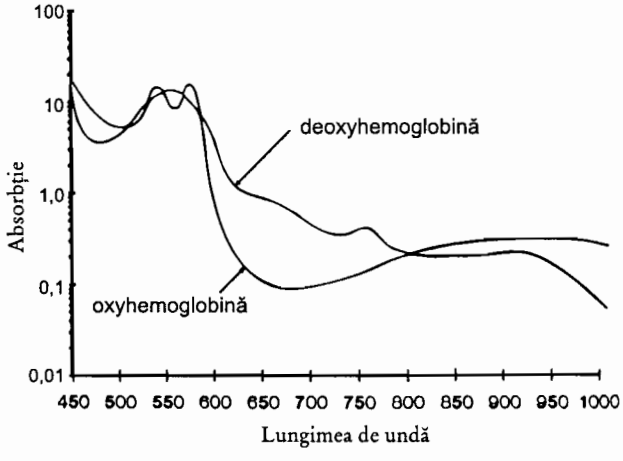


Fig. 12-7. Absorbția luminii (stingere) în funcție de lungimea de undă pentru oxihemoglobină și deoxihemoglobină. (*După: Pologe JA: Pulse oximetry: Technical aspects of machine design. Int Anesthesiol Clin 25:137, 1987, cu permisiunea).*

Raportul absorbanțelor puls-adăugate la cele două lungimi de undă este utilizat pentru a determina evaluarea saturației arteriale de către oximetru (Sp_{O_2}). Relația dintre acest raport și Sp_{O_2} este empirică. Algoritmul a fost creat prin

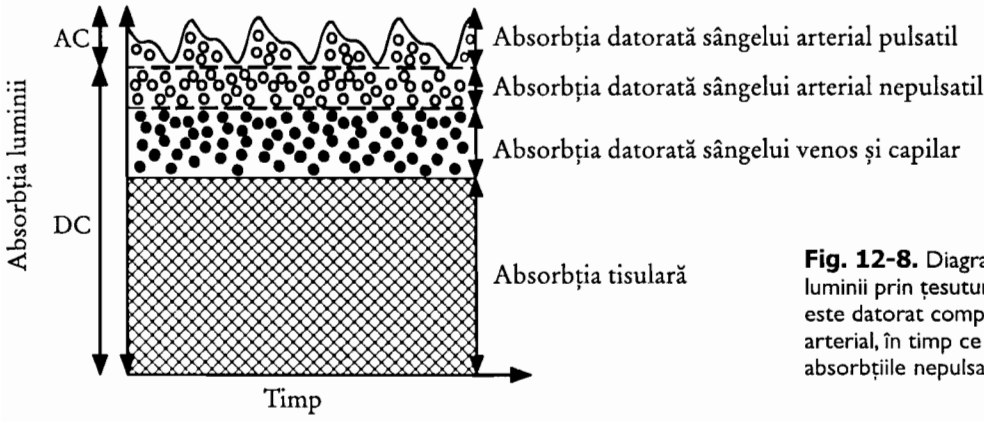


Fig. 12-8. Diagrama care ilustrează absorbția luminii prin țesuturile vii. Notăm că semnalul ac este datorat componentei pulsatile a sângelui arterial, în timp ce semnalul dc cuprinde toate absorbțiile nepulsatile din țesuturi.

măsurarea absorbanțelor puls-adăugate la voluntarii sănătoși, conștienți, respirând un amestec gazos hipoxic. Absorbanțele se corelează apoi cu Sa_{O_2} reală, determinată printr-un co-oximetru de laborator.

În practică, puls-oximetrele utilizează două diode emițătoare de lumină (LEDs) și o fotodiodă ca transductor de transmitere și percepție, plasat de obicei pe partea opusă a degetului. Microprocesorul puls-oximetrului este programat să distingă undele pulsului arterial; să minimalizeze efectele luminii înconjurătoare, mișcării pacientului și electrocauterului; și să modifice intensitatea luminii transmise necesară obținerii curbei grafice.

În majoritatea studiilor despre precizia puls-oximetrelor, datele au fost achiziționate doar când frecvența cardiacă a puls-oximetrului a egalat-o pe cea a ECG-ului. S-a demonstrat că aceasta este o condiție necesară pentru acuratețe deoarece ea presupune că puls-oximetrul detectează pulsațiile produse de bătăile inimii.

Majoritatea producătorilor afirmă că puls-oximetrele lor au o precizie de ± 2% (DS) la o saturație de la 70 până la 100%. Deși puls-oximetrul poate să dea măsurători eronate când Sa_{O_2} este mai mică de 70%, aceste valori apar foarte rar (sau *ar trebui* să apară foarte rar) la pacienți, deoarece Pa_{O_2} ar fi mai mică de 40 mmHg. Valorile Sa_{O_2} cuprinse în limite probabile de 70-95% vor reflecta modificări ale Pa_{O_2}; s-a constatat că între aceste limite puls-oximetrul are o importanță mare în monitorizarea și conducerea tratamentului bolilor cardiorespiratorii. Niveluri înalte ale saturației nu ne oferă informații despre Pa_{O_2}. Din cauza formei sigmoide a curbei de disociere a oxihemoglobinei (vezi Fig. 12-6), Sa_{O_2} poate să nu crească în condițiile deteriorării semnificative a schimburilor gazoase pulmonare, adică, dacă Pa_{O_2} scade de la 200 la 100 mmHg. Deoarece eliberarea oxigenului în țesuturi este proporțională cu Sa_{O_2}, puls-oximetrele vor detecta, totuși, modificările înainte ca oxigenarea tisulară să scadă.

Variați factori fiziologici și de mediu interferă cu precizia puls-oximetrului. Aceștia includ scăderea amplitudinii pulsațiilor periferice (hipovolemie, hipotensiune, hipotermie, perfuzii vasoconstrictoare), artefacte de mișcare, interferența electrochirurgiei, reflexia luminii ambiante și dishemoglobinemiile. Indicatori ai insuficienței informaționale a puls-oximetrului în sala de operații sunt statusul fizic ASA 3, 4 sau 5; chirurgia cardiacă, vasculară sau ortopedică; hipotensiunea; hipertensiunea și durata intervenției.

Puls-oximetrul poate să distingă doar oxihemoglobina de deoxihemoglobină. Dacă sunt prezente alte specii de hemoglobină apar erori. Pe de altă parte, co-oximetrele de laborator utilizează în general, mai mult de două lungimi de undă și pot adesea să măsoare direct alte categorii de hemoglobină. Când pot fi măsurate dishemoglobine cum sunt carboxihemoglobina și methemoglobina, devine important să distingem saturația funcțională [100 × oxihemoglobina/(oxihemoglobină + deoxihemoglobină)] de saturația fracțională [100 × oxihemoglobina/(oxihemoglobină + deoxihemoglobină + carboxihemoglobină + methemoglobină)]. Barker și colaboratorii au arătat că în prezența unor niveluri crescute de carboxihemoglobină și methemoglobină, Sp_{O_2} *supraapreciază* saturația fracțională din totalul valorilor de saturație. Carboxihemoglobinemia poate apărea la marii fumători sau la pacienții care au suferit o intoxicație cu monoxid de carbon. Methemoglobinemia poate să fie indusă de un număr mare de medicamente, inclusiv anestezice locale (prilocaină, benzocaină), nitroglicerină, fenacetină, fenitoină, Pyridium și sulfamide.

Coloranții administrați intravenos, în special albastru de metilen și verde indocian, pot să inducă temporar interpretări fals scăzute ale saturației. Tegumentul pigmentat închis și lacul de unghii opac reduc semnificativ lumina transmisă, făcând oximetrele ineficiente. Prezența hemoglobinei fetale, hiperbilirubinemia sau anemia moderată (cu un hematocrit de până la 15%) nu afectează acuratețea puls-oximetrelor. Cu toate limitările ei, puls-oximetria este în general recunoscută ca una din cele mai semnificative progrese în monitorizarea clinică.

Oximetria venoasă mixtă continuă. Măsurarea saturației în oxigen a hemoglobinei venoase mixte (Sv_{O_2}) este utilă în evaluarea relației aport-necesar de oxigen la pacienții în stare critică. Utilizarea sistemelor de oximetrie îmbunătățite cu fibre optice în cateterismul convențional al arterei pulmonare a permis monitorizarea continuă a Sv_{O_2} și efectuarea monitorizării acestei relații practice la patul pacientului.

Sv_{O_2} poate fi obținută din ecuația Fick (vezi Tabelul 12-3) care descrie consumul de oxigen, debitul cardiac și diferența arterio-venoasă în conținutul de oxigen. Dacă o mică cantitate de oxigen dizolvat fizic în sânge este considerată neglijabilă, rezolvarea ecuației Fick pentru calcularea Sv_{O_2} este

$$S\bar{v}_{O_2} = Sa_{O_2} - \frac{V_{O_2}}{DC \times Hb \times 1{,}39 \times 10}$$

Astfel, determinanții Sv_{O_2} cuprind în principal componentele eliberării oxigenului [DC, hemoglobina (Hb) și Sa_{O_2}] și consumul de oxigen. Există o slabă corelație între Sv_{O_2} și oricare dintre componentele ecuației luate separat (V_{O_2}, DC, Sa_{O_2}, Hb) așa cum este de așteptat, deoarece există patru

determinanți diferiți. Totuși, există o bună corelație între Sv_{O2} și toate aceste componente laolaltă.

Având formula precedentă în minte, este ușor să înțelegem că Sv_{O2} va scădea când apare un dezechilibru între consumul și eliberarea de oxigen determinat de o creștere a V_{O2} sau o scădere a DC, Hb sau Sa_{O2}. Sv_{O2} se va mări când dezechilibrul este datorat modificărilor în sens opus.

Limitele normale pentru Sv_{O2} la subiecții sănătoși sunt de 0,65-0,80, cu o valoare medie de 0,75 corespunzând unei Pv_{O2} de 40 mmHg la un pH normal de 7,4. O scădere rapidă sau prelungită față de valorile normale constituie un indicativ al deteriorării semnificative a stării clinice a pacientului. Valorile sub limita normală se asociază cu un consum crescut de oxigen din cauza febrei, frisoanelor, convulsiilor, exercițiului fizic și agitației, sau se asociază cu o eliberare redusă de oxigen datorată unui debit cardiac scăzut, anemiei sau desaturării hemoglobinei arteriale. Valorile de aproximativ 0,53 corespund unei Pv_{O2} în jur de 28 mmHg; valorile la sau sub acest nivel sunt asociate frecvent cu metabolism anaerob, acidoză lactică și deces. Astiz și colaboratorii nu au reușit totuși să identifice nivelul critic de Sv_{O2} asociat cu acidoza lactică la pacienții cu sepsis sau infarct miocardic acut.

Valorile mai mari decât cele normale indică o creștere a eliberării de oxigen relativ la consum și sunt asociate cu faza hiperdinamică a sepsisului, ciroza, șuntul periferic stânga-dreapta, anestezia generală (când V_{O2} este scăzut), toxicii celulari de tipul cianurilor (rar), hiperoxia arterială marcată sau funcționarea tehnică necorespunzătoare a sistemului (de exemplu, cateter blocat). Valori normale sau crescute ale Sv_{O2} nu ne *asigură* că balanța aport-necesar de oxigen este satisfăcătoare, deoarece interpretarea corectă presupune ca reglarea vasculară să fie intactă și consecventă, ceea ce nu se întâmplă în anumite boli (de exemplu, sepsis).

Oximetrele cateterelor arterei pulmonare diferă de puls-oximetre în câteva moduri. Primul, cateterul arterei pulmonare măsoară lumina *reflectată* și nu pe cea *transmisă*. În al doilea rând, fiind cufundat în sânge, cateterul arterei pulmonare nu necesită analizarea semnalului puls-adăugat utilizat de puls-oximetru. În final, unul dintre aceste catetere, Opticath (Abbott Critical Care Systems, Mountain View, CA) utilizează trei lungimi de undă (670, 700 și 800 nm) față de două lungimi de undă (660 și 940 nm) folosite de majoritatea puls-oximetrelor.

Sistemul Oximetrix 3 utilizat de Opticath are trei diode emițătoare de lumină (LEDs) conținute într-un modul optic care furnizează o sursă de lumină pentru cele trei lungimi de undă selectate. Lumina de la fiecare dintre aceste trei diode este transmisă secvențial printr-o singură fibră optică pentru a ilumina fluxul sangvin care traversează vârful cateterului. Această lumină este absorbită, refractată și reflectată în funcție de culoare și, în acest fel, de concentrația de oxihemoglobină din sânge. Lumina reflectată este captată de o a doua fibră și returnată prin cateter la un fotodetector din modulul optic (Fig. 12-9). Prin utilizarea unor intensități relative ale semnalelor reprezentând niveluri de lumină la variate lungimi de undă, un computer calculează saturația de oxigen și afișează media pentru 5 secunde anterioare.

Saturația măsurată prin oximetrul cateterului se corelează bine cu valorile obținute de la un co-oximetru de laborator. Majoritatea surselor comune de erori când se măsoară Sv_{O2} sunt calibrarea incorectă și poziția necorespunzătoare a cateterului. Carboxihemoglobinemia, methemoglobinemia și administrarea intravenoasă de albastru de metil pot afecta și ele măsurătorile.

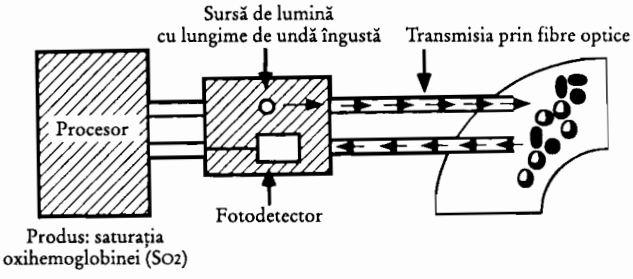


Fig. 12-9. Principiul reflecției spectrofotometriei utilizate continuu in vivo de un oximetru.(*Retipărită cu permisiunea: Abbott Laboratories.)*

Monitorizarea continuă a Sv_{O2} deservește trei funcții majore. Prima, ea reprezintă un indicator al eficienței echilibrului aport-necesar de oxigen pentru țesuturile perfuzate. La pacienții stabili clinic, o Sv_{O2} normală și stabilă poate fi considerată o garanție a stabilității cardiopulmonare. Nu este necesară analizarea suplimentară a debitului cardiac și a gazelor din sângele venos mixt. În al doilea rând, Sv_{O2} poate funcționa ca un semnal de avertizare precoce a evenimentelor nefavorabile. În această situație, deși s-a dat alarma, cauza modificării Sv_{O2} nu este neapărat clară, deoarece schimbarea Sv_{O2} este sensibilă, dar nespecifică. În acest caz, pentru a identifica etiologia alterării Sv_{O2}, poate fi necesară măsurarea debitului cardiac, Sa_{O2} și Hb. În al treilea rând, monitorizarea continuă a Sv_{O2} poate să îmbunătățească eficiența administrării terapiei suportive prin realizarea unui feedback imediat pe măsură ce eficacitatea intervenției terapeutice a atins scopul de remediere a balanței de transport al oxigenului.

În sfârșit, o aplicație importantă a oximetriei venoase continue în UTI trebuie să fie una în funcție de cost. Potențialul de economisire constă în reducerea utilizării altor metode pentru evaluarea balanței de transport al oxigenului, ca de exemplu, măsurarea debitului cardiac și analizarea gazelor sangvine venoase. În unele instituții, economiile sunt mai mari decât prețul cateterului și utilizarea lui s-a dovedit a fi cost-eficientă.

TONOMETRIA GASTRICĂ

Considerații generale

Ischemia semnifică insuficiența de a satisface necesitățile metabolice ale celulei, fie din cauza unei eliberări reduse de oxigen, fie a unei extracții și utilizări celulare scăzute a oxigenului. Deși parametri hemodinamici și ai transportului de oxigen indică severitatea hipoxiei tisulare și datoria de oxigen, ei nu reușesc să descrie corect interacțiunile complexe dintre necesitățile și aportul energetic la nivel tisular. Tonometria gastrică a fost propusă ca o monitorizare relativ neinvazivă a eficienței metabolismului aerob în organele a căror mucoasă este extrem de vulnerabilă la scăderea fluxului și hipoxiei, și în care fluxul sangvin este sacrificat primul atât în șoc, cât și în sindromul de răspuns sistemic la inflamație. Astfel, la nivelul tractului gastrointestinal vor apărea modificări meta-

bolice înaintea altor indici de utilizare a oxigenului. În celula anoxică, hidroliza necompensată a adenozin-trifosfatului (ATP) se asociază cu acumularea intracelulară de adenozin-difosfat (ADP), fosfat anorganic și ioni de hidrogen care produc acidoză intracelulară. Ionii de hidrogen determină acidoză tisulară, iar ionii de hidrogen liber se combină cu bicarbonatul interstițial pentru a forma un acid carbonic slab care disociază și produce CO_2 și apă.

Măsurători

Un tonometru este compus dintr-un balon semipermeabil conectat la un tub de recoltare. În comerț este disponibil un produs cu un dublu scop – un tonometru în combinație cu un recipient gastric cu supapă standard – (TRIP NGS Catheter; Tonometrics Division, Instrumentarium Corp., Tewksbury, MA). Un balon rigid permite ca CO_2 eliberat în straturile superficiale ale mucoasei să echilibreze soluția salină instilată în balon. P_{CO_2} a tonometrului este înmulțită cu un coeficient de echilibrare (în funcție de perioada de echilibrare) pentru a obține valoarea P_{CO_2} tisulare. Utilizând o versiune modificată a ecuației Henderson-Hasselbach, se calculează pH-ul intramucos (pHi), după cum urmează:

$$pHi = 6{,}1 + \log_{10} \frac{HCO_3^-}{0{,}03 \times P_{CO_{2ss}}},$$

unde HCO_3^- reprezintă concentrația bicarbonatului arterial (de la o recoltare recentă de sânge arterial) în miliechivalenți la litru, $P_{CO_{2ss}}$ reprezintă presiunea dioxidului de carbon în stare de echilibru (steady-state) măsurată tonometric, iar 0,03 este o constantă care transformă presiunea plasmatică a dioxidului de carbon din miliechivalenți la litru pe milimetri de mercur în miliechivalenți la litru de acid carbonic. Măsurarea pH-ului intramucos depinde și de supoziția că procentul de bicarbonat din peretele organului este același cu cel care este eliberat spre sângele arterial și că pK-ul (constanta de disociere) este identic cu cel din plasmă. pK-ul plasmatic nu este același cu cel din citosol, dar valoarea de 6,1 reprezintă cea mai bună aproximare a pK-ului din fluidul interstițial al straturilor superficiale ale mucoasei.

Utilitate clinică

Refacerea incompletă a celulelor splanhnice este asociată cu apariția insuficienței multiple de organ, cu complicații septice mai frecvente și cu o mortalitate crescută la pacienții în stare critică. Multe studii au demonstrat utilitatea tonometriei tractului intestinal în diverse situații în care perfuzia mucoasei intestinale devine importantă, ca în cazul pacienților supuși unor intervenții cardiace elective sau ale aortei abdominale. La pacienții în stare critică, tonometria gastrică este utilizată ca un predictor al disfuncției de organ și al mortalității și s-a demonstrat că este un indicator mai bun al mortalității decât al deficitului de baze, lactat, al eliberării și consumului de oxigen.

Insuficiența resuscitării splanhnice se corelează cu insuficiența multiplă de organ și cu creșterea duratei de staționare în UTI la pacienții traumatizați instabili hemodinamic admiși în UTI a Universității din Miami/ Spitalul Memorial Jackson. Riscul relativ sau probabilitatea de deces printre pacienții incomplet resuscitați (pHi < 7,32) la 24 ore în comparație cu pacienții resuscitați complet (pHi ≥ 7,32) a fost de 4,5. În paralel, riscul relativ de dezvoltare a insuficienței multiple de organ a fost de 5,4 la pacienții cu pHi < 7,32.

La un bilanț ulterior, am evaluat succesiv pacienții care îndeplineau criteriile de triaj pentru traumatism și care au fost admiși în Centrul de Traumatologie Ryder al Spitalului Memorial Jackson, și la care s-a plasat o sondă nazogastrică în timpul resuscitării. S-a constatat că pacienții traumatizați clasificați după evaluare ca având injurii minime și care au fost tratați prin metode de rutină, au un pHi normal la transferul din departamentul de resuscitare. pHi a fost de 7,4 ± 0,11, mai mare cu 7,2 la 95% din pacienți și mai mare cu 7,25 la 88% din pacienți. Toți pacienții au supraviețuit; niciunul nu a dezvoltat insuficiență multiplă de organ.

Măsurarea pHi poate oferi clinicienilor rezultatul final metabolic al reechilibrării. Astfel, pHi poate fi utilizat pentru asigurarea reechilibrării complete evidențiată prin normalizarea pHi gastric. Metodele actuale citate în literatură se concentrează doar asupra creșterii eliberării de oxigen utilizând terapia lichidiană și agenți vasoactivi cu acțiune α-adrenergică. Deoarece aceștia induc vasoconstricție splanhnică ce conduce la acidoză intramucoasă gastrică, strategiile noastre utilizează agenți vasodilatatori splanhnici pentru a optimiza fluxul sangvin sistemic și mezenteric (isoproterenol, dobutamină, nitroprusiat, nitroglicerină, prostaglandina E1), păstrând agenții care determină vasoconstricție splanhnică (epinefrină, dopamină în doze mari, fenilefrină, norepinefrină) pentru a trata hipotensiunea severă (PAM < 55 mmHg). Dacă pHi scade brusc, căutăm o catastrofă intraabdominală, hipertensiune intraabdominală, sepsis, necroză tisulară, infecții nosocomiale, un travaliu ventilator al pacientului în exces, neapreciat, hipovolemia și hipoxemia.

Intervențiile pentru a bloca și modifica tulburările de ischemie-reperfuzie și pentru a restabili perfuzia splanhnică pot fi cuprinse într-un algoritm de resuscitare pentru a reduce incidența translocației bacteriene și a pregăti leucocitele sistemice înaintea apariției răspunsului sistemic inflamator.

MONITORIZAREA RENALĂ

Motivul principal pentru monitorizarea funcției renale este că rinichiul reprezintă un excelent monitor al eficienței perfuziei. A doua indicație majoră pentru monitorizarea funcției rinichilor este prevenirea insuficienței parenchimatoase acute. În final, monitorizarea funcției renale este utilă în prognosticul clearance-ului medicamentelor și în tratamentul cu doze adecvate.

Debitul urinar este monitorizat frecvent, dar poate conduce la interpretări greșite. Deși debituri urinare foarte reduse, mai mici de 0,5 mL/kg/h sunt asociate constant cu valori scăzute ale ratei de filtrare glomerulară (RFG), și niveluri mai mari decât acestea pot fi asociate cu valori reduse ale RFG. Diureza produsă prin sarcină osmotică (substanțe de contrast radiografic sau glucoză), administrarea de diuretice sau insuficiența renală neoligurică poate să ofere clinicianului o falsă securitate, în timp ce funcția renală a pacientului se deteriorează. Sunt necesare alte metode de monitorizare a funcției renale. Dintre acestea fac parte teste ale funcției glomerulare și teste ale funcției tubulare.

Testele funcţiei glomerulare

Azotul din ureea sangvină (blood urea nitrogen- BUN) este utilizat frecvent pentru a evalua funcția renală. BUN este influențat de RFG și producția de uree. Producția poate fi crescută dacă se administrează cantități mari de azot în timpul suportului nutrițional parenteral, ca rezultat al

sângerării gastrointestinale sau în stări catabolice induse de traumatism, sepsis sau steroizi. Producția de uree scade în timpul inaniției și în bolile hepatice avansate. Deoarece acești factori sunt frecvent asociați într-o manieră impredictibilă la pacienții în stare critică, BUN nu este un indicator constant al funcției renale.

Valoarea creatininei plasmatice ca măsură a funcției renale întrece de departe valoarea BUN. Nivelul creatininei serice este direct proporțional cu producția de creatinină și invers proporțional cu RFG. Spre deosebire de concentrația de BUN, nivelurile de creatinină plasmatică nu sunt influențate de metabolismul proteic sau de rata fluxului de lichid prin tubii renali. Când producerea de creatinină este constantă, nivelul creatininei serice reflectă RFG. Creatinina plasmatică va reduce cu 50% RFG, presupunând că producerea de creatinină rămâne constantă. Totuși, scăderile acute ale RFG nu sunt reflectate imediat, deoarece pentru apariția echilibrării sunt necesare 24-72h.

Producerea de creatinină este direct proporțională cu masa musculară și metabolismul ei. În rabdomioliză, formarea de creatinină în exces depășește rata de filtrare, astfel încât nivelurile măsurate ale creatininei serice cresc. În condițiile în care masa musculară se reduce (de exemplu, vârstă avansată, imobilizare), pool-ul de creatinină endogenă este diminuat, și astfel concentrația de creatinină serică nu crește corespunzător cu insuficiența funcției renale. Severitatea unei astfel de insuficiențe a funcției renale poate fi determinată doar prin măsurarea clearance-ului la creatinină.

Determinarea seriată a clearance-ului la creatinină este în prezent cea mai stabilă metodă pentru evaluarea clinică a RFG și cel mai sensibil test care indică debutul disfuncției renale perioperatorii. Cu toate că măsurătorile clasice se efectuează utilizând urina colectată pe 24h, determinările care folosesc urina colectată în 2h au o corectitudine rezonabilă și sunt ușor de efectuat. Când debitul urinar se măsoară prin analizarea clearance-ului, pentru a asigura o golire completă a vezicii urinare trebuie efectuat un efort special la începutul și sfârșitul perioadei de colectare. Clearance-ul la creatinină (C_{cr}) este calculat din formula

$$C_{cr} = \frac{U_{cr} \times V}{P_{cr}} \times \frac{1{,}73}{ASC},$$

unde U_{cr} = concentrația creatininei urinare, mg/dL; V = = fluxul volumului urinar, mL/min; P_{cr} = concentrația creatininei plasmatice, mg/dL; ASC = aria suprafeței corporale, m^2.

Rezultatele clearance-ului se exprimă în mililitri pe minut pe 1,73 m^2.

O modalitate alternativă de evaluare a clearance-ului la creatinină este renunțarea la colectarea de urină și utilizarea criteriului formulat de Cockcroft și Gault. Ecuația Cockcroft-Gault pentru bărbați este

$$C_{cr} = \frac{(140 - \text{vârsta}) \times \text{greutatea în kilograme}}{72 \times P_{cr}}$$

Pentru femei, C_{cr} obținut se înmulțește cu 0,85. Utilizând în această formulă valoarea cea mai mică a greutății corporale ideale sau totale și cel mai mare nivel al creatininei serice actuale sau concentrația corectată a creatininei serice de 1 mg/dL se obțin evaluări mai corecte al RFG. Deși ecuația Cockcroft-Gault oferă o estimare ieftină și corectă a RFG la pacienții cu funcție renală stabilă, este puțin probabil ca ea să detecteze deteriorarea renală precoce, deoarece creatinina serică de care depinde ecuația, nu începe să crească peste normal până ce RFG nu scade la mai puțin de 50 mL/min/1,73 m^2.

Testele funcției tubulare

Testele care măsoară capacitatea de concentrare a tubilor renali sunt utilizate în principal în diagnosticul diferențial al oliguriei pentru a deosebi o cauză prerenală care nu răspunde la tratamentul lichidian judicios de o insuficiență renală intrinsecă datorată disfuncției tubulare. Tabelul 12-4 rezumă diagnosticul diferențial în funcție de evaluările funcției tubulare. Utilitatea fiecăruia depinde de capacitatea celulelor tubulare renale de a răspunde fiziologic la o scădere a volumului de lichid extracelular. Astfel, la o azotemie prerenală, tubii pot să reabsoarbă corespunzător sodiul și apa. Într-o insuficiență renală intrinsecă, funcția tubulară este semnificativ compromisă, iar capacitatea de reabsorbție a sodiului și apei este diminuată. Disfuncția renală multifactorială este foarte frecventă; rar se descoperă o etiologie izolată.

Testele funcției tubulare sunt utile la pacienții oligurici (debit urinar < 500 mL/zi) deoarece indivizii neoligurici prezintă tipic leziuni tubulare mai puțin severe, și este mai probabil ca examenele lor de laborator să arate o suprapunere mai mare cu valorile pacienților cu azotemie prerenală.

Fracția de excreție a sodiului (FE_{Na}) pare să fie cea mai constantă dintre testele de laborator pentru deosebirea azotemiei prerenale de necroza tubulară acută. Acest test necesită doar colectarea simultană a unei „urme" de urină și a unei probe de sânge. FE_{Na} poate fi calculată după cum urmează:

$$FE_{Na}(\%) = \frac{U_{Na}/P_{Na}}{U_{cr}/P_{cr}} \times 100\%,$$

unde U_{Na} reprezintă concentrația sodiului urinar (în miliechivalenți la litru) și P_{Na} este concentrația plasmatică a sodiului (în miliechivalenți la litru).

Valoarea FE_{Na} este în mod normal mai mică de 1-2%. La un pacient oliguric, o valoare mai mică de 1% este determinată, în general, de o cauză prerenală. O valoare mai mare de

Tabelul 12-4

Examene de laborator în azotemia prerenală și necroza tubulară acută

Test	*Azotemie prerenală*	*Necroză tubulară acută*
BUN/ indexul de creatinină	> 20/1	< 15/1
Indicele osmolar urină/plasmă	> 1,8	< 1,1
Indicele creatinină urinară/plasmatică	> 40	< 20
Osmolalitate urinară (mOsm/kg)	> 500	< 350
Concentrația urinară a sodiului (mEq/L)	< 20	> 40
Fracția de excreție a sodiului (%)	< 1	> 2

2-3% în aceste condiții arată o funcție tubulară compromisă. Când valoarea este între 1 și 3%, testul este neselectiv.

Deși FE_{Na} este foarte utilă, în prezent este evident că un număr de cauze de insuficiență renală acută, în afara etiologiei prerenale poate, ocazional, să se asocieze cu o valoare a FE_{Na} mai mică de 1%. Acestea cuprind necroza tubulară acută neoligurică, necroza tubulară acută suprapusă pe o afecțiune prerenală cronică (de exemplu, boală cardiacă sau hepatică avansată), administrarea de substanțe de contrast sau eliberarea de pigmenți hem (hemoglobină sau mioglobină) și rejecția alografei renale.

Așadar FE_{Na} trebuie interpretată în contextul condițiilor clinice specifice și al altor date de laborator pentru a fi utilă conduitei terapeutice a pacientului. Interpretarea corectă a FE_{Na} sau a oricăror alți indici urinari nu este posibilă dacă pacientul a primit diuretice cu 6-12 h înainte de testare.

MONITORIZAREA NEUROLOGICĂ

Monitorizarea funcției sistemului nervos central permite recunoașterea precoce a disfuncției cerebrale și facilitează intervenția promptă în situații în care tratamentul imediat agresiv influențează favorabil rezultatul. Pentru a evalua funcția cerebrală și efectele terapiei în condițiile perioperatorii și ale unui traumatism, sunt utilizate câteva metode. Din acestea fac parte monitorizarea presiunii intracraniene, monitorizarea electrofiziologică, ultrasonografia Doppler transcraniană și oximetria venoasă jugulară.

Monitorizarea presiunii intracraniene

Examinarea fizică este frecvent nerelevantă pentru a stabili prezența unei presiuni intracraniene crescute (PIC). Astfel, evaluarea directă a PIC este obținută doar prin măsurare.

Măsurarea PIC permite calcularea presiunii de perfuzie cerebrală (PPC), care este definită ca diferența dintre PAM și PIC. Astfel, creșterile izolate ale PIC sau scăderile PAM vor conduce la o diminuare a PPC. PPC poate fi insuficientă dacă PIC crește cu mai mult de 20 mmHg. Cu toate că în trecut unul din scopurile principale ale monitorizării sistemului nervos central presupunea controlul PIC la niveluri de siguranță, accentul s-a deplasat asupra urmăririi PPC însăși. Menținerea fluxului sangvin cerebral necesită utilizarea unui prag minim mai mare al PPC atunci când tratăm un traumatism cerebral. Este indicat un nivel al PPC de cel puțin 70 mmHg.

Cea mai frecventă indicație pentru monitorizarea PIC este traumatismul cranian sever. Pacienții cu un scor pe scala Glasgow a comei (GCS; vezi Cap. 40, Tabelul 40-1) de 8 sau mai puțin sau un scor GCS motor mai mic sau egal cu 5 (adică nu răspund la comenzi) trebuie să fie candidați importanți pentru monitorizarea PIC. Narayan și colaboratorii au demonstrat că pacienții cu un scor GCS mai mic sau egal cu 8, care au CT normal, prezintă o foarte mică probabilitate de a dezvolta hipertensiune intracraniană dacă au mai puțin de două din următoarele caracteristici: (1) episoade anterioare de hipotensiune, (2) vârstă mai mare de 40 de ani sau (3) afectare motorie. Ele arată că la acești pacienți se poate ca inițial să nu se monitorizeze PIC. Totuși, în astfel de circumstanțe, orice deteriorare trebuie să reconsidere prompt monitorizarea și revizuirea PIC.

Alte condiții pentru care se recomandă monitorizarea PIC sunt hemoragia subarahnoidiană, hidrocefalia, postcraniotomie și sindromul Reye. Deși unii practicieni susțin, de asemenea, această formă de monitorizare la pacienții cu accident cerebral masiv, encefalită și post stop cardiac, există puține dovezi care să indice un rezultat benefic.

Sunt disponibile mai multe metode de măsurare a PIC (Fig. 12-10). Un cateter ventricular conectat la un transductor extensometru standard prin coloane pline de lichid oferă o reprezentare grafică caracteristică excelentă și permite extragerea de lichid cefalorahidian (LCR). Totuși, acest cateter poate fi dificil de inserat când edemul cerebral sau un hematom determină modificarea sau colapsul sistemului ventricului lateral. Un dispozitiv subarahnoidian poate fi ușor de inserat în orice circumstanțe, deși, în timp, poate da erori de citire, depinzând de plasarea lui în funcție de locul traumatismului. Comparativ cu cateterele ventriculare, curba grafică nu este la fel de bună, iar în general, drenajul LCR nu este posibil. Trocarele epidurale au un risc mai mic de complicații, dar sunt mai puțin precise decât cateterele ventriculare sau trocarele subarahnoidiene și nu permit recoltarea de LCR. În spațiul ventricular, subdural sau parenchimatos pot fi plasate sisteme necuplate la un lichid care utilizează fibre optice sau o tehnologie cu un extensometru la vârful cateterului. Aceste dispozitive par să ofere avantaje superioare monitorizării PIC convenționale, în special prin capacitatea lor de a măsura presiunea cerebrală parenchimatoasă. Totuși, fără un cateter ventricular asociat, dispozitivele cu extensometru la vârful cateterului sau cu fibre optice nu pot fi recalibrate după inserție. În consecință, dacă dispozitivul măsoară deviațiile, există un potențial pentru o măsurare incorectă, în special dacă monitorizarea PIC este utilizată timp de câteva zile.

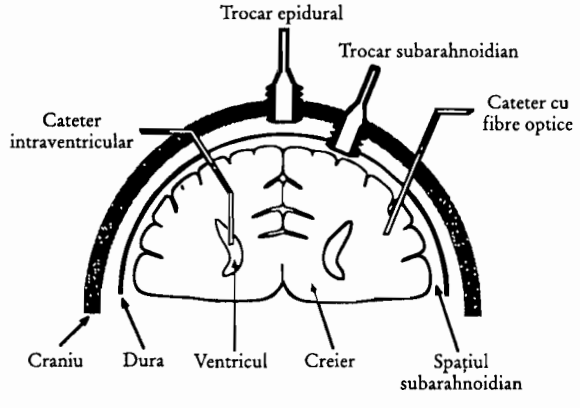


Fig. 12-10. Diagrama care ilustrează cateterele intraventriculare, trocarele epidurale, trocarele subarahnoidiene și cateterele cu fibre optice pentru măsurarea PIC. (Adaptat după, cu permisiunea: *Doyle DJ, Mark PWS: Analysis of intracranial pressure. J Clin Monit 8:81, 1992.)*

Complicațiile dispozitivelor PIC cuprind infecția, hemoragia, funcționarea necorespunzătoare, obstrucția și poziționarea greșită. Colonizarea bacteriană a dispozitivelor crește semnificativ după 5 zile de implantare; însă, infecțiile intracraniene semnificative sunt rare.

Monitorizarea electrofiziologică

Electroencefalograma (EEG) reflectă activitatea spontană și indusă electric înregistrată pe suprafața scalpului. Înregistrarea EEG intraoperator este utilizată în principal, pentru monitorizarea eficienței perfuziei cerebrale în timpul endar-

terectomiei carotidiene. Alte proceduri în care este utilizată înregistrarea EEG cuprind chirurgia cerebrovasculară, chirurgia pe cord deschis, chirurgia epilepsiei și hipotensiunea indusă de diverse intervenții chirurgicale. În UTI, înregistrările EEG pot detecta prezența unor convulsii epileptice subclinice, care determină o scădere a nivelului de conștiență. Cu toate acestea, înregistrarea EEG standard nu este utilizată de rutină în UTI din cauza personalului tehnic insuficient, volumului de date generate într-o perioadă scurtă, dificultății interpretării computerizate a EEG, numeroaselor artefacte induse electric și supresiei activității electrice produsă de medicamente. Pentru a simplifica înregistrarea EEG și pentru a o face mai utilă pentru aplicarea clinică în sala de operații și UTI, unele monitoare procesează automatic datele recente. Prezentarea spectrală condensată (CSA) este metoda cel mai frecvent utilizată pentru vizualizarea grafică a informației EEG procesate.

Potențialele evocate senzitiv (PAS) reprezintă răspunsurile electrofiziologice minime obținute printr-o stimulare și sunt extrase dintr-o EEG continuă prin media aritmetică a semnalelor. Ele reflectă integritatea funcțională a unor căi senzoriale specifice și servesc într-o anumită măsură ca indicatori generali ai funcționării structurilor adiacente. Potențialele evocate somatosenzitiv (PESS) reflectă integritatea coloanei spinale dorsale și cortexului senzitiv și pot fi utile pentru monitorizare în timpul rezecției tumorilor măduvei spinării, plasării de dispozitive spinale, endarterectomiei carotidiene și chirurgiei aortei. Potențialele evocate auditiv ale trunchiului cerebral (PEATC) indică integritatea nervului cranian VIII și căilor auditive de deasupra punții și sunt utilizate pentru monitorizare în timpul chirurgiei fosei posterioare. Potențialele evocate vizual (PEV) sunt utilizate pentru a monitoriza nervul optic și trunchiul cerebral superior în timpul rezecțiilor tumorilor hipofizare mari. Mai multe studii au încurajat valoarea prognostică a PAS în UTI, în principal la pacienții cu traumatisme craniene. Monitorizarea continuă în UTI este încă rară.

Ecografia Doppler transcraniană

Ecografia Doppler transcraniană (EDT) reprezintă una dintr-o serie de metode utilizate în prezent pentru a monitoriza fluxul sangvin cerebral. Această tehnică folosește principiul Doppler pentru a înregistra velocitatea fluxului sangvin în arterele cerebrale bazale și poate da informații valoroase cu privire la integritatea circulației intracraniene. EDT detectează, de asemenea, vasospasmul consecutiv hemoragiei subarahnoidiene spontane sau traumatice și poate să identifice stările hiperemice sau cu flux redus.

Tehnica de EDT cea mai frecvent utilizată este cea a transmițătorului „free-handing", astfel încât unda ultrasonică pătrunde printr-una din „ferestrele acustice" naturale. În prezent sunt disponibile sonde modificate care pot fi fixate perioade lungi de timp utilizând o bandă în jurul capului sau alt dispozitiv. EDT reprezintă o metodă de monitorizare importantă care este neinvazivă, portabilă și reproductibilă. Este necesar, totuși, ca ea să fie efectuată de un tehnician familiarizat cu utilizarea ei.

Oximetria venoasă jugulară

Oximetria venoasă jugulară este o metodă invazivă de monitorizare continuă a saturației oxihemoglobinei la nivelul bulbului venos jugular (Sjv_{O_2}). Modificările Sjv_{O_2} oferă o măsură a relației dintre fluxul sangvin cerebral total și consumul de oxigen cerebral total. Când oxigenarea arterială este constantă, o scădere a Sjv_{O_2} de la valorile de control reflectă o reducere a fluxului sangvin cerebral sau o mărire a consumului cerebral metabolic de oxigen neechilibrată de creșterea fluxului. Oximetria venoasă jugulară oferă capacitatea de a minimaliza leziunile secundare unui traumatism cranian sever prin facilitarea recunoașterii ischemiei cerebrale. Alte aplicații includ monitorizarea în timpul intervențiilor neurochirurgicale, endarterectomiei carotidiene și bypassului cardiopulmonar.

Tehnica pentru determinarea Sjv_{O_2} este analogă celei pentru măsurarea Sv_{O_2} la nivel sistemic (vezi mai sus). Un cateter cu fibre optice este plasat retrograd în bulbul jugular, iar Sjv_{O_2} este înregistrată într-un mod continuu. Valorile Sjv_{O_2} la subiecții normali sunt de 55-71%. La pacienții cu traumatism cranian, media pentru Sjv_{O_2} este considerabil mai mare, însă majoritatea clinicienilor sunt de acord că o desaturare susținută de 50-55% justifică evaluarea. Niveluri ale Sjv_{O_2} sub 50% indică ischemia cerebrală. Înregistrarea de artefacte nu este neobișnuită și de obicei este determinată de poziția necorespunzătoare a cateterului din cauza mișcării capului și gâtului.

MONITORIZAREA METABOLICĂ

Considerații generale

Necesitatea de a substitui artificial alimentarea în timpul restabilirii după o intervenție chirurgicală sau traumatism, transformă funcția simplă zilnică de ingerare a hranei într-un domeniu complicat ce implică matematică, ipoteze, tehnologie înaltă și un potențial de creare a unor efecte secundare periculoase.

Evaluarea consumului caloric. Necesitățile energetice depind de un număr de factori care includ aria suprafeței corporale, vârstă și sex. Consumul energetic bazal (CEB) poate fi calculat cu o precizie rezonabilă (± 5%) prin ecuația Harris-Benedict:

Bărbați: $66{,}47 + (13{,}75 \times G) + (5{,}00 \times \hat{I}) - (6{,}76 \times V) = \text{CEB kcal/zi}$;
Femei: $655{,}10 + (9{,}56 \times G) + (1{,}85 \times \hat{I}) - (4{,}86 \times V) = \text{CEB kcal/zi}$,

unde G = greutatea corporală, kg; $\hat{I}$ = înălțimea, cm; V = vârsta, ani.

Consumul energetic de repaus (CER) poate fi aproximat din CEB prin creșterea lui cu 10%, adăugând caloriile necesare pentru a compensa acțiunea dinamică specifică a hranei.

Stresul unei boli, modificarea statusului hormonal în funcție de stres, alterările în utilizarea substratului și febra pot fi predictori ai creșterii CER. Deoarece studii recente au observat creșteri cu 25% pentru pacienții cu traume multiple și cu 50% pentru pacienții arși, chiar o creștere de 60% peste CEB va conduce la un necesar de doar 40 kcal/kg/zi sau mai puțin de 3000 kcal la un pacient de 70 kg. Administrarea calorică excesivă are potențial dăunător. Carbohidrații administrați în exces față de necesități sunt transformați în grăsimi, determinând o creștere a producției de CO_2. În ficat poate apărea infiltrare grăsoasă care conduce la disfuncție hepatică.

În plus, mulți pacienți pot avea malnutriție proteică, chiar dacă sunt supraponderali din cauza obezității sau hiperhidratării. Într-un studiu pe pacienți în stare critică, Makk și colegii au constatat că 58% erau supraponderali. 42% aveau un tip de malnutriție asemănător kwashiorkor-ului și 11%

asemănător marasmei. Malnutriția proteică necesită administrarea unor niveluri crescute de proteine pentru a evita sau a restabili disfuncția organelor vitale și sinteza diminuată a proteinelor de fază acută, care determină nivelul pentru infecțiile nosocomiale și sindromul de insuficiență multiplă de organ.

Evaluarea consumului de oxigen. Dacă consumul caloric este considerat combustibilul, atunci celălalt aspect al monitorizării metabolice este flacăra. Metabolismul oxidativ sau consumul de oxigen reflectă activitatea metabolică. Cuthbertson a descris faza de flux și reflux a răspunsului metabolic la injurie. În acești termeni, faza de reflux, care durează 24-48 h, este o perioadă de „vitalitate circulatorie diminuată"– debit cardiac scăzut, eliberare de oxigen diminuată și ca rezultat un consum redus de oxigen. Recunoașterea asocierii dintre diminuarea eliberării de oxigen în faza de reflux și apariția tardivă a sepsisului și insuficienței multiple de organ, a focalizat atenția asupra îmbunătățirii eliberării de oxigen în încercarea de a anticipa această progresiune aparent inevitabilă. Astfel, monitorizarea și optimizarea eliberării de oxigen după cum s-a descris anterior, a oferit o semnificație suplimentară exprimată în minimalizarea efectelor metabolice dăunătoare secundare stresului și traumatismului.

Măsurători

Eliberarea de oxigen sau debitul cardiac înmulțite cu conținutul arterial în oxigen și consumul de oxigen (normal peste 150 mL/min/m^2) evaluează metabolismul oxidativ. Producția de CO_2 constituie o măsură secundară a metabolismului oxidativ. Raportul dintre CO_2 produs și consumul de oxigen este denumit *coeficient respirator* (CR). În cazul unei diete normale orale, sunt ingerate carbohidrați, proteine și grăsimi care dau un CR mediu de aproximativ 0,8. În caz de inaniție prelungită, organismul se adaptează la metabolismul grăsimilor, iar CR poate să scadă până la 0,6-0,7. Pe de altă parte, în timpul administrării excesive de carbohidrați, transformarea în grăsimi eliberează mai mult CO_2, iar CR crește peste 1,0. Astfel, monitorizarea consumului de oxigen și a producției de CO_2 și calcularea CR furnizează concluzii despre eficiența caloriilor totale precum și a amestecului de substraturi.

În ultimii câțiva ani, clinicienii, recunoscând numărul de parametri care afectează CER și consumul energetic total (CET), au încercat măsurători directe pentru a satisface necesitățile individuale ale pacienților la un anumit moment în cursul afecțiunii. Este evident că estimarea CER din ecuația Harris-Benedict, chiar modificată prin calcule pentru ajustarea la activitatea metabolică crescută, încă determină o măsurare incorectă a CET. Calorimetria directă măsoară cantitatea de căldură degajată de organism și o corelează cu energia utilizată. Pentru măsurarea căldurii produse, subiectul trebuie să fie așezat într-o cameră închisă și, desigur, acest lucru nu este posibil la un pacient bolnav. Calorimetria indirectă permite calcularea necesităților calorice din măsurătorile consumului de oxigen și a producerii de CO_2. Din metodele utilizate fac parte colectarea aerului expirat în sacul Douglas, utilizarea ecuației Fick și măsurătorile computerizate cu circuit deschis.

Colectarea în sacul Douglas. Probele de gaze inspiratorii și expiratorii amestecate sunt analizate pentru concentrațiile de oxigen și CO_2. Din nefericire, această tehnică predispune la multe erori. Pierderile de gaz, golirea incompletă, măsurarea incorectă a gazului total expirat și amestecul incomplet sau pierderile prin sigilarea incompletă a conexiunii sunt doar câteva din problemele întâlnite. În sfârșit, este o metodă incomodă care nu se pretează prin ea însăși la utilizarea clinică frecventă sau de rutină.

Metoda Fick inversată. Ecuația Fick clasică (vezi Tabelul 12-3) descrie consumul de oxigen în funcție de produsul debitului cardiac cu diferența arteriovenoasă în conținutul de oxigen. Determinările repetate ale debitului cardiac au o precizie în limite de ± 5%, dar nu sunt la fel de importante ca variabilitate în fiziologia pacientului, în care modificările pot depăși ± 10% într-un timp scurt. Puls-oximetria și oximetria venoasă mixtă arată că între aceste valori apar variații la fiecare minut. Smithies a arătat că acești factori conduc la o variație de 10% între măsurători și la valori totale mai mici comparativ cu tehnicile spirometrice garantate. Această ultimă diferență reflectă consumul de oxigen din plămâni, care este cuprins în metoda spirometrică, dar nu și în tehnica Fick inversată.

Calorimetria indirectă computerizată cu circuit deschis. Câteva calorimetre indirecte comerciale au fost evaluate de Makita și asociații. Monitorul metabolic Datex Deltatrac (Datex Instrumentarium, Helsinki, Finland), computerul metabolic Engström (Gambro Engström A.B., Broma, Sweden) și SensorMedics MMC Horizon (SensorMedics, Anaheim, CA) folosesc tehnici și formule ușor diferite. Media relativă de erori ale măsurătorilor pentru toate cele trei monitoare este totuși cuprinsă între 1,4-6% pentru consumul de oxigen, producerea de CO_2 și coeficientul respirator.

În utilizarea clinică de rutină, există, totuși, multe erori potențiale. Instrumentele își pierd ușor calibrarea. Concentrații înalte de oxigen inspirat ($FI_{O_2} > 0,6$) fac măsurătorile incorecte. Fluctuațiile în presiunea liniei gazoase a spitalului determină fluctuații de 1-2% în FI_{O_2} inspirat, suficiente pentru a micșora acuratețea consumului global de oxigen. Pierderile la nivelul articulațiilor și conexiunilor apar frecvent și trebuie eliminate înaintea și în timpul analizării. Cantitatea de CO_2 produs depinde de echilibrul relației dintre producția de CO_2 la nivel celular, transportul spre plămâni și eliminarea CO_2 pe cale pulmonară și măsurarea lui în gazele expirate. În acest fel, modificările ratei metabolice, ale debitului cardiac și ale ventilației elimină toate supoziția inerentă că producerea și eliminarea CO_2 măsurate de monitorul metabolic sunt egale. Variațiile minut cu minut pot fi minimalizate prin asigurarea că determinările sunt efectuate la cel puțin 15 min de două ori pe zi.

Utilitate clinică

În primul rând, monitorizarea poate fi utilizată pentru a evalua rezultatul final al interacțiunilor tuturor necunoscutelor (incluzând gradul de boală, activitatea și metabolismul) implicate în obținerea nivelurilor curente ale consumului de oxigen și producerii de CO_2. În al doilea rând, proporțiile fie prea mici, fie incorecte ale suportului nutrițional sunt inoportune. Dacă ne reamintim că sunt suficiente aproximativ 32-35 kcal/zi în majoritatea circumstanțelor clinice și că nu există rezultate care să arate că o deviație de ± 10% sau chiar 20% are un efect advers demonstrabil asupra oricărui parametru cunoscut, trebuie să ne asigurăm că ne aflăm în aceste limite ale valorilor măsurate. În al treilea rând, putem să identificăm pacienții cu hipometabolism semnificativ sau cu status hipermetabolic deoarece calculele clinice sunt adesea incorecte. În aceste circumstanțe, ajustarea suportului nutrițional pare să fie logică, deși nu s-a demon-

strat că aceste reglementări determină o diferență reală. În al patrulea rând, oferind o gamă largă a necesităților calorice și a utilizării substratului, monitorizarea metabolică, permițând o distribuție corespunzătoare a substraturilor, este mai avantajoasă decât administrarea mecanică sau după formule a cantităților. În al cincilea rând, măsurarea coeficientului respirator poate fi utilă la pacienții care au insuficiență respiratorie cu retenție de CO_2 în timp ce primesc cantități crescutre de carbohidrați. Identificarea unui coeficient respirator înalt din cauza administrării excesive de carbohidrați constituie un factor corectabil.

Deoarece calorimetrele indirecte disponibile în prezent în comerț pot măsura consumul de oxigen și producția de CO_2 și calculează și alți parametri ai activității metabolice celulare, acuratețea demonstrată a măsurării poate fi utilizată pentru a susține prescripția mai precisă a terapiei nutriționale. Întrebarea dacă acest grad de precizie obținută modifică rezultatul este pertinentă; în același timp, prescrierea incorectă, bazată pe calcule greșite, nu este un obiectiv de dorit. Costurile acestor metode nu sunt neînsemnate și, deoarece ele pot fi compensate prin economii în suportul nutrițional consumat, sunt necesare mai multe date care să reflecte îmbunătățirea rezultatelor înainte ca recomandarea sau utilizarea zilnică, chiar la pacienții în stare critică, să fie încurajată.

MONITORIZAREA TEMPERATURII

Temperatura, împreună cu frecvența cardiacă, presiunea sangvină și frecvența respiratorie, rămâne unul dintre cele patru puncte cardinale vitale tradiționale. De obicei, la pacienții bolnavi temperatura se ia rectal sau oral, atunci când nu se așteaptă creșteri semnificative.

Temperatura sângelui periferic măsurată la nivelul gurii, tegumentului sau axilei este frecvent inconstantă și poate fi influențată de factori ca respirația orală, temperatura alimentelor recent ingerate și/sau temperatura mediului înconjurător. De aceea, este recomandat ca la pacienții în stare critică să se ia temperatura centrală, mai profundă.

Temperaturile centrale, care sunt relativ rezistente la influențele externe, reflectă mai corect temperatura medie a organelor vitale ale organismului. Temperatura centrală poate fi măsurată prin plasarea unei sonde termistor fie în esofag, fie în rect. Sondele esofagiene sunt neconfortabile și invazive și sunt utilizate exclusiv la pacienți sub anestezie generală. Sondele rectale sunt utilizate frecvent în sala de operație și UTI, dar pot fi expulzate din rect și au un risc recunoscut de perforare a peretelui intestinului gros.

În comerț sunt disponibile trei dispozitive pentru măsurarea temperaturii centrale la patul pacientului din UTI: catetere ale arterei pulmonare cu termistor, catetere ale vezicii urinare cu termistor și sonde ale canalului auditiv cu infraroșii. Măsurarea temperaturii sângelui din artera pulmonară prin cateterul cu termistor este utilizată din ce în ce mai mult ca indicator constant al temperaturii centrale. Necesitatea unui cateter constituie un dezavantaj evident al acestei metode. Cateterele vezicii urinare au avantajul că dau atât o măsurare exactă a debitului urinar, cât și o determinare continuă a temperaturii urinare. Sondele cu infraroșii măsoară neinvaziv temperatura timulară din canalul auditiv; totuși, această determinare variază mai mult decât cea din vezica urinară. O variație moderată este probabil inerentă în termometria auditivă cu infraroșii, din cauza anatomiei deosebite a canalului auditiv și poziționării sondei.

Bibliografie

Monitorizarea hemodinamică

Beaussier M, Coriat P, et al: Determinants of systolic pressure variation in patients ventilated after vascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesthesiol* 9:547, 1995.

Bedford RF, Shah NK: Blood pressure monitoring: Invasive and noninvasive, in Blitt CD, Hines RL (eds): *Monitoring in Anesthesia and Critical Care Medicine,* a 3-a ed., New York, Churchill-Livingstone, 1995, p. 95.

Berlauk JF, Abrams JH, et al: Preoperative optimization of cardiovascular hemodynamics improves outcome in peripheral vascular surgery. *Ann Surg* 214:289, 1991.

Boldt J, Menges T, et al: Is continuous cardiac output measurement using thermodilution reliable in the critically ill patient? *Crit Care Med* 22:1913, 1994.

Boyd O, Grounds RM, et al: A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients. *JAMA* 270:2699, 1993.

Bridges EJ, Woods SL: Pulmonary artery pressure measurement: State of the art. *Heart Lung* 22:99, 1993.

Civetta JM: Invasive catheterization, in Shoemaker WC, Thompson WL (eds): *Critical Care: State of the Art.* Anaheim, CA, Society of Critical Care Medicine, 1980, p. 1.

Civetta JM, Hudson-Civetta J, Ball S: Decreasing catheter-related infection and hospital costs by continuous quality improvement. *Crit Care Med* 24:1660, 1996.

Civetta JM, Kirton O, et al: Mathematical coupling: Why correlations of right ventricular function are so good? *Crit Care Med* 23:A126, 1995.

Coriat P, Vrillon M, et al: A comparison of systolic blood pressure variations and echocardiographic estimates of end-diastolic left ventricular size in patients after aortic surgery. *Anesth Analg* 78:46, 1994.

Eidelman LA, Sprung CL: Direct measurements and derived calculations using the pulmonary artery catheter, in Sprung CL (ed): *The Pulmonary Artery Catheter: Methodology and Clinical Applications,* a 2-a ed., Closter, Critical Care Research TAssociates, 1993, p. 101.

Eyer S, Brummitt C, et al: Catheter-related sepsis: Prospective randomized study of three methods of long-term catheter maintenance. *Crit Care Med* 18:1073, 1990.

Fang HK, Krahmer RL, et al: Iced temperature injectate for thermodilution cardiac output determination causes minimal effects on cardiodynamics. *Crit Care Med* 24: 495, 1996.

Gardner RM: Invasive pressure monitoring, in Civetta JM, Taylor RW, Kirby RR (eds): *Critical Care,* a 3-a ed., Philadelphia, Lippincott, 1997, p. 839.

Gattinoni L, Brazzi L: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 333:1025, 1995.

Gerber MJ, Hines RL, Barash PG: Arterial waveforms and systemic vascular resistance: Is there a correlation? *Anesthesiology* 66:823, 1987.

Gravenstein N, Good ML, Banner TE: Assessment of cardiopulmonary function, in Civetta JM, Taylor RW, Kirby RR (eds): *Critical Care,* a 3-a ed., Philadelphia, Lippincott, 1997, p. 867.

Greenfeld JI, Sampath L, et al: Decreased bacterial adherence and biofilm formation on chlorhexidine and silver sulfadiazine-impregnated central venous catheters implanted in swine. *Crit Care Med* 23:894, 1995.

Haller M, Zollner C, et al: Evaluation of a new continuous thermodilution cardiac output monitor in critically ill patients:

A prospective criterion standard study. *Crit Care Med* 23:860, 1995.

Kearney TJ, Shabot M: Pulmonary artery rupture associated with the Swan-Ganz catheter. *Chest* 108:1349, 1995.

Kirton OC, Varon AJ, et al: Flow-directed, pulmonary artery catheter-induced pseudoaneurysm: Urgent diagnosis and endovascular obliteration. *Crit Care Med* 20:1178, 1992.

McGee W, Ackerman BL, et al: Accurate placement of central venous catheters: A prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med* 21:1118, 1993.

Meredith JW, Young JS, et al: Femoral catheters and deep venous thrombosis: A prospective evaluation with venous duplex sonography. *J Trauma* 35:187, 1993.

Mermel LA, Maki DG: Infectious complications of Swan-Ganz pulmonary artery catheters. *Ann J Respir Crit Care Med* 149:1020, 1994.

Mimoz O, Rauss A, et al: Pulmonary artery catheterization: A prospective analysis of outcome changes associated with catheter-prompted changes in therapy. *Crit Care Med* 22:573, 1994.

Norwood S, Ruby A, et al: Catheter-related infections and associated septicemia. *Chest* 99:968, 1991.

Norwood SH, Jenkins G: An evaluation of triple-lumen catheter infections using a guidewire technique. *J Trauma* 30:706, 1990.

Pesola HR, Pesola GR: Room-temperature thermodilution cardiac output: Central venous vs side port. *Chest* 103:339, 1993.

Pinsky M, Vincent J-L, De Smet J-M: Estimating left ventricular filling pressure during positive end-expiratory pressure in humans. *Am Rev Respir Dis* 143:25, 1991.

Pizov R, Cohen M, et al: Positive end-expiratory pressure-induced hemodynamic changes are reflected in the arterial waveform. *Crit Care Med* 24:1381, 1996.

Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): Executive summary of the ACC/AHA Task Force report: Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. *Anesth Analg* 82:854, 1996.

Robinson JF, Robinson WA, et al: Perforation of the great vessels during central venous line placement. *Arch Intern Med* 155:1225, 1995.

Schlant RC, Sonnenblick EH: Normal physiology of the cardiovascular system, in Schlant RC, Alexander RW (eds): *Hurst's The Heart*, a 8-a ed., New York, McGraw-Hill, 1994, p. 113.

Sharkey SW: Beyond the wedge: Clinical physiology and the Swan-Ganz catheter. *Am J Med* 83:111, 1987.

Shoemaker WC, Appel PL, et al: Prospective trial of supranormal values of as survivors therapeutic goals in high risk surgical patients. *Chest* 94:1176, 1988.

Sola JE, Bender JS: Use of the pulmonary artery catheter to reduce operative complications. *Surg Clin North Am* 73:253, 1993.

Sprung CL, Elser B, et al: Risk of right bundle-branch blockand complete heart block during pulmonary artery catheterization. *Crit Care Med* 17:1, 1989.

Steingrub JS, Celoria G, et al: Therapeutic impact of pulmonary artery catheterization in a medical/surgical ICU. *Chest* 99:1451, 1991.

Swan HJC: What role today for hemodynamic monitoring? *J Crit Illness* 8:1043, 1993.

Task Force on Guidelines for Pulmonary Artery Catheterization: Practice guidelines for pulmonary artery catheterization: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Pulmonary Artery Catheterization. *Anesthesiology* 78:380, 1993.

Thrush D, Downs JB, Smith RA: Continuous thermodilution cardiac output: Agreement with Fick and bolus thermodilution methods. *J Cardiothorac Vasc Anesthesiol* 9:399, 1995.

Tooher J, Huseby J, Butler J: The effect of Swan-Ganz catheter height on the wedge pressure-left atrial relationship in edema during positive-pressure ventilation. *Am Rev Respir Dis* 117:721, 1978.

Trottier S, Veremakis C, et al: Femoral deep vein thrombosis associated with central venous catheterization: Results from a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 23:52, 1995.

Tuman KJ, Carroll GC, Ivankovich AD: Pitfalls in interpretation of pulmonary artery catheter data. *J Cardiothorac Anesthesiol* 3:625, 1989.

Varon AJ: Arterial, central venous, and pulmonary artery catheters, in Civetta JM, Taylor RW, Kirby RR (eds): *Critical Care*, a 3-a ed., Philadelphia, Lippincott, 1997, p. 847.

West JB, Dollery CT, Naimark A: Distribution of blood flow in isolated lung: Relation to vascular and alveolar pressures. *J Appl Physiol* 19:713, 1964.

Wo CCJ, Shoemaker WC, et al: Unreliability of blood pressure and heart rate to evaluate cardiac output in emergency resuscitation and critical illness. *Crit Care Med* 21:218, 1993.

Yelderman ML, Ramsay MA, et al: Continuous thermodilution cardiac output measurement in intensive care unit patients. *J Cardiothorac Vasc Anesthesiol* 6:270, 1992.

Yu M, Takiguchi S, et al: Evaluation of the clinical usefulness of thermodilution volumetric catheters. *Crit Care Med* 23:681, 1995.

Monitorizarea respirației

Armaganidis A, Dhainaut JF, et al: Accuracy assessment for three fiberoptic pulmonary artery catheters for Sv_{O_2} monitoring. *Intensive Care Med* 20:484, 1994.

Astiz ME, Rackow EC, Kaufman B: Relationship of oxygen delivery and mixed venous oxygenation to lactic acidosis in patients with sepsis and acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 16:655, 1988.

Banner MJ, Blanch PB, Kirby RR: Imposed work of breathing and methods of triggering a demand-flow continuous positive airway pressure system. *Crit Care Med* 21:183, 1993.

Banner MJ, Jaeger MJ, Kirby RR: Componentas of the work of breathing and implication for monitoring ventilator-dependent patients. *Crit Care Med* 22:515, 1994.

Barker SJ, Tremper KK, Hyatt J: Effects of methemoglobinemia on pulse oximetry and mixed venous oximetry. *Anesthesiology* 70:112, 1989.

Bone RC, Gravenstein N, Kirby RR: Monitoring respiratory and hemodynamic function in the patient with respiratory failure, in Kirby RR, Banner MI, Downs JB (eds): *Clinical Applications of Ventilatory Support.* New York, Churchill-Livingstone, 1990, p. 301.

Cane RD, Shapiro BA, et al: Unreliability of oxygen tension-based indices in reflecting intrapulmonary shunting in critically ill patients. *Crit Care Med* 16:1243, 1988.

Cantineau JP, Lambert Y, et al: End-tidal carbon dioxide during cardiopulmonary resuscitation in humans presenting mostly with asystole: A predictor of outcome. *Crit Care Med* 24:791, 1996.

Civetta JM, Nelson LD: Venous saturation monitoring and usage, in Civetta JM, Taylor RW, Kirby RR (eds): *Critical Care*, 3d ed. Philadelphia, Lippincott, 1997, p. 909.

Dehaven CB, Kirton OC, et al: Breathing measurement reduces false-negative classification of tachypneic preextubation trial failures. *Crit Care Med* 24:976, 1996.

Fiastro JF, Habib MP, et al: Comparison of standard weaning parameters and mechanical work of breathing in mechanically ventilated patients. *Chest* 94:232, 1988.

Gravenstein JS, Paulus DA, Hayes TJ: *Capnography in Clinical Practice.* Boston, Butterworths, 1989.

Haney M, Tait AR, Tremper KK: Effect of carboxyhemoglobin on the accuracy of mixed venous oximetry monitors in dogs. *Crit Care Med* 22:1181, 1994.

Kirton OC, De Haven CB, Hudson-Civetta, J: Reengineering ventilatory support to decrease days and improve resource utilization. *Ann Surg* 244:396, 1996.

Lee S, Tremper KK, Barker SJ: Effects of anemia on pulse oximetry and continuous mixed venous hemoglobin saturation monitoring in dogs. *Anesthesiology* 75:118, 1991.

Marini JJ: Lung mechanics determination at the bedside: Instrumentation and clinical application. *Respir Care* 35:669, 1990.

Nelson LD: Mixed venous oximetry, in Snyder JV, Pinsky MR (eds): *Oxygen Transport in the Critically Ill,* Chicago, Year Book Medical Publishers, 1987, p 235.

Reich DL, Timcenko A, et al: Predictors of pulse oximetry data failure. *Anesthesiology* 84:859, 1996.

Sanders AB, Kern KB, et al: End-tidal carbon dioxide monitoring during cardiopulmonary resuscitation: A prognostic indicator for survival. *JAMA* 262:1347, 1989.

Shapiro BA: Clinical and economic performance criteria for intraarterial and extraarterial blood gas monitors, with comparison with in vitro testing. *Am J Clin Pathol* 104: S100, 1995.

Shapiro BA, Mahutte CK, et al: Clinical performance of a blood gas monitor: A prospective, multicenter trial. *Crit Care Med* 21:487, 1993.

Shibutani K, Muraoka M, et al: Do changes in end-tidal P_{CO2} quantitatively reflect changes in cardiac output? *Anesth Analg* 79:829, 1994.

Slutsky AS: Mechanical ventilation: ACCP consensus conference. *Chest* 104:1833, 1993.

Stock MC: Capnography for adults. *Crit Care Clin* 11:219, 1995.

Tobin MJ: Respiratory monitoring. *JAMA* 264:244, 1990.

Varon AJ, Anderson HB, Civetta JM: Desaturation noted by pulmonary artery catheter oximeter after methylene blue injection. *Anesthesiology* 71:791, 1989.

Varon AJ, Morrina J, Civetta JM: Clinical utility of a colorimetric end-tidal CO_2 detector in cardiopulmonary resuscitation and emergency intubation. *J Clin Monit* 7:289, 1991.

Wahr JA, Tremper KK: Noninvasive oxygen monitoring techniques. *Crit Care Clin* 11:199, 1995.

West JB: *Pulmonary Physiology,* a 5-a ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1995.

Yang KL, Tobin MJ: A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 324:1445, 1991.

Tonometria gastrică

Chang MC, Cheatham ML, et al: Gastric tonometry supplements information provided by systemic indicators of oxygen transport. *J Trauma* 37:488, 1994.

Dantzker D: The gastrointestinal tract: The canary of the body? *JAMA* 270:1247, 1993.

Fiddian-Green RG: Association between intramucosal acidosis in the gut and organ failure. *Crit Care Med* 21:S103, 1993.

Frenette L, Doblar DD, et al: The value of gastric intramucosal pH as an indicator of early allograft viability in liver transplant. *Transplantation* 58:292, 1994.

Grace RA: Ischemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 81:637, 1994.

Gutierrez G, Brown SD: Gastric tonometry : A new monitoring modality in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 10:33, 1995.

Gutierrez G, Palizas F, et al: Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet* 339:195, 1992.

Ivatury RR, Simon RJ, et al: Gastric mucosal pH and oxygen delivery and consumption indices in the assessment of adequacy of resuscitation after trauma: A prospective, randomized study. *J Trauma* 39:128, 1995.

Kirton OC, Civetta JM: Splanchnic flow and resuscitation, in Civetta JM, Taylor RW, Kirby RR (eds): *Critical Care,* 3d ed. Philadelphia, Lippincott, 1997, p. 443.

Kirton OC, Winsdor J, et al: Failure of splanchnic resuscitation in the acutely injured trauma patient correlates with multiple organ system failure and death in the intensive care unit. *Chest* 108:104S, 1995.

Marik PE: Gastric intramucosal pH: A better predictor of multiorgan dysfunction syndrome and death than oxygen-derived variables in patients with sepsis. *Chest* 104:225, 1993.

Maynard N, Bihari D, et al: Assessment of splanchnic oxygenation by gastric tonometry in patients with acute circulatory failure. *JAMA* 270:1203, 1993.

Moore EE, Moore FA, et al: The post ischemic gut serves as a priming bed for circulating neutrophils that provoke multiple organ failure. *J Trauma* 37:881, 1994.

Steltzer H, Hiesmayr M, et al: The relationship between oxygen delivery and uptake in the critically ill: Is there a critical or optimal value? *Anaesthesia* 49:229, 1994.

Stephenson RB: The splanchnic circulation, in Patton HD, Fuchs AF, et al (eds): *Textbook of Physiology,* a 21-a ed., Philadelphia, WB Saunders, 1989, p 911.

Monitorizarea renală

Kellen M, Aronson S, et al: Predictive and diagnostic tests of renal failure: A review. *Anesth Analg* 78:134, 1994.

Robert S, Zarowitz BJ, et al: Predictability of creatinine clearance estimates in critically ill patients. *Crit Care Med* 21:1487, 1993.

Sladen RN: Accurate estimation of glomerular filtration in the intensive care unit: Another holy grail? *Crit Care Med* 21:1424, 1993.

Tonnesen AS: Monitoring renal function, in Blitt CD, Hines RL (eds): *Monitoring in Anesthesia and Critical Care Medicine,* a 3-a ed., New York, Churchill-Livingstone, 1995, p. 557.

Zarich S, Fang LST, Diamond JR: Fractional excretion of sodium: Exceptions to its diagnostic value. *Arch Intern Med* 145:108, 1985.

Monitorizarea neurologică

Cruz J, Raps EC, et al: Cerebral oxygenation monitoring. *Crit Care Med* 21:1242, 1993.

Doyle DJ, Mark PWS: Analysis of intracranial pressure. *J Clin Monit* 8:81, 1992.

Ghajar J: Intracranial pressure monitoring techniques. *New Horizons* 3:395, 1995.

Judson JA, Cant BR, Shaw NA: Early prediction of outcome from cerebral trauma by somatosensory evoked potentials. *Crit Care Med* 18:363, 1990.

Lam AM, Manninen PH, et al: Monitoring electrophysiologic function during carotid endarterectomy: A comparison of somatosensory evoked potentials and conventional electroencephalogram. *Anesthesiology* 75:15, 1991.

Lang EW, Chestnut RM: Intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in severe head injury. *New Horizons* 3:400, 1995.

Matta BF, Lam AM, et al: A critique of the intraoperative use of jugular venous bulb catheters during neurosurgical procedures. *Anesth Analg* 79:745, 1994.

Narayan RK, Kishore DRS, et al: Intracranial pressure: To monitor or not to monitor? *J Neurosurg* 56:650, 1982.

Newell DW: Transcranial Doppler measurements. *New Horizons* 3:423, 1995.

Nuwer MR: Electroencephalograms and evoked potentials. *Neurosurg Clin North Am* 5:647, 1994.

Robertson CS, Cormio M: Cerebral metabolic management. *New Horizons* 3:410, 1995.

Sloan TB: Electrophysiologic monitoring in head injury. *New Horizons* 3:431, 1995.

Villanueva P: Intensive care unit monitoring, in Andrews BT (ed): *Neurosurgical Intensive Care.* New York, McGraw-Hill, 1993, p 43.

Wald SL: Advances in the early management of patients with head injury. *Surg Clin North Am* 75:225, 1995.

Monitorizarea metabolică

Cuthbertson DP: Post-shock metabolic response. *Lancet* 1:433,1942.

Harris JA, Benedict FG: A biometric study of basal metabolism in man. Carnegie Institute of Washington, publication no. 279, 1919.

Hwang TL, Huang SL, Chen MF: The use of indirect calorimetry in critically ill patients: The relationship of measurement energy expenditure to injured severity score, septic severity score and APACHE II score. *J Trauma* 34:247, 1993.

Kemper M, Weissman C, Hyman AI: Caloric requirements and supply in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 20:344, 1992.

Makita K, Nunn JF, Royston B: Evaluation of metabolic measuring instruments for use in critically ill patients. *Crit Care Med* 18:638, 1990.

Makk LJK, McClave SA, et al: Clinical application of the metabolic cart to the delivery of total parenteral nutrition. *Crit Care Med* 18:1320, 1990.

Myburgh JA, Webb RK, Worthley LIG: Ventilation/perfusion indices do not correlate with the difference between oxygen consumption measured by the Fick principle and metabolic monitoring system in critically ill patients. *Crit Care Med* 20:479, 1992.

Smithies MN, Royston B, et al: Comparison of oxygen consumption measurements: Indirect calorimetry versus the reversed Fick method. *Crit Care Med* 19:1401, 1991.

Weissman C, Kemper M: Metabolic measurements in the critically ill. *Crit Care Clin* 11:169, 1995.

Weyalnd W, Schuhman M, Rathgeber J: Oxygen cost of breathing for assisted spontaneous breathing modes: Investigation into three states of pulmonary function. *Intensive Care Med* 21:211, 1995.

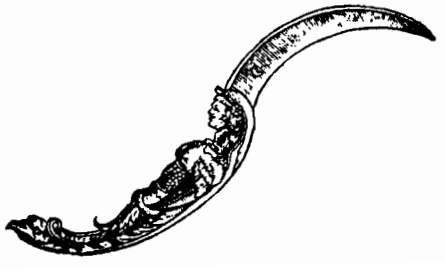
Monitorizarea temperaturii

Erickson RS, Kirklin SK: Comparison of ear-based, bladder, oral, and axillary methods for core temperature measurement. *Crit Care Med* 21:1528, 1993.

Nierman DM: Core temperature measurement in the intensive care unit. *Crit Care Med* 19: 818, 1991.

Partea a II-a

Consideraţii specifice



CAPITOLUL 13

Pielea şi ţesutul subcutanat

David M. Young şi Stephen J. Mathes

Introducere
Anatomie şi fiziologie
Traumatisme
- Plăgi penetrante
- Ulceraţii de presiune (ulceraţii de decubit)
- Cicatricile hipertrofice şi cheloizii

Infecţii
- Infecţii bacteriene
  - Foliculite, furunculi şi carbunculi
  - Hidrosadenita supurativă
  - Boala pilonidală
  - Necroliza epidermoidă toxică şi stafilococia buloasă
  - Actinomicoze
  - Limfogranulomatoza venerică
- Infecţii virale

Tumori benigne
- Chisturi (epidermal, dermoid, trichilemmal)
- Keratoze (seboreică, solară)
- Nevi (congenital, dobândit)
- Tumori vasculare
  - Hemangioame (capilare, cavernoase)
  - Malformaţii vasculare (hemangiom capilar, malformaţii arteriovenoase, tumori ale glomusului)
- Tumori ale ţesutului moale (acrocordoane, dermatofibroame, lipoame)
- Tumori neurale (neurofibrom, neuriloame, tumori celulare granulare)

Tumori maligne
- Epidemiologie
- Carcinomul bazocelular
- Carcinomul spinocelular
- Melanoame maligne
  - Patogenie
  - Tipuri
  - Factori de prognostic
  - Tratament
- Factori patologici asociaţi cu tumorile maligne ale pielii
- Alte tumori maligne
- Carcinomul celular Merkel (carcinom primar neuroendocrin al pielii)
- Boala Paget – localizări extramamare
- Carcinoame ale anexelor pielii
- Angiosarcoame
- Sarcomul Kaposi
- Dermatofibrosarcomul protuberenţial
- Fibrosarcomul
- Liposarcomul

Orientări viitoare în chirurgia pielii

INTRODUCERE

Pielea este cel mai întins şi unul dintre cele mai complexe organe ale organismului. Deşi există o aparentă uniformitate, în realitate sunt mari variaţii de la o regiune la alta a organismului şi o organizare şi interacţiuni complexe între diferite celule şi matrice ale pielii. Deşi funcţiile pielii sunt simple, de barieră, protectoare a organismului şi interfaţă cu mediul înconjurător, structura şi mecanismele fiziologice ale acesteia sunt complexe.

Pielea este o suprafaţă extraordinară de schimb a organismului cu mediul înconjurător. Asigură protecţia organismului faţă de o serie de agenţi, cum sunt noxele chimice (prin capacitatea de impermeabilitate a epidermului), radiaţii solare (prin diferite tipuri de pigmenţi), agenţi infecţioşi (printr-o imunoprotecţie eficientă), şi agenţi fizici traumatici (prin durabilitatea dermului). Pielea este principalul organ responsabil pentru termoreglare, având o capacitate extraordinară de conservare şi distribuţie a căldurii în organism. Plecând de la toate aceste funcţii, ne dăm seama că pielea are o structură nervoasă înalt diferenţiată (specializată).

Aceste funcţii sunt cel mai bine realizate de diferite componente ale pielii, de unde rezultă variaţiile de dezvoltare regională ale acesteia. Palmele şi tălpile sunt în mod special regiuni cu piele groasă, având rol de susţinere. Pielea degetelor are cea mai mare densitate de receptori nervoşi ce permit realizarea unor funcţii tactile importante. Pliurile cutanate descrise de Langer, sunt orientate perpendicular pe axul lung al muşchilor care au un mare grad de contracţie – relaxare fără deformări.

Uşurinţa observării şi obţinerii diferitelor tipuri de piele pentru examinare şi experienţe, a făcut pielea unul dintre cele mai studiate ţesuturi ale organismului uman. De aceea pielea

nu este doar un organ de studiu al dermatologiei, ci și în domeniul imunologiei, transplantului și traumatologiei. Deși acest capitol are la bază tratamentul chirugical al bolilor de piele, este important pentru studenți să se familiarizeze cu noțiunile de bază ale fiziologiei și structurii anatomice a pielii, deoarece o serie de cercetări viitoare și descoperiri în domeniu se vor baza pe aceste noțiuni.

ANATOMIE ȘI FIZIOLOGIE

Pielea a fost împărțită în 3 straturi: epiderm, membrana bazală și dermul (Fig. 13-1). Epidermul este format dintr-o serie de celule, cu o cantitate redusă de substanță fundamentală (matrice). Fiecare tip de celulă servește ca barieră funcțională specifică. Celulele cheratinizate servesc ca barieră mecanică, melanocitele ca barieră în calea radiațiilor solare și celulele Langerhans ca barieră imunologică. Dermul conține substanță fundamentală în cantitate crescută, realizând suport pentru structurile nervoase, vasculare și anexiale ale pielii.

Dermul conferă pielii rezistență la acțiunea diferiților agenți deformanți, restabilind starea fiziologică, adică îi conferă durabilitate. Membrana bazală este o structură specială ce realizează ancorarea epidermului la derm.

Cel mai frecvent tip de celule epidermice sunt celulele cheratinizate. Celulele bazale, cele mai profunde și active mitotic, sunt dispuse într-un strat unic fiind cele mai slab diferențiate cheratinocite. O serie de celule de la acest nivel părăsesc stratul bazal și urcă în straturile superficiale. În stratul spinos ele își pierd capacitatea de diviziune și încep să acumuleze granule de keratină în stratul granular al pielii. În final, în stratul cornos al pielii, celulele cheratinizate mature, dintre care dispar o serie de conexiuni intercelulare, mor și sunt îndepărtate (se descuamează). Folosind diferite metode radioactive și fluorescente, experimentele au arătat că durata tranzitului cheratinocitelor la nivelul epidermului este de 40-56 de zile. Controlul multiplicării cheratinocitelor și secvențele maturării ulterioare aparțin ariei studiului activ și pot clarifica complexul mecanism al diferențierii celulare.

Melanocitele migrează în epiderm de la nivelul precursorilor celulari din creasta neurală. Ele se întind printre celulele bazale și prezintă o serie de prelungiri dendritice dispuse de jur împrejurul celulelor cheratinizate. Proporția lor este de o celulă melanică la 35 de celule cheratinice. Melanocitele produc un pigment, melanina, din tirozină și cisteină. Pigmentul este depozitat în melanozomi (vacuole de melanină) și transportat la vârfurile prelungirilor dendritice. Vârfurile sunt tăiate și apoi fagocitate de celulele cheratinice, apoi pigmentul este transferat la nivelul lor. Odată ajuns în celulele cheratinice, granulele de pigment se fixează la nivelul nucleului, pe situsurile specifice superficiale în formă de umbrelă. Densitatea melanocitelor este constantă indiferent de rasă. Rata sintezei de melanină, transferul în celulele cheratinice și degradarea melanozomilor (vacuolelor cu melanină), determină gradul de pigmentație tegumentară. Aceste activități sunt influențate de factori genetici activați, radiații ultraviolete și hormoni de tipul: estrogeni, hormon adrenocorticotrop și hormonul melanocito–stimulator.

Celulele Langerhans migrează din măduva osoasă și la nivelul pielii au rol de macrofage. Ele reprezintă constituenți de bază ai clasei a II-a a sistemului major de histocompatibilitate și au proprietăți antigenice. Aceste celule joacă un rol important de protecție imunologică împotriva infecțiilor virale și neoplaziilor cutanate și de asemenea, pot determina rejecția alogrefelor cutanate.

Dermul este alcătuit dintr-o serie de structuri proteice. Colagenul reprezintă 70% din greutatea dermului și este responsabil pentru remarcabila forță de rezistență la întindere. Tropocolagenul constă în trei lanțuri polipeptidice (formate din hidroxiprolină, hidroxilizină și glicină) dispuse în helix. Aceste molecule lungi sunt apoi legate una de alta prin fibre de colagen. Din cele șapte tipuri structurale distincte

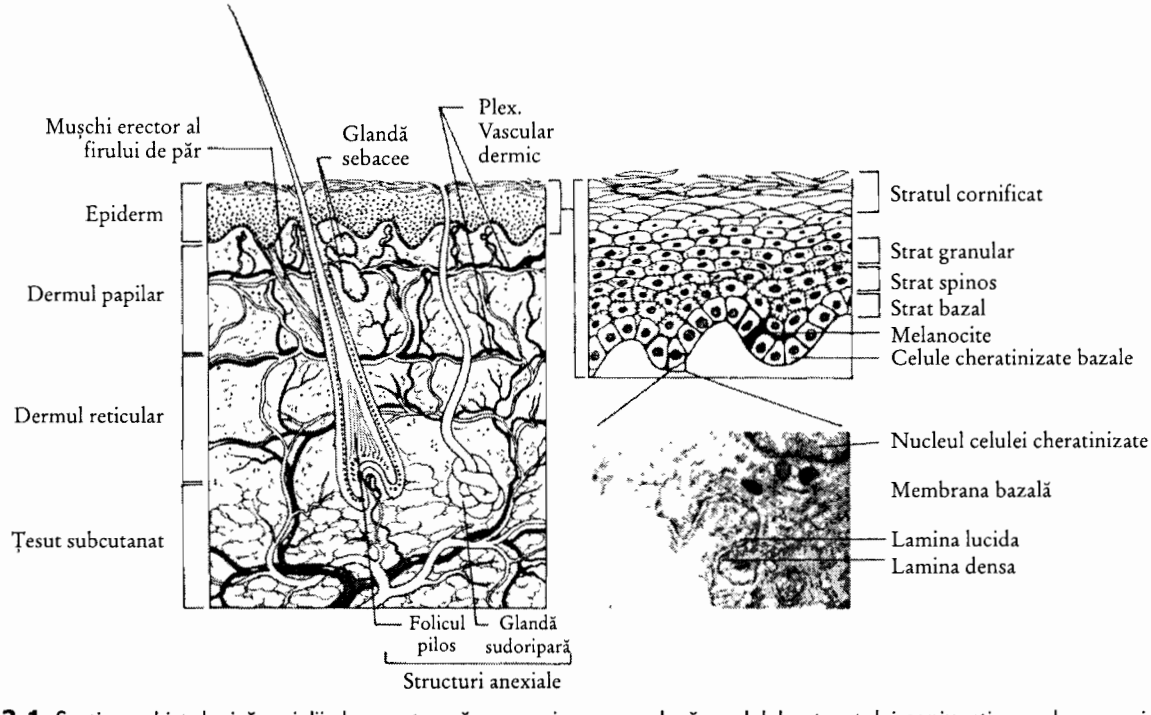


Fig. 13-1. Secțiunea histologică a pielii, demonstrează o organizare complexă a celulelor, țesutului conjunctiv, vaselor sanguine și structurilor anexe (desenul din partea stângă). Desenul din dreapta sus reprezintă procesul de maturare al celulelor cheratinice în epiderm. Micrografia electronică (imaginea dreapta jos) arată detalii ale membranei bazale aflată la interfața epiderm-derm.

de colagen, pielea conține în cea mai mare parte tipul I. Dermul fetal conține cel mai frecvent tipul III de colagen (fibre de reticulină), dar acesta persistă în viața postnatală doar la nivelul membranei bazale și a regiunilor perivasculare. Fibrele elastice sunt cele mai înalte ramificații proteice capabile de a se întinde reversibil la lungimi de două ori mai mari decât lungimea lor de repaus. Aceasta permite pielii să revină la forma inițială după întindere. Substanța de bază este un material amorf care ocupă spațiile libere. Este constituită dintr-o varietate de complexe polizaharide – polipeptide (glicozaminoglicani). Forma nesulfatată este acidul hialuronic, iar formele sulfatate sunt heparin – sulfatul, dermatan – sulfat și condroitin–6–sulfat. Glicozaminoglicanii, care își pot mări de 1000 ori volumul în apă, reprezintă componentul de bază al dermului.

Fibroblaștii străbat de la un capăt la celălalt dermul și sunt responsabili pentru producerea și menținerea matricei proteice. Recent au fost izolate o serie de proteine care controlează proliferarea și migrarea fibroblaștilor. Studiul activității fibroblaștilor prin interacțiunile factorilor de creștere este crucial pentru înțelegerea proceselor de organogeneză și vindecare a plăgilor.

Zona membranei bazale a joncțiunii dermo-epidermoide este o structură proteică cu o înaltă organizare care ancorează epidermul la derm. Disrupția mecanică sau un defect genetic în sinteza structurilor (epidermoliza buloasă) duce la separarea epidermului de derm.

În derm sunt situate restul structurilor pielii. O rețea complexă de vase sanguine reglează temperatura corpului. Două plexuri orizontale, unul aflat la joncțiunea derm-țesut subcutanat și altul la nivelul dermului papilar, sunt conectate printr-o serie de canale vasculare verticale. Glomusurile organismului sunt șunturi arteriovenoase sinuoase care permit creșterea fluxului sanguin cutanat în momentul în care se deschid. Această cantitate de sânge în exces folosită pentru nevoi nutriționale, permite pielii să împrăștie o cantitate considerabilă de căldură la nivelul organismului atunci când nevoile acestuia o cer.

Termoreglarea este realizată prin fibre autonome aflate în conexiuni sinaptice cu glandele sudoripare, mușchii erectori ai firului de păr, și punctele de control vasculare. Inervația senzitivă urmează o distribuție dermatomerică de la nivelul segmentelor medulare. Aceste fibre conectează receptorii corpusculari (Pacini, Meissner și Ruffini) care răspund la presiune, vibrații și atingere la terminațiile nervoase libere nespecializate terminale asociate celulelor Merkel ale epidermului bazal sau foliculilor piloși. Acești nervi sunt stimulați de temperatură, durere, stimuli tactili și iritativi.

Pielea are trei tipuri principale de structuri anexiale. Glandele sudoripare, care determină sudorația, sunt localizate peste tot în organism dar sunt concentrate la nivelul dermului palmelor, plantelor, axilei și frunții. Foliculii piloși constau într-un centru germinal activ din punct de vedere mitotic care produce un cilindru înconjurat de celule epiteliale cornificate. Controlul ciclului de creștere al părului este puțin înțeles. Glandele sebacee produc o substanță uleioasă care acoperă pielea. Împreună aceste două structuri formează un aparat pilosebaceu. Glandele apocrine se găsesc în principal în axilă, și regiunea anogenitală. La mamiferele inferioare, aceste glande produc feromonii.

TRAUMATISMELE PIELII

Leziuni penetrante

Întreruperea continuității tegumentare permite pătrunderea în organism a diferiților germeni care pot genera infecții. Leziunile înțepate (plăgile înțepate), plăgi împușcate, „road rash" (leziune determinată de târârea pe pavajul străzii) și leziunile prin dezmănușare pot fi tratate prin curățire ușoară, debridare a tuturor bridelor și țesuturilor necrotice, și aplicarea unui pansament curat. Plăgile murdare sau infectate ar trebui lăsate deschise să se vindece prin sutură secundară sau sutură primară întârziată. Plăgile curate pot fi suturate per primam. Plăgile tip „road rash" se tratează ca arsurile intermediare, și leziunile prin dezmănușare ca arsurile profunde. Pielea dezmănușată poate fi repusă deasupra rănii ca grefă de piele și fixată pentru refacerea locală. Dacă pielea se necrozează ea se îndepărtează și plaga este acoperită cu grefă de piele liberă despicată.

Ulceraţii de presiune (ulceraţii de decubit)

Ulcerațiile de presiune, așa cum o spune și numele, sunt cauzate de presiuni excesive neușurate. În studiile efectuate pe animale, aplicarea unei presiuni de 60 mmHg la nivel tegumentar timp de 1 oră produce leziuni histologice identificabile de tipul: tromboze venoase, degenerescență musculară și necroză tisulară. În medie, organismul uman exercită o presiune de 60-70 mmHg la nivelul sacrului, occiputului și călcâiului în clinostatism și asupra ischionului când stă pe scaun. Persoanele sănătoase în timpul somnului își modifică oricum poziția și automat și distribuția greutății corporale. Stând într-o anumită poziție, apar dureri în ariile cu presiune crescută ceea ce stimulează mișcarea. Bolnavii care nu simt durerea sau nu se pot mișca (paraplegicii sau indivizii ținuți la pat) dezvoltă presiuni tisuale crescute prelungite și eventual și necroze. Țesutul muscular este mai sensibil la ischemie decât țesutul cutanat de acoperire. Iată de ce aria de necroză este întotdeauna mai întinsă și mai profundă decât pare la prima inspecție (Fig. 13-2).

Tratamentul leziunilor determinate de creșterea presiunilor locale necesită o diminuare a presiunii cu perne speciale, paturi și suport nutrițional corespunzător realizării vindecării. Țesutul necrotic trebuie îndepărtat, chiar dacă el pare sănătos în unele regiuni. Ulcerațiile superficiale pot fi închise per secundam, iar cele profunde cu interesarea oaselor subiacente cer debridare chirurgicală și acoperire cu țesut conjunctiv și piele. Prevenirea viitoarelor leziuni la nivelul acestor regiuni, s-ar putea face prin acoperirea lor cu fragmente cutaneomusculare și cutaneofasciale. Prevenția ulcerațiilor este cel mai bine realizată prin închiderea cu atenție a ariilor susceptibile și schimbarea frecventă a poziției pacienților paralizați. Saltelele umplute cu aer sau cu gel redistribuie presiunea, scăzând incidența ulcerațiilor de decubit și sunt rentabile în cadrul îngrijirii pacienților cu risc crescut. Adăugarea factorilor de creștere la nivelul acestor plăgi s-a observat că favorizează vindecarea și oferă speranțe de viitor în terapia acestor leziuni.

Cheloizii şi cicatricile hipertrofice

Toate plăgile se vindecă prin formare de cicatrici. Cicatricile hipertrofice sunt proeminente, roșii și nodulare, dar rămân în limitele inciziei sau plăgii inițiale. Cicatricile cheloide sunt mai puțin voluminoase, nodozitățile și limitele

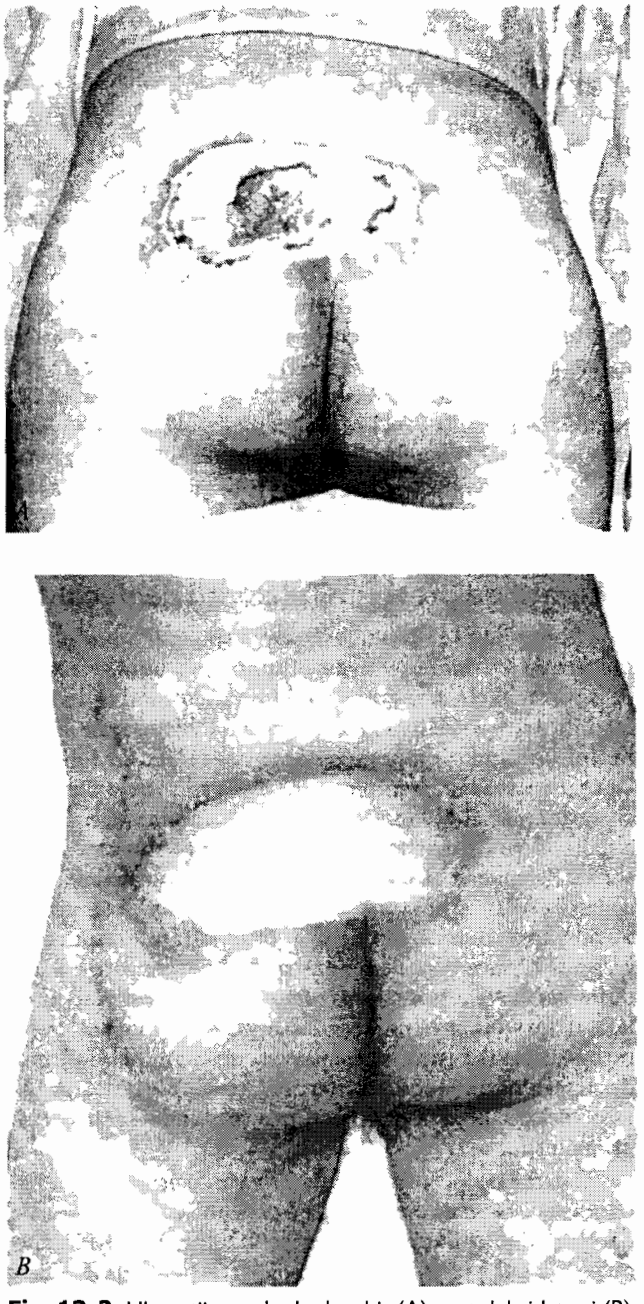


Fig. 13-2. Ulcerații sacrale de decubit (A) sunt debridate și (B) acoperite cu lambouri cutanate.

lor se extind dincolo de limitele plăgii (Fig. 13-3). Deși există diferențe histologice și biochimice nete între cicatricile cheloide și hipertrofice, diferențele clinice sunt mai reduse. Indivizii cu pielea neagră dezvoltă se pare mult mai frecvent cicatrici cheloide și hipertrofice, prin intervenția unei componente genetice. Localizarea plăgii, ca de exemplu cele din vecinătatea unei articulații sau a sternului, este un factor important în dezvoltarea ulterioară a acestor leziuni. Fibroblaștii izolați de la pacienți cu sinteze cheloide au crescut nivelurile proteinelor matricei extracelulare și a factorilor de creștere, în medii de cultură.

Tratamentul medical include injectarea intradermică a corticosteroizilor (triamcinolon acetonid) care reduc pruritul și extinderea cicatricei. Presiunea mecanică poate diminua extinderea cicatricei. Excizia cicatricilor cheloide și hipertrofice reprezintă cel mai bun tratament. Aceste leziuni au tendință la recidivă în lipsa injecțiilor cu steroizi sau a terapiei

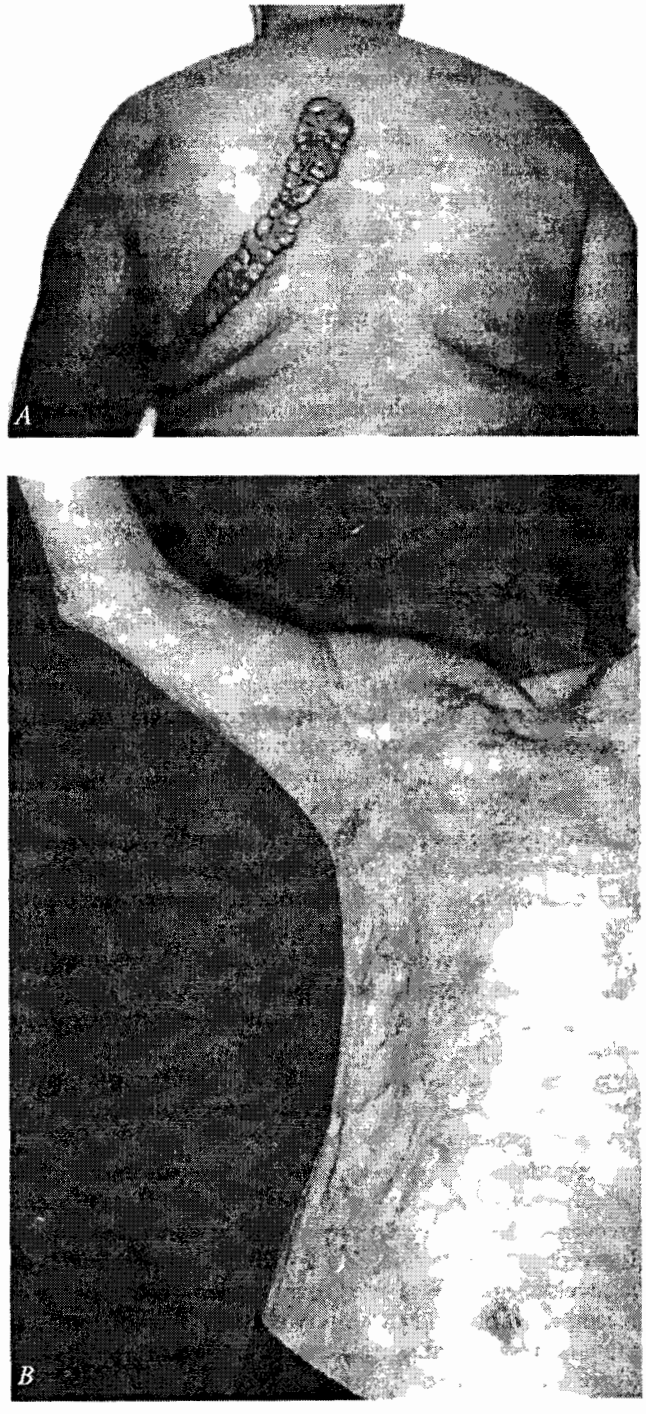


Fig. 13-3. A. Cheloid. B. Cicatrice hipertrofică după o arsură.

prin presiune cu foiță de gel siliconat, imediat după intervenția chirurgicală. Laserterapia și radioterapia acestor leziuni s-au demonstrat a fi eficace. Printr-o înțelegere mai bună a patogeniei acestor stări anormale de vindecare a plăgilor, se va dezvolta o terapie mai eficientă cu factori locali de creștere sau cu blocanți ai acestora.

INFECȚII

Infecții bacteriene

Foliculite, furunculi și carbunculi

Foliculitele sunt infecții și inflamații ale foliculului pilos. Microorganismul cauzator este de obicei stafilococul și ocazional germenii Gram negativ. Furunculul debutează ca

o foliculită, dar progresează formând un nodul care poate deveni fluctuent. Abcesul poate fistuliza și de obicei se vindecă. Infecțiile profunde care rezultă prin diseminări multiple la nivelul sinusurilor cutanate se numesc carbunculi.

Foliculita necesită timp și igienă corespunzătoare pentru vindecare. Apa caldă grăbește lichefierea furunculului, accelerează drenajul și grăbește vindecarea. Ocazional, antibioticele sunt folosite pentru tratamentul fenomenelor celulitice de vecinătate. Carbunculii sunt mult mai dificil de tratat și necesită incizie și drenaj sau chiar excizia țesutului infectat și a sinusurilor cutanate.

Hidrosadenita supurativă

Infecție bacteriană a glandelor sudoripare obstruate, intersectează cel mai frecvent axila, regiunea inghinală și perianală. Abscesul se formează prin drenare a colecției în țesutul subiacent și formarea unei căi de drenaj. Infecțiile repetate crează o arie extinsă de țesut inflamat și cicatricial care este urât mirositor și dureros (Fig. 13-4). Tratamentul infecțiilor acute include aplicarea de comprese calde, antibiotice și drenaj. Igiena locală și întreruperea utilizării deodorantelor poate preveni recidivele. Hidrosadenita cronică necesită exciza întregii arii infectate și aplicarea unei grefe de piele.

Fig. 13-4. Hidrosadenită supurativă acută axilară.

Boala pilonidală

Chisturile pilonidale infectate ale regiunii sacrococcigiene apar în principal la adulții tineri și sunt de patru ori mai frecvente la bărbați. Patogenia bolii este mult discutată, dar activitățile care determină sudorație excesivă și fricțiunile fesiere, ca și în cazul conducătorilor auto în al doilea război mondial (boala conducătorilor auto) care au făcut această boală, se asociază cu o incidență crescută a bolii pilonidale. Infecția începe, probabil, la nivelul sistemului pilosebaceu din șanțul interfesier. Traumatismele recurente cauzează obstrucția foliculului favorizând infecția. Foliculitele localizate se întind în țesuturile moi din jur și produc abcese. Acestea, eventual, drenează la suprafață și produc o cale de drenaj care, de obicei, se localizează lateral de linia mediană. Calea de drenaj este acoperită cu țesut de granulație care după un timp poate epiteliza. Mișcarea constantă și fricțiunea feselor cauzează desprinderea de fragmente tisulare și fire de păr, declanșând reacția la corp străin.

Abcesele acute pilonidale pot fi drenate. Fără altă terapie, multe recidivează. Folosirea antibioterapiei preoperatorii nu afectează evoluția bolii. Există o mulțime de căi de tratare a traiectelor cronice, incluzând chiuretajul traiectului, excizia locală și sutura, excizie largă și marsupializare sau excizia largă a suprafeței și acoperire cu lambou cutanat. O altă metodă frecvent folosită și eficace este fistulotomia și marsupializarea. Fiecare metodă are dezavantajele ei. Pacienții la care s-a efectuat sutura per primam au o durată de spitalizare mai lungă decât cei la care se lasă plaga deschisă după excizie, dar reintegrarea în muncă se face mai rapid la primii. Tratamentul nechirurgical al leziunii pilonidale a șanțului interfesier, constă în radere și igienă perineală, dar are și o mare rată de recidivă. Cea mai eficientă metodă rămâne a fi decelată și depistată în continuare.

Necroliza epidermoidă toxică. Sindromul infecţios (stafilococic) al pielii arse

Aceste două afecțiuni au un tablou clinic similar, care include eritem cutanat, formațiuni buloase și eventual o arie extinsă de pierdere cutanată. Sindromul stafilococic al pielii arse este cauzat de o exotoxină produsă în cursul infecției stafilococice nazofaringiene sau a urechii medii la copii. Necroliza epidermoidă toxică este considerată produsul unei reacții imunologice la unele droguri ca sulfonamide, fenitoină, barbiturice și tetraciclină. Diagnosticul poate fi făcut pe baza unei biopsii cutanate; sindromul stafilococic al pielii arse produce un plan de clivaj în stratul granular al epidermului, în timp ce necroliza epidermoidă toxică interesează joncțiunea dermoepidermală. Leziunea este similară unei arsuri de gradul II. Tratamentul constă în refacerea nivelului hidroelectrolitic și îngrijirea plăgii asemenea unei arsuri. În sindromul Stevens-Johnson descuamarea epiteliului respirator și digestiv determină insuficiența respiratorie și malabsorbția intestinală.

Pacienții cu necroliză epidermoidă toxică ar trebui tratați în unități spitalicești speciale pentru arși, în scopul scăderii morbidității. Pielea îndepărtată, poate fi înlocuită cu grefe cutanate de la porci sau cadavre sau cu grefe semisintetice biologice (BIOBRANE). Acoperirea temporară cu materiale biologice, permite regenerarea spontană a epidermului subiacent. Terapia corticosteroidă nu a fost eficientă.

Actinomicoza

Actinomicoza este o tumoră inflamatorie localizată, de obicei în regiunea maxilarului, care generează multiple fistule și abcese la nivelul gâtului și feței. Osul subiacent poate fi infectat, la fel ca și apexul pulmonar. Agentul cauzator este Actinomyces, microorganism aparținând familiei Actinomycetae, din ordinul Actinomycetales. Alte actinomycete, incluzând Nocardia, Actinomadura și Streptomyces cauzează micetoame, care sunt infecții cutanate profunde care apar ca noduli ce fistulizează, afectând și țesuturile moi învecinate. Afecțiunile cronice cauzează fibroze și contracturi. Cel mai comun loc de apariție al infecției este piciorul (piciorul lui Madura).

Germenii gram negativi care cauzează aceste infecții s-a crezut a fi fungii, deoarece aceștia dezvoltă într-un ritm lent

ramificații și lanțuri. Diagnosticul este dat de prezența granulelor sulfonate caracteristice la examenul microscopic. Colorațiile speciale ar putea fi folosite pentru excluderea infecției fungice. Penicilina și sulfamidele sunt eficiente în aceste infecții. Abcesele și ariile cu leziuni cronice pot fi tratate chirurgical.

Limfogranuloma Venereum

Chlamidia trachomatis este un germen gram negativ, intracelular care se transmite pe cale sexuală. După infecție și în a doua săptămână a perioadei de incubație, apare la nivelul penisului sau labiei o ulcerație inobservabilă (inaparentă), deși în mai mult de o jumătate din cazuri această leziune nu se observă sau nu apare. Câteva săptămâni mai târziu apare limfadenopatia inghinală. Nodulii devin mari și dureroși (buboane) și se confundă ocazional cu o hernie inghinală încarcerată. Adenopatia poate interfera ligamentul inghinal mai sus sau mai jos, formând un șanț caracteristic. Nodulii pot supura și ocazional pot fistuliza. Drenajul chirurgical al abceselor nerupte nu este recomandat deoarece dezvoltă frecvent un traiect cronic de drenaj. Infecția acută este tratată cu doxiciclină timp de o săptămână sau azitromicină în doză unică. Inflamația ce însoțește procesul infecțios poate genera obstrucții limfatice și edeme cronice ale membrelor pelvine. De asemenea pot apare stricturi rectale.

Infecții virale

Vegetațiile sunt excrescențe tegumentare determinate de infecția cu papiloma virusul uman. Histologic se caracterizează prin hipercheratoză (hipertrofie a stratului cheratinizat), acantoză (hipertrofia stratului spinos) și papilomatoză. Koilocitele, cheratinocite mari cu nuclei periferici, sunt caracteristice. Diferitele tipuri morfologice au o anumită distribuție la nivelul regiunilor corpului. Vegetațiile comune (veruca vulgaris) se găsesc predominant la nivelul degetelor de la mâini și piciore, sunt aspre și au o suprafață maronie. Vegetațiile plantare (veruca plantaris) interesează palmele și plantele și pot avea aspect de calus. Vegetațiile plane (veruca plana) care sunt plane, dar ușor proeminente, apar pe față, picioare și mâini. Vegetațiile venerice (condiloamele acuminate) se dezvoltă în vecinătatea vulvei, anusului și scrotului.

Vegetațiile pot fi tratate prin cauterizare chimică cu formalină, podofilină și acid fenol-nitric. Electrocauterizarea poate fi folosită de asemenea, pentru tratarea leziunilor. Tratamentul leziunilor extinse necesită excizie chirurgicală sub anestezie generală. Datorită etiologiei infecțioase, recurențele sunt frecvente și deseori sunt necesare excizii repetate pentru eliminarea leziunilor. Unele vegetații (în special cele determinate de papiloma virus tipurile 5, 8 sau 10) sunt asociate cu cancere cu celule scuamoase, iar acele leziuni care cresc rapid sau ulcerează trebuie biopsiate.

Condiloma acuminata este transmisă pe cale sexuală și poate fi în mod particular problematică. Pacienții infectați cu HIV sunt mai predispuși să dezvolte manifestările clinice ale vegetațiilor venerice. Deseori leziunile sunt multiple și își pot mări dimensiunile (tumorile Buschke-Lowenstein). Leziunile mici pot fi tratate cu soluție sau unguent cu podofilină. Leziunile mari au un risc crescut de malignizare și trebuie excizate. Leziunile recidivează frecvent. Terapia adjuvantă cu interferon, izoretinoin sau vaccinuri cu autologi tumorali scad rata recurențelor.

TUMORI BENIGNE

Chisturi (epidermal, dermoid, trichilemmal)

Chistul epidermal este cel mai comun tip de chist cutanat. El apare în orice parte a organismului ca un nodul unic și dur. La nivelul scrotului ele sunt multiple și pot fi calcificați. Chisturile trichilemmal (pilare) ocupă locul al doilea ca incidență după cele epidermale și interesează deseori sexul feminin apărând la nivelul pielii capului. Ruperea acestor chisturi eliberează un miros puternic. Chisturile dermoide sunt prezente de la naștere și se formează din epiteliu încarcerat în timpul închiderii liniei mediane în cursul dezvoltării fetale. Se găsesc frecvent pe linia mediană a feței (la nivelul nasului sau frunții) fiind frecvente la nivelul sprâncenelor (Fig. 13-5).

Fig. 13-5. Chisturile dermoide se găsesc frecvet la nivelul sprâncenei.

La examenele macroscopice este dificil de diferențiat tipurile de chisturi între ele. Toate sunt subcutanate, sub forma unor noduli cu perete subțire și conținut cremos, albicios. Pentru diferențierea lor este necesară examinarea histologică. Pereții chisturilor sunt alcătuiți din stratul de celule cheratinizate, orientat cu stratul bazal superficial și cu straturi cu celule mature, în profunzime (ex. cu epiderm dezvoltat în interiorul chisturilor). Celulele descuamate (cheratinice) se colectează în centru și formează substanța cremoasă a chistului. Chisturile epidermale au un epiderm complet maturat conținând stratul granular. Chisturile trichilemmal au pereți care nu conțin stratul granular, dar au un strat extern distinct asemănător cu stratul extern al rădăcinii foliculului pilos (trichilemmoma). Chisturile dermoide conțin un epiteliu scuamos, glande sudoripare, complex pilosebaceu și ocazional oase, dinți sau țesut nervos. Chirurgii deseori confundă chisturile cutanate cu chisturi sebacee deoarece ele par a conține sebum; în realitate este o eroare, deoarece ele conțin cheratină.

De obicei, chisturile sunt asimtomatice și ignorate, până ce se rup și cauzează fenomene inflamatorii locale. Aria devine infectată și se formează un abces. În formele de chist infectat acut se recomandă incizia și drenajul. După rezoluția abcesului, cămașa chistului trebuie excizată, altfel chistul va recidiva. În mod similar, când excizăm un chist nerupt,

trebuie să avem grijă să îndepărtăm cămașa în întregime pentru a preveni recurențele.

Keratozele (seboreică, solară)

Keratoza seboreică apare în mod frecvent pe toracele, spatele și abdomenul persoanelor în vârstă. Leziunile au culoare maro deschis sau galbenă și sunt catifelate, având o textură grăsoasă. Ele sunt rar confundate cu alte tipuri de leziuni, așa că biopsia și tratamentul nu sunt neapărat necesare. Apariția bruscă a unor leziuni multiple de acest tip la persoanele mai în vârstă poate fi asociată cu procese maligne interne.

Keratoza solară (actinică) apare la persoane în vârstă. Leziunile apar în acele regiuni ale organismului expuse radiațiilor solare cum ar fi fața, antebrațele și dosul mâinilor. Din punct de vedere histologic ele conțin cheratinocite atipice și o serie de modificări ale dermului induse de radiațiile solare. Ele sunt considerate ca leziuni precanceroase, putând duce în timp la dezvoltarea unui carcinom cu celule scuamoase. Tratamentul constă în extirparea locală sau aplicare topică de 5–fluorouracil. Tumorile maligne care se dezvoltă pe fondul acestor leziuni, dezvoltă rar metastaze.

Nevi (dobândiți, congenitali)

Nevii pigmentari dobândiți se clasifică în: joncționali, compuși și dermici, în funcție de localizarea celulelor nevice. Această clasificare nu reprezintă diferite tipuri de nevi, ci diferite stadii evolutive de maturare a lor. Inițial celule nevice acumulate în epiderm (joncțional), migrează parțial în derm (compus) și în final rămân în derm (dermic). Eventual, cele mai multe leziuni suferă un proces de involuție.

Nevii congenitali sunt mult mai rari, afectând doar 1% dintre nou născuți. Aceste leziuni sunt extinse și pot conține și fire de păr. Din punct de vedere histologic, ele par similare nevilor dobândiți. Leziunile congenitale gigante (nevii giganți cu păr) cel mai frecvent afectează toracele și spatele (Fig. 13-6). Aceste leziuni reprezintă o problemă estetică majoră. În plus, ele dezvoltă melanoame maligne în 5% din cazuri. Tratamentul de elecție este excizia nevului, dar uneori leziunea este atât de extinsă încât acoperirea plăgii cu grefe cutanate autologe este imposibilă datorită lipsei unor situsuri donoare adecvate. Excizii seriate pe mai mulți ani cu sutură primară sau grefe cutanate la fiecare excizie este terapia actuală cea mai modernă a nevilor congenitali. Expansiunea tisulară a pielii normale din vecinătatea leziunii este folosită pentru accelerarea ratei de refacere după excizia nevilor și evită folosirea grefelor cutanate.

Fig. 13-6. Nevi giganți cu păr la copii.

Tumori vasculare

Hemangioame (capilare, cavernoase)

Hemangioamele sunt proliferări tumorale vasculare benigne care cresc repede după naștere. Inițial există o proliferare celulară rapidă și o ușoară involuție în prima copilărie. Hemangioamele capilare (aspect de căpșună) sunt leziuni papuloase compresibile, sunt moi cu margini abrupte, localizate cel mai frecvent pe umeri, față și pielea capului. Hemangioamele cavernoase sunt de culoare roșu strălucitor sau purpuriu și au consistență spongioasă. Din punct de vedere histologic hemangioamele capilare sunt formate din celule endoteliale care se observă prima oară în venele fetale. Leziunile cavernoase conțin spații largi, pline de sânge delimitate de celule endoteliale aparent normale.

Hemangioamele se pot mări în timpul primului an de viață și peste 90% din ele involuează în timp. Leziunile care au capacitatea de a regresa spontan, de obicei dau rezultate cosmetice optime (Fig. 13-7). Tratamentul acut este limitat la leziunile care interferează cu funcțiile organismului, ca: vederea, nutriția, micțiunea sau când determină modificări sistemice de tipul trombocitopeniei și insuficienței cardiace cu debit crescut. Creșterea rapidă a leziunilor poate fi stopată cu o cură de prednison sau alfa-2-interferon. Hemangioamele care persistă după adolescența timpurie, probabil că nu vor mai involua. Excizia chirurgicală este recomandată în aceste cazuri.

Malformații vasculare (hemangiom capilar, malformații arteriovenoase, tumori glomice)

Malformațiile vasculare sunt rezultatul unor anomalii structurale apărute în timpul dezvoltării fetale, nefiind neoplasme. Spre deosebire de hemangioame, malformațiile vasculare nu au o dezvoltare rapidă sau o involuție rapidă, dar uneori cresc în dimensiuni. Din punct de vedere histologic ele conțin spații vasculare largi, limitate de endoteliu neproliferativ și nu de celule endoteliale mitotic active ca în cazul hemangiomului.

Hemangiomul capilar (nevus flammeus) este o malformație capilară având aspectul unei suprafețe plane, roșu-închis, care poate fi localizată la nivelul trunchiului, extremităților și cel mai frecvent, de-a lungul ramurilor faciale ale nervului trigemen. Din punct de vedere histologic acești nevi sunt formați din capilare dilatate (ectaziate) limitate de endoteliu matur. Ele pot face parte din sindromul Sturge-Weber

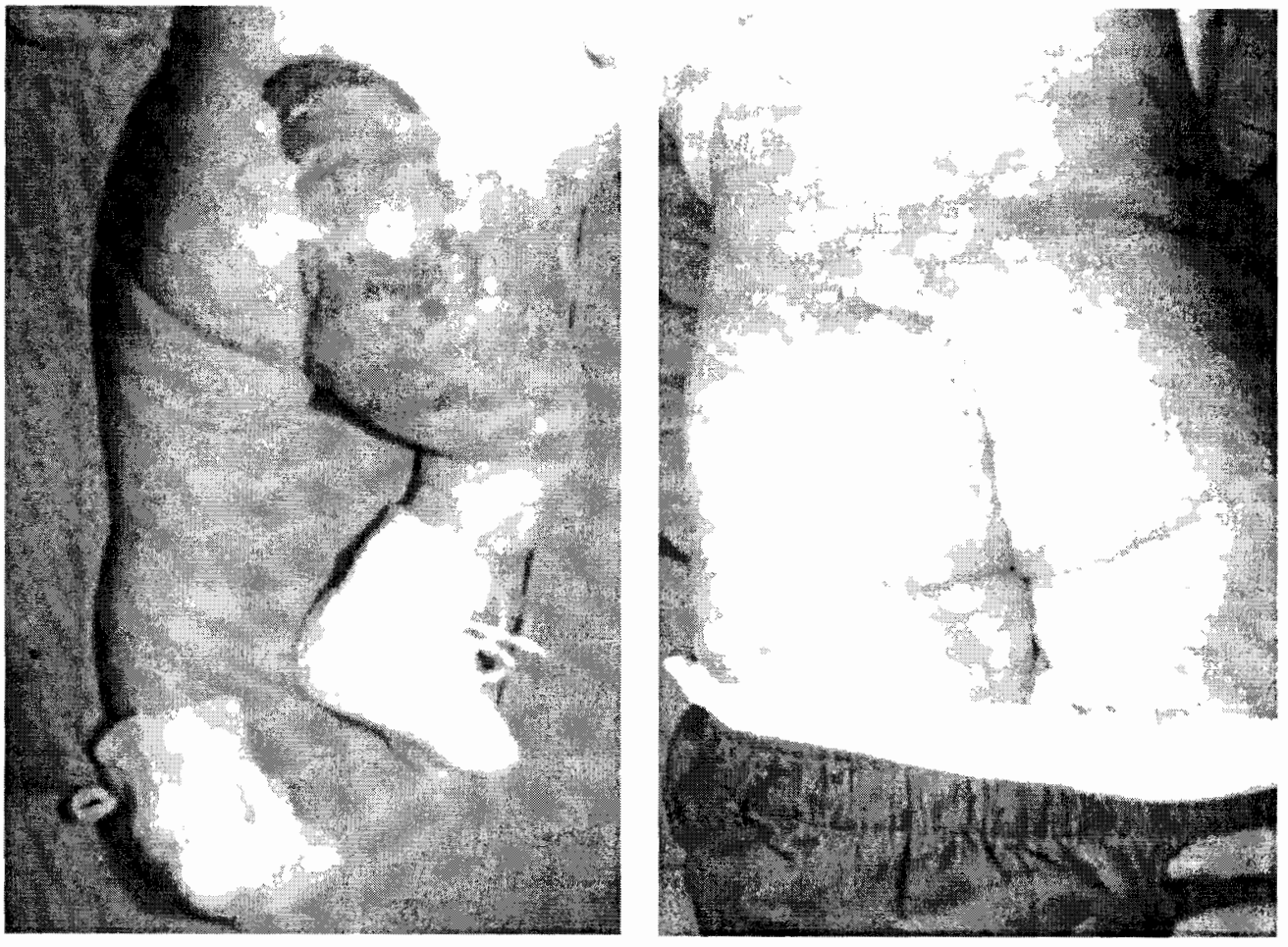


Fig. 13-7. A. Hemangiom extins. B. Regresia lui în lipsa tratamentului.

(angiomatoză leptomeningeală, epilepsie și glaucom). Leziunile neobservabile (greu vizibile) pot fi acoperite cu diferite produse cosmetice, tratate prin laser terapie sau excizate chirurgical.

Malformațiile arteriovenoase sunt leziuni determinate prin flux sanguin crescut. Ele apar ca o masă tumorală sub piele cu creșterea temperaturii locale, eritem cutanat, frison și caracter pulsatil. Se pot asocia leziunilor de mai sus: ulcerații ischemice supraiacente, distrucții osoase subiacente, hipertrofie locală. Malformațiile severe pot determina hipertrofia cordului și insuficiență cardiacă congestivă.

Complicațiile malformațiilor arteriovenoase ca durere, hemoragie, ulcerații, tulburări cardiace și distrugerea țesuturilor subiacente pot fi tratate prin excizia leziunii. Terapia constă în angiografie cu embolizare selectivă sau rezecție chirurgicală completă. Embolizarea este utilă în special, pentru leziunile greu accesibile chirurgical sau în cazul în care rezecția ar putea cauza o mutilare accentuată. Embolizarea poate fi folosită preoperator pentru reducerea pierderii de sânge în timpul operației. Ocazional, hipotermia și by-passul coronarian sunt folosite pentru limitarea pierderilor sanguine în timpul exciziei chirurgicale a leziunilor mari.

Tumorile glomusului sunt noduli gri-bleu extrem de moi. Ei pot apărea în orice regiune a corpului, dar cel mai frecvent se localizează subangular. Tumora crește la nivelul glomusului și din punct de vedere histologic se aseamănă cu porțiunea arterială a glomusului. Excizia tumorii se asociază cu diminuarea durerii.

Tumorile țesutului moale (moluscum pendulum, dermatofibroame, lipoame)

Moluscum pendulum reprezintă o masă cărnoasă pediculată localizată în axilă, trunchi și pleoape. Ele sunt formate din epidermul îngroșat care înconjoară țesutul conjunctiv fibros situat axial. Aceste leziuni de obicei sunt mici și benigne.

Dermatofibroamele se prezintă ca noduli solitari, măsurând 1-2 cm în diametru, ce se găsesc în special pe picioare și pe părțile laterale ale trunchiului. Leziunile constau în aglomerări în formă de spirală de țesut conjunctiv ce conțin fibroblaști. Formațiunile nu sunt încapsulate și vascularizația este variabilă. Dermatofibroamele pot fi diagnosticate prin examen clinic. Când leziunile depășesc 2-3 cm, este recomandată biopsia excizională pentru diferențierea de o tumoră malignă.

Lipoamele sunt tumorile subcutanate cele mai frecvente. Ele se găsesc cel mai frecvent la nivelul trunchiului, dar pot apare în orice altă regiune. Uneori ele pot crește mult în dimensiuni. Examinările microscopice relevează o tumoră lobulată care conține celule grăsoase normale. Excizia chirurgicală este tratamentul acestor leziuni, stabilind și aspectul normal al pielii la nivelul regiunii respective.

Tumori nervoase (neurofibroame, neuriloame, tumori celulare granulare)

Tumorile nervoase cutanate benigne se dezvoltă de-a lungul traiectelor nervilor. Neurofibroamele pot fi sporadice

și solitare sau mai frecvent apar ca formațiuni multiple asociate cu pete maronii (cafea cu lapte) în cazul unei afecțiuni cu transmitere autozomal dominantă (boala Recklinghausen). Leziunile au aspect discret nodular, sunt ferme, atașate traiectului nervos. Din punct de vedere histologic reprezintă o proliferare a fibroblaștilor peri și endoneurali și a celulelor Schwann înconjurate de colagen. Neuriloamele sunt tumori solitare aflate pe traiectul nervilor periferici ai capului și extremităților. Ei sunt noduli discreți care pot fi dureroși sau se pot extinde de-a lungul ramurilor nervoase. Microscopic, tumorile conțin celule Schwann cu nuclei dispuși în palisade.

Tumorile cu celule granulare de obicei sunt leziuni unice ale pielii, localizate cel mai frecvent la nivelul limbii. Sunt formate din celule granulare derivate din celule Schwann care deseori infiltrează mușchii striați din vecinătate.

TUMORI MALIGNE

Cele mai frecvente cancere cutanate se dezvoltă din celulele epidermului; ele sunt, în ordinea frecvenței, carcinom bazocelular, carcinom cu celule scuamoase și melanomul. Tumorile maligne dezvoltate din celulele dermului sau din structurile cutanate anexe sunt mai puțin frecvente.

Influențele mediului înconjurător și afecțiunile concomitente se asociază cu creșteri ale incidenței tumorilor maligne cutanate. Acești factori au fost bine studiați și reprezintă unele dintre cauzele de cancer.

Epidemiologie

Creșterea expunerii la radiațiile ultraviolete se asociază cu creșterea incidenței dezvoltării cancerelor cutanate. Studii epidemiologice au arătat că persoanele care lucrează în aer liber au o incidență mai mare în a dezvolta cancere cutanate decât persoanele care lucrează în medii acoperite. Cancerul cu celule scuamoase este mult mai frecvent la nivelul buzei inferioare decât la nivelul celei superioare. Persoanele cu tenul fin sunt mult mai expuse la cancer cutanat. Aceste persoane sunt mult mai predispuse la a dezvolta astfel de malignități, dacă locuiesc în acele regiuni ale lumii expuse excesiv la radiațiile solare Noua Zeelandă, comparativ cu Marea Britanie. Indivizii albinotici din populațiile negre dezvoltă mai frecvent neoplazii cutanate decât indivizii nonalbinotici, sugerând astfel rolul pigmentului melanic în protecția organismului față de cancerele cutanate.

Au fost identificați și alți factori asociați cu malignitățile cutanate, dintre care binecunoscuți sunt factorii chimici. În secolul al XVIII–lea Sir Percival Pott nota asocierea funinginei și cancerului scrotal la coșari. Gudronul, arsenicul și nitrogenul sunt cunoscuți ca factori carcinogenetici. Papiloma virusul uman s-a demonstrat a fi prezent într-o serie de cancere cu celule scuamoase și poate fi legat de diferite oncogene. Radioterapia în trecut, pentru leziuni cutanate de tipul acneei vulgaris cu apariția postradioterapie a dermatitelor radice, s-a demonstrat a fi asociată cu o creștere a incidenței cancerelor bazocelulare și a celor cu celule scuamoase la nivelul ariilor respective. Orice suprafață tegumentară subiacentă iritației cronice, ca plăgile arse (ulcerațiile Marjolin), repetate pierderi tegumentare prin afecțiunile buloase și ulcerațiile de decubit, cresc incidența dezvoltării cancerelor cu celule scuamoase. O variantă a acestui tip de leziuni se dezvoltă la nivel cutanat, în cazul unor arsuri repetate.

Tulburările imunologice sistemice se pare că au rol în creșterea malignităților cutanate. Pacienții imunosupresați prin chimioterapie în cursul tratamentului pentru alte leziuni maligne sau imunosupresiile din cursul transplantelor de organe, determină o creștere a incidenței cancerelor bazocelulare și cu celule scuamoase, precum și a melanoamelor maligne. Sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) se asociază cu o creștere a riscului de dezvoltare a cancerelor cutanate. Pacienții infectați cu HIV ar trebui monitorizați cu grijă în scopul diagnosticării precoce a unei eventuale malignități cutanate.

Carcinomul bazocelular

Carcinomul bazocelular conține celule care se aseamănă celulelor bazale ale epidermului. Reprezintă cea mai frecventă formă de cancer cutanat și se clasifică în câteva tipuri din punct de vedere histologic și macroscopic. Formele nodulochistice sau noduloulcerative reprezintă cam 70% din carcinoamele bazocelulare. Apare ca o leziune ceroasă, de culoare gălbuie cu margini în formă de burelet, perlate (Fig. 13-8). Deseori conține o ulcerație centrală. Când aceste ulcerații sunt mari ele se numesc „ulcere erozive". Carcinoamele bazocelulare pigmentate sunt de culoare neagră și pot fi diagnosticate prin biopsie și diferențiate de melanoame. Cancerele bazocelulare superficiale se găsesc cel mai frecvent la nivelul pielii trunchiului și au aspectul unei leziuni roșii, crustoase uneori dificil de diferențiat macroscopic de boala Bowen. O formă rară de carcinom bazocelular este tipul mixt bazoscuamos, care conține atât structuri maligne bazocelulare, cât și spinocelulare. Aceste leziuni pot metastaza mai frecvent decât carcinomul cu celule scuamoase și ar trebui tratate mai agresiv. Celelalte tipuri includ: carcinoame infiltrative, adenoide și morfeaforme (asemănătoare aspectului din sclerodermie).

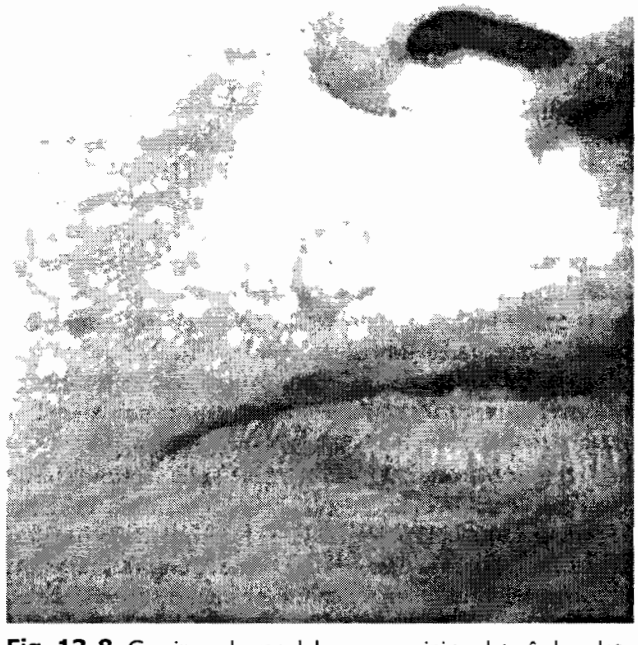


Fig. 13-8. Carcinom bazocelular cu margini perlate, în burelet.

Carcinoamele bazocelulare de obicei au o creștere lentă, pacienții neglijând deseori aceste leziuni timp de mai mulți ani. Metastazele și moartea determinate de această formă de cancer

sunt rare, dar leziunile pot cauza distrucții locale extinse. Majoritatea leziunilor mici (sub 2 mm), nodulare, pot fi tratate de dermatologi prin chiuretaj și electrocauterizare sau vaporizare cu laser. Dezavantajul major al acestor metode este că nu se poate obține o probă pentru confirmarea diagnosticului. Tumorile mari, leziuni ce invadează osul sau structurile din vecinătate sunt tipuri histologice mai agresive (morfeaform, infiltrativ, bazoscuamos) și cel mai bun tratament constă în excizia chirurgicală cu margine de securitate de 2-4 mm. Este necesară confirmarea histologică că marginile suprafeței excizate nu conțin formațiuni tumorale. Deoarece leziunile nodulare au o incidență redusă de recurență, marginile de siguranță sunt mai mici, comparativ cu celelalte tipuri la care este necesar o margine de siguranță mai largă. Metode alternative terapeutice, ca radioterapia și intervenția Mohs, sunt luate în discuție în continuare.

Carcinomul spinocelular

Carcinomul spinocelular se dezvoltă din cheratinocitele de la nivelul epidermului. Este mai puțin frecvent decât carcinomul bazocelular, dar este mai agresiv deoarece invadează țesuturile din jur și metastazează mai rapid. Leziunile in situ sunt cunoscute și sub denumirea de boala Bowen, cele de la nivelul penisului referindu-se la eritroplazia Queyrat. Contrar rapoartelor anterioare, boala Bowen nu este un marker pentru alte afecțiuni maligne sistemice.

Tumorile mari (profunde) se corelează bine cu comportamentul lor biologic. Leziunile care recidivează local sunt mai mari de 4 mm profunzime și leziunile ce metastazează sunt de 10 mm sau chiar mai profunde. Localizarea leziunilor este de asemenea importantă. Tumorile dezvoltate pe fondul unor plăgi arse (ulcerațiile Marjolin), arii de osteomielită cronică și arii cu leziuni anterioare, metastazează mai repede. Leziunile de la nivelul suprafeței externe a urechii recidivează frecvent și invadează precoce și ganglionii limfatici ai bazinului. Cancerele spinocelulare dezvoltate în regiuni cu modificări induse de radiațiile solare au un comportament mai puțin agresiv și de obicei necesită doar excizie locală.

Deși leziunile mici pot fi tratate prin chiuretaj și electrocauterizare, cei mai mulți chirurgi recomandă excizia tumorii. Leziunile ar trebui excizate cu o margine de securitate de 1 cm, dacă este posibil, și cu confirmarea histologică a absenței invaziei tumorale la nivelul marginilor ariei excizate. Tumora cu invazie osoasă ar trebui excizată pentru evitarea recurențelor. Excizia ganglionilor limfatici regionali este indicată în condițiile evidențierii clinice a acestora (palparea lor) – limfadenectomie terapeutică. Leziunile dezvoltate în plăgi cronice au un comportament agresiv și sunt mult mai frecvent extinse la nivelul ganglionilor limfatici regionali. În cazul acestor leziuni, este indicată efectuarea limfadenectomiei anterior dezvoltării ganglionilor limfatici palpabili, limfadenectomie profilactică. Metastazele reprezintă un semn de prognostic nefavorabil, cu o rată de supraviețuire la 10 ani de 13%.

Terapia alternativă. Alternativele tratamentului chirurgical în cancerele bazo și spinocelulare constau în radioterapie și administrare topică de 5–fluorouracil la pacienții la care nu se poate sau nu vor să accepte conduita terapeutică chirurgicală. Radioterapia leziunilor mici și superficiale are o rată de vindecare comparabilă cu tratamentul chirurgical. Dezavantajul acestei metode constă în modificările induse de radiații la nivelul țesutului sănătos din vecinătate, de tipul inflamațiilor și chiar plăgi. De asemenea, dezvoltarea unor cancere cutanate la nivelul tegumentelor iradiate reprezintă un risc sever pe termen lung al folosirii acestei metode.

Pentru leziunile faciale situate lângă nas sau ochi, rezecția lor cu margini largi în țesutul sănătos determină o serie de probleme funcționale și cosmetice. Aceste leziuni pot fi îndepărtate prin tehnica chirurgicală micrografică a lui Mohs. Tehnica Mohs, dezvoltată în 1932, este o metodă de excizie seriată a tumorii prin extragerea de mici fragmente tisulare tumorale până ce întreaga tumoră este îndepărtată. Fiecare fragment îndepărtat este înghețat și analizat microscopic pentru a determina dacă țesutul tumoral a fost bine secționat. Avantajul acestei metode, comparativ cu examinarea histologică standard după rezecție chirurgicală largă, constă în posibilitatea evaluării în întregime a marginii suprafeței secționate. Beneficiul major al metodei este capacitatea de îndepărtare a tumorii cu sacrificiul minim al țesutului sănătos din jur. Această tehnică este eficientă și în tratamentul carcinoamelor localizate în jurul nasului sau pleoapelor, unde țesutul pierdut este mai vizibil. Procedura este extrem de lungă (mai multe zile), până la excizia completă necesitând o serie de încercări, acesta fiind dezavantajul major. Rata vindecării prin acest procedeu este comparabilă cu cea prin excizie chirurgicală extinsă (largă).

Pacienții cu carcinom bazocelular au fost tratați prin injectare intralezională de interferon. Majoritatea leziunilor au fost eliminate sau controlate prin aceste injecții. Leziunile care nu răspund la acest tratament necesită excizie chirurgicală. Când leziunile răspund la injecții, operația nu mai este necesară la fel ca și refacerea defectului cutanat. Dezavantajele majore ale acestui tratament constau în: consultații medicale repetate în vederea efectuării injecțiilor ce pot dura câteva săptămâni, efectele secundare sistemice ale interferonului și potențialul crescut al necesității intervenției chirurgicale în condițiile ineficienței răspunsului la tratamentul injectabil. Studiile clinice cu combinații interferon-retinoizi (derivați de vitamina A) au demonstrat o rată bună de răspuns la pacienții cu carcinom spinocelular în stadii avansate, inoperabil. Aceste rezultate sugerează că interferonul pare a avea un rol important în tratamentul neoplaziilor cutanate.

Melanomul malign

Cel care era o afecțiune relativ rară în urmă cu 50 de ani, a devenit în prezent de o frecvență alarmantă. Creșterea ratei melanoamelor este mai mare decât a oricărui alt cancer în S.U.A. În 1935 incidența anuală a bolii a fost de 1 la 100 000 de indivizi. În 1991 incidența a crescut la 12,9 la 100 000 de indivizi, fiind diagnosticate 32 000 de noi cazuri de melanom. Rata fatalității prin această boală a scăzut, probabil ca rezultat a depistării precoce și a unui tratament adecvat.

Deoarece melanomul a devenit atât de răspândit, este important pentru toți medicii să se familiarizeze cu această boală. Caracteristicile clinice ale melanomului includ o leziune pigmentară cu suprafață bombată și margini neregulate. În jur de 5-10% dintre melanoame nu sunt pigmentate. Leziunile care-și schimbă culoarea și mărimea și ulcerează în câteva luni ridică o serie de suspiciuni și ar trebui biopsiate. Chirurgia rămâne metoda terapeutică cea mai la îndemână, așa că este foarte important ca chirurgii să cunoască ultimele metode de diagnostic, stadializare și tratament a melanoamelor.

Patogenie

Melanomul se dezvoltă prin transformarea melanocitelor și poate apare oriunde în organism acolo unde au migrat acestea în timpul embriogenezei. Ochii, sistemul nervos central, tractul gastro-instestinal și chiar vezica biliară s-au

dovedit a fi locuri primare de apariție a bolii. Peste 90% se găsesc la nivelul pielii; oricum, 4% dintre melanoame sunt depistate ca metastaze fără a se identifica situsul primar. Multe melanoame, în special în fazele inițiale de dezvoltare, conțin arii de regresie tumorală demonstrate prin examen histologic. Regresia tumorală reprezintă răspunsul imun al organismului gazdă la tumoră. Melanoamele metastatice cu focar principal necunoscut se dezvoltă probabil, plecând de la nivelul unor leziuni ce au regresat complet și care sunt dificil de localizat.

Nevii sunt proliferări melanocitare benigne care se găsesc la nivel tegumentar la o serie de indivizi. Nevii displazici sunt rari și conțin focare identificate histologic de melanocite atipice. Aceste tipuri reprezintă forme intermediare între nevii benigni și melanoamele maligne. S-a demonstrat că pacienții cu melanom prezintă un număr semnificativ crescut de nevi benigni și displazici față de populația normală. Riscul relativ de dezvoltare a melanomului crește cu creșterea numărului de nevi displazici. Relația similară, cu cea dintre numărul de polipi colonici și riscul de dezvoltare a cancerului de colon, este prezentă și în acest caz. Pacienții cu nevi displazici și membrii familiilor în care există displazii nevice și melanoame, au un risc crescut de dezvoltare a melanoamelor, sugestiv pentru acești pacienți fiind riscul genetic în dezvoltarea tumorilor maligne.

O dată ce melanocitul a fost transformat malign, creșterea leziunii se face orizontal în plan cutanat. Deși în cursul acestei faze de creștere orizontală există unele microinvazii ale dermului, metastazele nu apar. Doar când celulele melanomului se dispun sub formă de cuiburi în derm, atunci se observă metastazele. Celulele transformate din faza de creștere verticală sunt diferite morfologic și din punct de vedere al antigenelor de suprafață, față de cele din faza orizontală de creștere sau celulele nevilor displazici. În plus, aceste celule se comportă diferit în mediile de cultură. Ele pot crește și dezvolta colonii pe medii mai sărace și pot avea o durată de viață mai lungă.

Clasificări

Există patru tipuri de melanoame. Acestea, în ordinea descrescătoare a frecvenței, sunt: tipul cu extindere superficială, tipul nodular, lentigo maligna și tipul acrolentiginos. Fiecare prezintă caracteristici și evoluție distinctă.

Cel mai comun tip este cel cu extindere superficială și reprezintă 70% dintre melanoame. Aceste leziuni apar oriunde la suprafața pielii cu excepția mâinilor și picioarelor. Sunt leziuni plane, de obicei conțin arii de regresie și măsoară 1-2 cm în diametru în momentul diagnosticării (Fig. 13-9). Prezintă o fază lungă de creștere orizontală urmată de creșterea pe verticală.

Melanomul nodular reprezintă 15-20% dintre melanoame. Aceste leziuni sunt de culoare închisă și au aspect proeminent. Criteriul histologic de diagnosticare a melanomului nodular este absența creșterii în sens orizontal la periferia ariei de creștere în sens vertical. Astfel, toate melanoamele nodulare în momentul diagnosticului sunt surprinse în fază de creștere verticală. Deși este o leziune agresivă, prognosticul unui pacient cu melanom cu extindere superficială este similar cu al unuia cu invazie în profunzime.

Melanomul lentigo maligna reprezintă 5-10% dintre melanoame, afectând mai frecvent gâtul, fața, dosul mâinilor și pleopele. Aceste leziuni sunt întotdeauna înconjurate de derm ce prezintă severe degenerări induse de radiațiile solare. Ele tind să devină mari înaintea stabilirii diagnosticului, dar au un prognostic favorabil deoarece invazia în profunzime apare tardiv.

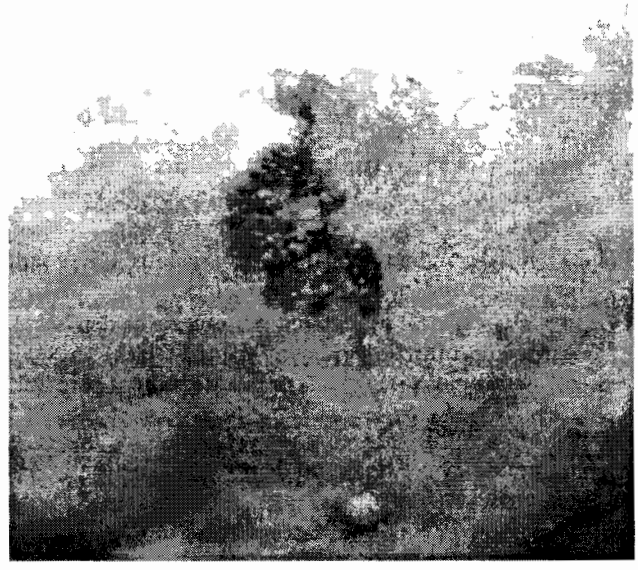


Fig. 13-9. Apariție tipică a melanomului cu extindere superficială. Se observă aria de regresie în centrul leziunii.

Melanomul acrolentiginos este rar și diferit de cele anterioare. El afectează regiunea subunghială, palmară și plantară. Deși, la populația neagră melanoamele sunt relativ rare, tipul acrolentiginos deține un procent ridicat în cadrul acestei populații comparativ cu populația albă. Leziunile subunghiale apar sub forma unor pete albastru negricioase la nivelul pliului unghial posterior având cele mai comune localizări la nivelul halucelui.

Factori de prognostic

Sistemul original de stadializare clasifică melanoamele în: local (stadiul I), cu adenopatie regională (stadiul II) și metastazat (stadiul III). Acest sistem de stadializare are dezavantajul depistării celor mai mulți pacienți în stadiul I al bolii, limitând utilizarea lui în studiile prognostice. Cel mai recent sistem de stadializare, propus de American Joint Committee on Cancer (AJCC), conține cea mai bună metodă de interpretare a informației clinice cu privire la prognosticul bolii (Tabelul 13-1).

Clasificarea „T" a leziunii pleacă de la observația inițială a lui Clark conform căreia prognosticul este direct proporțional cu nivelul de invazie al pielii de către melanom. În timp ce Clark a folosit nivelul histologic (I, superficial față de membrana bazală – in situ; II, dermul papilar; III, joncțiunea dermică papilo-reticulară; IV, dermul reticular; V, grăsimea subcutanată), Breslow a modificat accesul la obținerea unei măsuri reproductibile a invaziei folosind un micrometru ocular. Leziunile au fost măsurate de la nivelul stratului granular al epidermului sau baza ulcerului până la cea mai mare adâncime a tumorii (I, 0,75 mm sau mai puțin; II, 0,76-1,5 mm; III, 1,51-3 mm; IV, peste 3mm). Aceste nivele de invazie au fost modificate și încadrate într-un sistem de stadializare (Fig. 13-10).

Evidențierea celulelor tumorale în ganglionii limfatici regionali este un semn de prognostic nefavorabil. Acesta este considerat în cadrul sistemului de stadializare ca un stadiu

Tabelul 13-1.
Clasificarea TNM a melanomului cutanat

Tumora primară (T)

Tx – tumora primară nu poate fi decelată
T0 – tumora primară nu se evidențiază
Tis – melanom in situ – hiperplazie melanocitară atipică (nivelul I după Clark), leziune neinvazivă
T1 – invazie a dermului papilar mai mică de 0,75 mm în profunzime (nivelul II după Clark)
T2 – invazie a interfeței papilaro-reticulo-dermice sau invazie între 0,76-1,5 mm în profunzime (nivelul III după Clark)
T3- invazie a dermului reticular sau invazie între 1,51-4 mm în profunzime (nivelul IV după Clark)
T4 – invazie în țesutul subcutanat sau invazie ce depășește 4 mm în profunzime (nivelul V după Clark) sau formațiuni localizate la 2 cm față de tumora primară.

Afectare ganglionară (N)

Nx – minimul de investigații nu depistează ganglionii regionali invadați
N0 – fără afectarea ganglionilor regionali
N1 – metastaze de 3 cm sau mai mici la nivelul oricărei grupe ganglionare regionale (dimensiunea cea mai mare)
N2 – metastaze mai mari de 3 cm la nivelul oricăror ganglioni regionali sau metastaze în tranzit
N2a – metastaze mai mari de 3 cm în diametru maxim la nivelul oricăror ganglioni regionali
N2b – metastaze în tranzit
N2c – ambele (N2a+N2b)

Metastaze la distanță (M)

Mx – nu pot fi decelate prin minimum de investigații metastazele la distanță
M0 – nu există metastaze la distanță
M1a – implicarea pielii sau a țesutului subcutanat din vecinătatea căilor limfatice de drenaj primare
M1b – metastaze viscerale extinse indiferent de distanță la nivelul oricăror țesuturi altele decât pielea sau țesutul subcutanat.

Stadializare

Stadiul I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stadiul II	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
Stadiul III	orice T	N1	M0
	orice T	N2	M0
Stadiul IV	orice T	orice N	M1

avansat indiferent de clasificarea „T" din stadiile I, II sau III. Rata de supraviețuire la 10 ani se reduce considerabil prin prezența metastazelor ganglionare. Rata de supraviețuire se corelează permanent cu numărul ganglionilor limfatici invadați. Prezența metastazelor la distanță are un prognostic grav (stadiul IV). Supraviețuirea medie este între 2-7 luni în funcție de numărul și localizarea metastazelor, dar s-au înregistrat și cazuri de supraviețuire până la câțiva ani (Fig. 13-11).

Alți factori de prognostic identificați:

1. Localizarea anatomică. Independent de tipul histologic și profunzimea invaziei, indivizii cu leziuni ale extremităților au un prognostic mai bun decât cei cu melanoame localizate la nivelul feței sau trunchiului (rata supraviețuirii la 10 ani în cazul localizării bolii la nivelul extremităților este de 82% comparativ cu 68% rata de supraviețuire în cazul localizării leziunilor la nivelul feței.
2. Ulcerația. Prezența ulcerației la nivelul leziunii înrăutățește prognosticul. Din motive necunoscute aceste melanoame au o evoluție mai agresivă decât cele neulcerate. Rata de supraviețuire la 10 ani în caz de leziune neulcerată și localizată (stadiul I) este de 78% față de rata de supraviețuire la persoane cu leziuni în același stadiu dar ulcerate, care este de 50%.
3. Sexul. Femeile fac boala în regiuni anatomice cu prognostic favorabil, leziunile fiind într-un procent mai redus asociate cu ulcerațiile. În ciuda corecțiilor acestor factori, femeile au o rată de supraviețuire superioară bărbaților (80% dintre femei cu boală în stadiul I supraviețuiesc până la 10 ani față de numai 61% rata de supraviețuire a bărbaților cu boală în același stadiu).
4. Tipul histologic. Melanoamele nodulare au același prognostic ca și cele cu extindere superficială atunci când leziunile sunt comparate după profunzimea invaziei. Tipul *lentigo maligna* are un prognostic mai bun comparativ cu melanoamele acrolentiginoase al căror prognostic este slab.

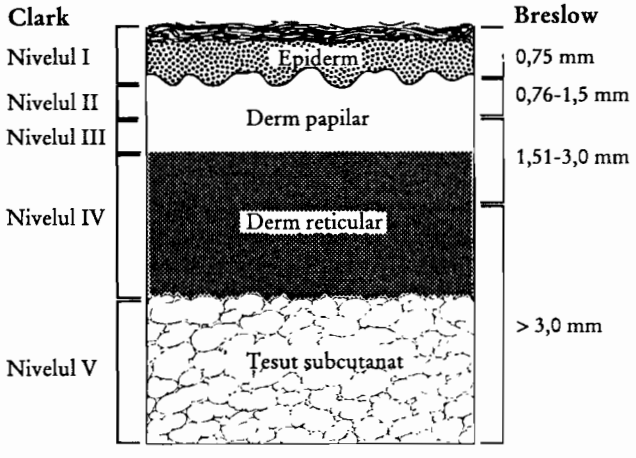


Fig. 13-10. Melanomul primar se clasifică în funcție de gradul de invazie la nivel cutanat. Criteriile clasificărilor Clark și Breslow sunt ilustrate în figură. Clasificarea curentă „T" adoptată de American Joint Committee on Cancer (AJCC) reprezintă o modificare a acestei clasificări.

Tratament

Tratamentul melanomului este chirurgical. Indicațiile pentru diferite tehnici de tipul limfadenectomiei, paroiectomiei superficiale și extirparea metastazelor la distanță au suferit unele modificări în timp, dar singura speranță pentru vindecare și cel mai bun tratament pentru controlul regional și paleativ rămâne cel chirurgical (Fig. 13-12). Radioterapia, chimioterapia regională și sistemică și imunoterapia reprezintă mijloace terapeutice eficiente dar nu și opțiuni de primă linie.

Toate leziunile suspectate de malignitate ar trebui excizate și biopsiate. Trebuie luate în calcul și leziunile de 1mm care se excizează putându-se sutura ulterior per primam. Dacă defectul este mult mai larg atunci se recomandă biopsia

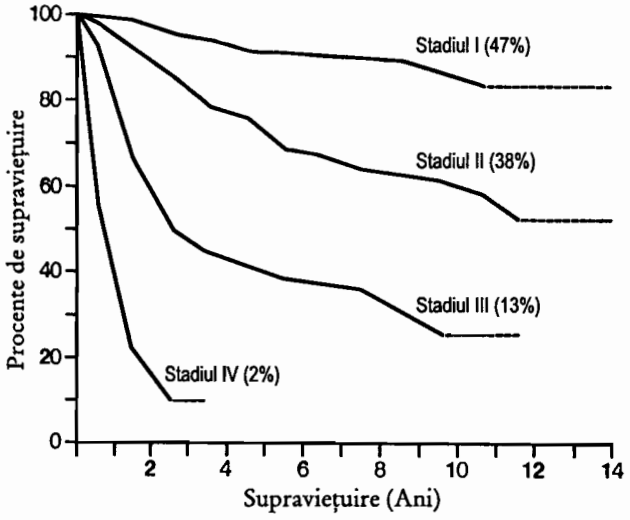


Fig. 13-11. Graficul însumează datele ratelor de supraviețuire la 10 ani a pacienților cu melanom, grupate pe stadii evolutive de boală (După Balch C.M. și colab., *Cutaneous Melanoma*, ed. a 2-a, Philadelphia, J. B. Lippincott, 1992).

excizională. Exciziile biopsice ar trebui făcute cu grijă și să cuprindă și țesutul subiacent ariei respective. Odată stabilit diagnosticul de melanom, leziunea biopsiată și orice alte resturi tumorale trebuie să fie îndepărtate în scopul eradicării tumorii restante. Leziunile in situ între 0,5-1cm se pretează la tratament și au o rată bună de vindecare. Melanoamele în stadiul T1 (mai puțin de 0,76 mm profunzime) necesită o margine de siguranță de 1cm pentru prevenirea recurențelor locale. Pentru leziuni profunde se recomandă margini de siguranță de 2-3 cm. Orice margine de siguranță mai mare nu scade rata recurențelor locale. Țesutul din vecinătate ar trebui îndepărtat până la fascia subiacentă regiunii, cu îndepărtarea tuturor căilor limfatice. Dacă fascia profundă nu este invadată tumoral, îndepărtarea ei nu afectează rata recurențelor și a supraviețuirii, așa că fascia poate rămâne intactă. Dacă defectul tegumentar nu poate fi închis per primam, se folosesc grefe cutanate sau plastii tegumentare.

Toți ganglionii limfatici regionali clinic palpabili trebuie excizați. De asemenea, trebuie îndepărtate căile limfatice dintre leziune și ganglionii limfatici regionali. Tumorile restante se dezvoltă din leziunile recurente care determină o rată crescută a morbidității. În condițiile îndepărtării lanțurilor ganglionare, nodulii limfatici profunzi (iliaci) trebuie îndepărtați împreună cu cei superficiale (inghinali), altfel boala va recidiva în acea regiune. Trebuie excizați în cadrul limfadenectomiei axilare nodulii limfatici situați medial de micul pectoral. Pentru leziunile localizate la nivelul feței, scalpului anterior, urechii, este recomandată parotidectomia superficială cu îndepărtarea ganglionilor limfatici submandibulari. Obstrucția căilor limfatice poate determina probleme importante de tipul edemelor cronice, în special localizate la nivelul membrelor inferioare.

Limfadenectomia regională a ganglionilor care nu au semne de invazie tumorală la pacienții fără metastaze decelabile (stadiul I și II) s-a demonstrat a avea posibile beneficii în scăderea ratei riscurilor ulterioare. La pacienții cu leziuni ușoare (mai puțin de 0,75mm profunzime) celulele tumorale sunt localizate în țesutul din vecinătate și rata de vindecare prin excizia largă a leziunii primare este excelentă; la acești pacienți limfadenectomia regională nu aduce nici un beneficiu în plus. În cazul leziunilor mai mari (peste 4mm profunzime) există un risc înalt de invazie tumorală la nivelul ganglionilor regionali și la distanță. Limfadenectomia regională nu are efect asupra ratei de supraviețuire. O mulțime dintre acești pacienți decedează prin afecțiuni induse de diseminări secundare ale procesului tumoral înaintea dezvoltării modificărilor la nivelul ganglionilor regionali. Deoarece rata morbidității este semnificativă prin limfadenectomie, cei mai mulți chirurgi amână intervenția până la apariția semnelor clinice ale bolii. Aproximativ 40% dintre acești pacienți dezvoltă boala la nivelul ganglionilor limfatici și necesită o intervenție chirurgicală secundară paleativă. Limfadenectomia selectivă este uneori realizată la acești pacienți ca o metodă de stadializare înainte de încadrarea într-unul din stadiile clinice.

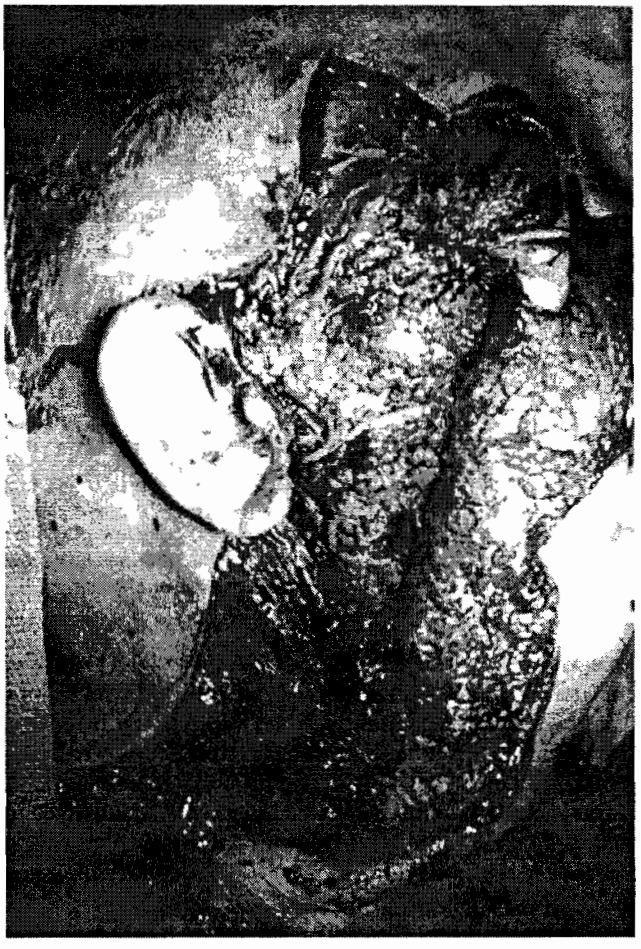
La pacienții cu tumori intermediare ca profunzime (T2 și T3, 0,76 până la 4 mm) și fără evidențierea clinică a invaziei ganglionare sau la distanță, se preferă limfadenectomia profilactică (limfadenectomie selectivă pe noduli limfatici negativi clinic) deși acest procedeu este controversat. Pe studii clinice prospective, randomizate, nu s-a demonstrat că limfadenectomia selectivă îmbunătățește supraviețuirea pacienților cu melanoame de profunzimi intermediare. Examinarea cu atenție a pieselor la pacienții la care s-a practicat limfadenectomie selectivă profilactică, a evidențiat microinvazie tumorală în 25-50% din cazuri. Dintre pacienții la care nu s-a practicat limfodenectomie selectivă, 20-25% dezvoltă boală clinic evidentă și necesită limfodenectomie. O serie de studii evidențiază îmbunătățirea ratei de supraviețuire prin limfadenectomie selectivă la pacienții cu risc crescut de dezvoltare a metastazelor (ex. leziuni ulcerate, leziuni la nivelul trunchiului, capului și gîtului). Argumentul hotărîtor în ceea ce privește beneficiile limfadenectomiei profilactice a fost dat de studiile clinice: pacienții cu melanoame de profunzimi intermediare fără limfadenectomie profilactică mor în primii 10 ani de la depistarea bolii, spre deosebire de cei la care se practică limfadenectomia profilactică și care au o supraviețuire de lungă durată. Deși nesemnificativă din punct de vedere statistic în prezent, această diferență poate deveni semnificativă în viitor.

O modalitate chirurgicală care a câștigat teren în ultima perioadă constă în folosirea tehnicilor intraoperatorii de localizare a pattern-ului drenajului limfatic de la nivelul leziunii de bază. Colorația cu albastru vital sau marcarea cu radioizotopi injectați la nivelul melanomului, permit identificarea primului ganglion limfatic (ganglionul santinelă) unde drenează tumora. Ganglionul limfatic este îndepărtat și dacă se evidențiază invazie tumorală pe secțiunea la gheață, se practică o limfadenectomie completă.

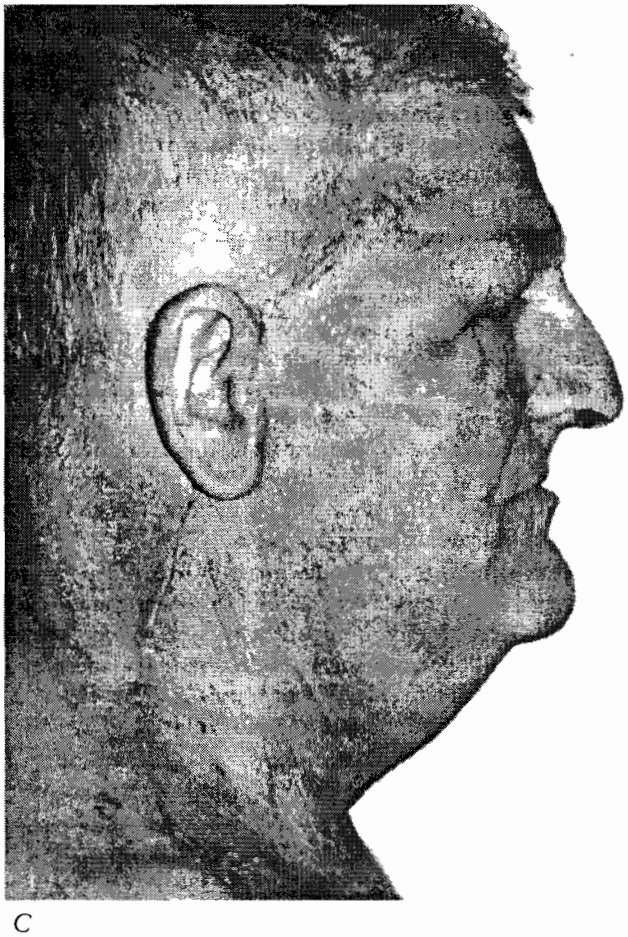
Când ganglionul santinelă poate fi identificat, acesta servește ca indicator clar al stării de invazie a ganglionilor regionali. Această metodă poate fi folosită pentru identificarea pacienților care ar putea beneficia de limfadenectomie, în timp ce pentru alții ar fi o operație inutilă. Acest procedeu actual de terapie îmbunătățește supraviețuirea.

La pacienții ce dezvoltă metastaze la distanță poate fi indicat tratamentul chirurgical. Leziunile solitare cerebrale, intestinale sau tegumentare simtomatice ar putea fi excizate dacă condițiile locale permit acest lucru. Deși vindecarea este extrem de rară, gradul de paleativitate poate fi înalt și supraviețuirea asimptomatică de lungă durată. Decizia operării leziunilor metastatice trebuie luată după o deliberare atentă cu pacientul.

A



B



C

Fig. 13-12. *A.* Un pacient cu melanom profund (T4) localizat la nivelul arcadei drepte. Prezintă și un nodul limfatic palpabil de 1,5 cm preauricular (N1). *B.* El a fost tratat prin excizia largă a tumorii primare, parotidectomie superficială și disecție radicală modificată a gâtului. *C.* Reconstrucția defectului frunții a fost realizat cu adaos cervicofacial.

Cea mai promițătoare cale în tratamentul melanomului este folosirea tehnicilor imunologice. Singurul adjuvant cunoscut ce a influențat supraviețuirea pe termen lung este alfa-2b interferonul în administrare intravenoasă la pacienți cu leziuni de 4mm sau mai mult (T4) sau metastaze ganglionare (N1). La acești pacienți atât intervalul liber de recidive cât și supraviețuirea sunt îmbunătățite prin folosirea alfa-2b interferonul. Toxicitatea tratamentului reprezintă un impediment în administrare; majoritatea pacienților necesită modificarea dozei inițiale, iar 24% necesită administrarea discontinuă a substanței. Aceste descoperiri recente sunt încurajatoare deoarece cercetările asupra terapiei adjuvante efectuate în trecut nu și-au dovedit efectul benefic. Vaccinurile au fost dezvoltate în speranța stimulării activității sistemului imun al organismului împotriva tumorii. Celulele tumorale conțin un număr distinct de antigeni de suprafață. Anticorpii monoclonali se dezvoltă ca o reacție împotriva acestor antigeni. Acești anticorpi au fost folosiți singuri sau marcați cu radioizotopi sau agenți citotoxici în scopul evidențierii activității de distrugere a celulelor tumorale. Toate aceste tratamente se află încă în studiu.

Deși inițial s-a demonstrat a fi ineficientă în tratamentul melanoamelor, radioterapia s-a dovedit ulterior a fi utilă.

Radiațiile cu doze crescute per fracție produc o rată de răspuns mai bună decât tratamentul cu doze scăzute și fracționate. Radioterapia reprezintă tratamentul de elecție pentru pacienții cu multiple metastaze cerebrale simptomatice.

Perfuzia regională hipertermică a membrului cu agenți chimioterapici (ex.: melphalan) este tratamentul de elecție pentru pacienții cu recurențe locale sau leziuni în tranzit (diseminări în vasele limfatice) la nivelul extremităților sau când nu se poate interveni chirurgical. Scopul terapiei prin perfuzie regională este de a crește doza de agent chimioterapic cu răspuns maximal al tumorii la tratament și limitare a efectelor toxice sistemice. Deși dificil de administrat și asociat cu o serie de efecte secundare, el produce o rată crescută de răspuns la tratament (peste 50%). Introducerea în perfuzia intravenoasă de la nivelul membrului a factorului de necroză tumorală, alfa și gama-interferon, poate crește rata de răspuns a tumorii la tratament fără creșterea toxicității. Studiile clinice prospective sunt pe cale de a evalua folosirea perfuzării regionale a membrului afectat de melanom ca tratament adjuvant la pacienții cu stadiul I de boală. În plus, tot în cadrul acestor studii, se află utilizarea acestei metode în terapia metastazelor hepatice induse de melanom.

Factori patologici asociați cu cancerele pielii

Există o serie de afecțiuni cunoscute a fi asociate cu creșterea incidenței cancerelor cutanate. Unele sunt asociate cu neoplazii specifice, altele par a avea efecte mai reduse asupra susceptibilității pacienților la diferite cancere.

Afecțiunile asociate carcinomului bazocelular includ sindromul nevilor bazocelulari și nevul sebaceu Jadassohn. Sindromul nevului bazocelular este o afecțiune cu transmitere autozomal dominantă caracterizată prin inducerea posibilității de dezvoltare a sute de carcinoame bazocelulare în tinerețe. Prezența cavităților palmare și plantare reprezintă caracteristica de bază a bolii și în același timp surse neoplazice. Tratamentul se limitază doar la excizia leziunilor simptomatice și agresive. Nevul sebaceu Jadassohn este o leziune ce conține o serie de elemente ale țesutului cutanat și se dezvoltă în copilărie. Această leziune se asociază cu o varietate de neoplazii epidermice, cel mai frecvent fiind carcinomul bazocelular.

Afecțiunile asociate carcinomului spinocelular pot avea un rol cauzator în declanșarea și dezvoltarea neoplaziilor. Afecțiunile cutanate ce induc defecte cronice tegumentare, ca epidermoliza buloasă și lupusul eritematos, se asociază cu o incidență crescută a carcinomului spinocelular. Epidermodisplazia verucoasă este o afecțiune cu transmitere autozomal recesivă rară asociată infecției cu virusul papiloma uman. Leziuni extinse verucoase se dezvoltă precoce și deseori determină dezvoltarea carcinoamelor spinocelulare invazive în a doua perioadă a vieții.

Xeroderma pigmentară este o afecțiune cu transmitere autozomal recesivă asociată cu un defect la nivelul refacerii ADN-ului celular. Incapacitatea pielii de a reface defectele ADN induse de radiațiile solare determină o predispoziție a acestor indivizi la cancerele cutanate. Carcinoamele spinocelulare sunt mai frecvente, dar s-au întâlnit și carcinoame bazocelulare, melanoame și chiar leucemii acute induse de aceste tulburări.

Nevii displazici pot reprezenta precursorii melanomului. Sindromul de nevi displazici familial este o afecțiune cu transmitere autozomal dominantă. Pacienții dezvoltă multipli nevi displazici, iar studiile pe verticală au demonstrat o incidență de aproape 100% de dezvoltare a melanoamelor în aceste cazuri. Sindromul nevilor displazici familial este similar polipozei colice familiale și asocierii ei cu cancerul de colon. În timp ce dezvoltarea cancerului colic poate fi stopată printr-o colectomie totală, nu putem adopta o asemenea conduită radicală în cazul displaziei nevice familiale. Supravegherea cu atenție și biopsiile frecvente ale leziunilor suspectate de transformare malignă reprezintă cea mai bună terapie.

Alte cancere

Carcinomul cu celule Merkel (carcinomul primar neuroendocrin cutanat)

La origini pare a fi o variantă a carcinomului spinocelular, dar recent s-a demonstrat pe baza markerilor imunohistochimici că aceste carcinoame reprezintă diferențieri neuroepiteliale. Aceste tumori se asociază cu carcinoame spinocelulare sincrone sau metacrone în 25% din cazuri. Sunt tumori foarte agresive, de aceea se recomandă excizia largă a acestora cu margine de siguranță de 3cm. Rata recurențelor locale este crescută și metastazele la distanță afectează un pacient din trei. Limfadenectomia regională profilactică și radioterapia adjuvantă sunt recomandate în terapie. Prognosticul este mai sever decât în cazul melanoamelor maligne.

Boala Paget extramamară

Această tumoră este similară bolii mamare. Este o leziune cutanată care apare sub forma unei pete eritematoase, pruriginoase și persistente. Biopsia evidențiază celulele Paget clasice. Boala Paget pare a fi o extensie cutanată a unui adenocarcinom de bază, fără a se putea demonstra o asociere cu alte tumori.

Carcinoamele anexelor cutanate

Acest grup include cancerele glandelor apocrine, sudoripare și sebacee, toate fiind tumori rare. Ele au un potențial local destructiv și pot cauza moartea prin metastaze la distanțe.

Angiosarcoamele

Angiosarcomul se poate dezvolta spontan, cele mai frecvente localizări fiind la nivelul scalpului, feței și gâtului. Apare de obicei ca o echimoză care sângerează spontan și se mărește ca suprafață în absența vreunui traumatism. Tumorile pot crește în regiuni expuse radioterapiei sau pe fondul unor limfedeme cronice ale brațului după mastectomie (sindromul Stewart-Treves). Angiosarcomul dezvoltat în arii cutanate cu modificări cronice apare în ultimele decade ale vieții. Tumorile sunt formate din celule endoteliale anaplazice înconjurate de canale vasculare. În timp ce excizia chirurgicală a leziunilor incipiente poate determina ocazional vindecarea, prognosticul obișnuit este nefavorabil, cu o rată de supraviețuire la 5 ani mai mică de 20%. Chimioterapia și radioterapia sunt folosite în scop paleativ.

Sarcomul Kaposi

Sarcomul Kaposi apare sub forma unor noduli elastici albăstrui care afectează în special extremitățile, dar pot apare oriunde pe piele sau la nivel visceral. Aceste leziuni sunt de obicei multifocale, mai rar metastatice. Din punct de vedere

histologic sunt formate din capilare mărginite de celule endoteliale atipice. Leziunile incipiente se pot asemăna cu hemangioamele, în timp ce leziunile tardive conțin multiple celule fuziforme asemănându-se sarcoamelor.

Sindromul Kaposi clasic se întâlnește la populațiile est-europene sau cele din Africa subsahariană. Leziunile sunt agresive local dar merg cu perioade de remisiune. Extensia viscerală a leziunii este rară, dar subtipul african are o predispoziție pentru diseminarea în ganglionii limfatici. O varietate de sindrom Kaposi a fost descris la populațiile infectate HIV sau la cei imunodeprimați prin chimioterapie. Din motive necunoscute, sindromul Kaposi asociat cu SIDA afectează predilect populația masculină și mai rar drogații și hemofilicii. În această formă a bolii, leziunile se extind rapid la ganglionii limfatici, tractul gastrointestinal și aparatul respirator. Dezvoltarea asocierii SIDA – sindrom Kaposi se însoțește deseori cu infecții cu virus herpes-like.

Tratamentul pentru toate tipurile de sindrom Kaposi constă în iradierea leziunilor. Asocierea chimioterapiei este eficace în controlul bolii, deși mulți pacienți dezvoltă o infecție cu germeni oportuniști în timpul sau la scurt timp după întreruperea tratamentului. Tratamentul chirurgical este rezervat leziunilor care interferează cu funcțiile vitale de tipul obstrucției intestinale sau compromiterii căilor respiratorii.

Dermatofibrosarcoma protuberans

Afecțiunea constă în leziuni nodulare extinse în principal localizate la nivelul trunchiului, care deseori ulcerează și se suprainfectează. Pe măsură ce cresc în dimensiuni, leziunile devin dureroase. Din punct de vedere histologic, leziunile conțin celule fuziforme atipice, probabil de origine fibroblastică, localizate în jurul unei aglomerări de țesut de colagen. Uneori ele sunt confundate cu infecții ale cheloidului. Metastazele sunt rare și excizia chirurgicală a leziunii poate avea efecte curative. Excizia trebuie să fie completă deoarece recurențele locale sunt frecvente.

Fibrosarcomul

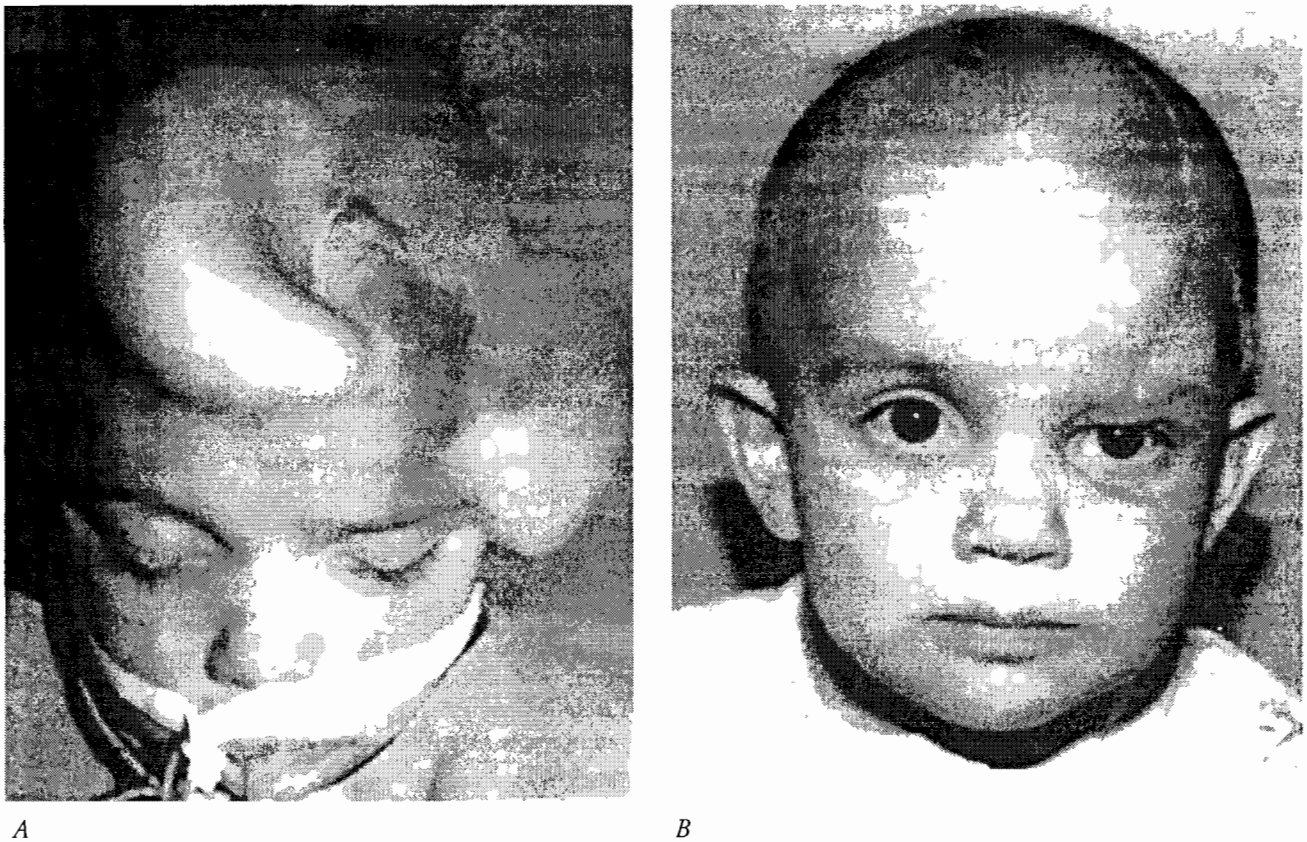
Fibrosarcoamele reprezintă mase voluminoase, neregulate dezvoltate în special din țesutul subcutanat adipos. Fibroblaștii apar modificați anaplazic și cu disfuncții de creștere. Dacă nu se excizează complet dezvoltă de obicei metastaze. Rata supraviețuirii la 5 ani de la excizie este de aproximativ 60%.

Liposarcomul

Liposarcomul se dezvoltă la nivelul planurilor musculare profunde și rar la nivelul țesutului subcutanat. Ele apar cel mai frecvent la nivelul coapsei. Lipoamele mari trebuie excizate și analizate histopatologic pentru a le diferenția de liposarcoame. Excizia largă este tratamentul optim, asociat cu radioterapie doar în cazul prezenței metastazelor.

TENDINȚE VIITOARE ÎN CHIRURGIA CUTANATĂ

Provocarea majoră în tratamentul chirurgical al afecțiunilor cutanate constă în repararea defectelor produse prin lipsă de substanță din cursul diferitelor boli sau alte tipuri de tulburări tisulare. Dezvoltarea grefelor de piele autologă pentru tratamentul defectelor cutanate a reprezentat un important pas înainte în acest sens. Totuși, obstacolele tehnice



A *B*

Fig. 13-13. *A.* Expender–ii tisulari sunt folosiți la nivelul scalpului unui copil pentru excizia unui neurofibrom. *B.* După excizie și sutura defectului de la nivelul scalpului.

de tipul contracției grefei, complicațiilor apărute la nivelul situsului donor și obstacolele biologice de tipul limitării regiunilor de prelevare a grefelor autologe, fac ca această tehnică să fie mai puțin utilizată decât ar trebui. Terapia chirurgicală viitoare în acest domeniu constă în dezvoltarea înlocuitorilor de piele. Cercetări recente sunt direcționate spre metodele de expansiune tisulară, expansiune a culturilor celulare și neogeneză cutanată.

Tehnicile pentru expansiunea tisulară au fost raportate încă din 1982. În timpul expansionării tegumentare cu implante balonate subcutanate (Fig. 13-13), se sintetizează un nou țesut epidermic și conjunctiv de colagen. O mare parte din țesutul nou format se integrează printre țesutul vechi. Expansiunea cutanată produce o limitare a cantității de țesut utilizate.

Expansiunea epidermului prin creștere și maturarea cheratinocitelor în culturi poate fi utilizată ca metodă terapeutică. Folosirea unui fragment tisular de mărimea unui timbru poștal produce în aceste condiții suficient epiteliu autolog pentru a acoperi o suprafață arsă de peste 90% din suprafața corpului (Fig. 13-14). Deși reprezintă un avantaj real în acoperirea plăgilor extinse, rezultatele finale sunt mai puțin optime. Astfel, epidermul de cultură descori se transformă bulos și se exfoliază asociindu-se cu o contractură a plăgii. Pielea (prin care înțelegem derm, vase, structuri anexe, pigmenți) este mult mai complexă decât epidermul simplu și de aceea metodele de înlocuire a celorlalte structuri cutanate afectate este încă în studiu.

Înlocuirea defectelor dermice cu materiale sintetice sau provenind de la cadavre este utilizată în practică. Colagenul bilaminar și proteoglicanul dermic (Integra) au fost aprobate de Food and Drug Administration pentru uzul clinic. Acest derm sintetic poate fi utilizat pentru acoperirea unor suprafețe lezate extinse, scăzând astfel pierderile lichidiene prin plagă, lucru extrem de important în evoluția ulterioară a pacienților arși. Vascularizația dermului se reia în două săptămâni, acoperirea finală a plăgii necesitând o grefă cutanată cu piele subțire. Rezultatul final funcțional și estetic este satisfăcător. În ciuda limitelor sale, metoda reprezintă prima tehnică de înlocuire a defectelor dermice ce va fi utilizată pe scară largă. Grefele cutanate autologe se revascularizează în 2-4 zile deoarece ele conțin deja o rețea capilară dermică. Pentru integrarea dermului sintetic ca o grefă autologă trebuie rezolvată problema rețelei vasculare care este practic inexistentă. Pigmentarea grefei sintetice se rezolvă prin repopularea acesteia cu melanocite din culturi; oricum, biologia celulei melanice este foarte complexă iar controlul procesului pigmentării este încă incipient. Cu metode de culturi tisulare mult mai sofisticate se poate crea un complex sistem de înlocuire a defectelor cutanate.

După cum discută cercetătorii despre factorii proteici care controlează vindecarea plăgilor și favorizează dezvoltarea tisulară, înlocuirea defectelor cutanate va fi posibilă prin neoorganogeneză tisulară completă. Caracterizarea acestor factori de creștere la nivel structural și funcțional este doar la început. Dar informațiile obținute în acest sens sunt substanțiale. Au fost izolați o serie de factori care cauzează proliferarea celulelor mezenchimale specifice (factor de creștere fibroblastic), migrarea (factor epidermal de creștere) și organizarea în structuri de tip capilar (factor de creștere beta transformat) sau chiar formarea de țesut organoid rudimentar. Aceasta poate permite generarea de țesut nou in situ pentru repararea defectelor cutanate.

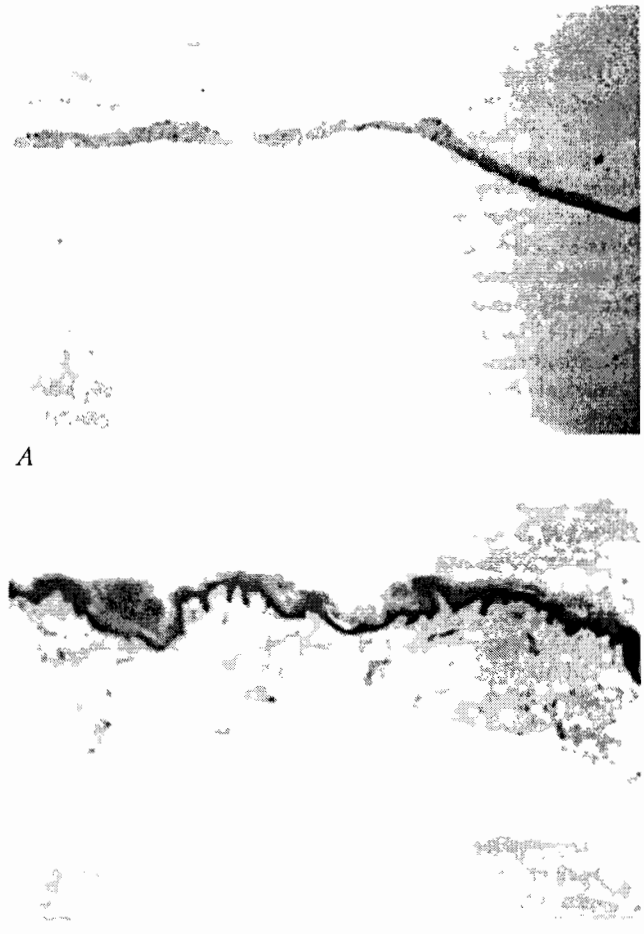


Fig. 13-14. A. Microfotografie a unei culturi de epiteliu matur; el delimitează matricea dermică; B. Microfotografie a unei grefe cutanate cu piele despicată și subțire pentru evidențierea diferenței dintre grosimea grefei și a epiteliului.

Bibliografie

Introducere

Ballantyne D, Converse J: *Experimental Skin Grafts and Transplantation Immunity*. New York, Springer-Verlag, 1979.

Medawar P: The behavior and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits. *J Anat* 78:176, 1944.

Anatomie și fiziologie

Anthony J, Huntsman T, Mathes S: Changing trends in the management of pelvic pressure ulcers: A 12-year review. *Decubitus* 5:44, 1992.

Baker H, Kligman AM: Technique for estimating turnover time of human stratum corneum. *Arch Dermatol* 95:408, 1967.

Bergstrom N, Braden B, et al: Multisite study of incidence of pressure ulcers and the relationship between risk level, demographic characteristics, diagnoses, and prescription of preventive interventions. *J Am Geriatr Soc* 44:22, 1996.

Braverman IM, Yen A: Ultrastructure of the human dermal microcirculation. II. The capillary loops of the dermal papillae. *J Invest Dermatol* 68:44, 1977.

Flaxman BA, Socio AC, et al: Changes in melanosome distribution in caucasoid skin following topical application of N-mustard. *J Invest Dermatol* 60:321, 1973.

Frost P, Weinstein GD, et al: The ichthyosiform dermatosis. II. Autoradiographic studies of dermal proliferation. *J Invest Dermatol* 47:561, 1966.

Johnson WC, Helwig EB: Histochemistry of the acid mucopolysaccharides of the skin in normal and in certain pathologic conditions. *Am J Clin Pathol* 40:123, 1961.

Meigel WN, Gay S, et al: Dermal architecture and collagen type distribution. *Arch Dermatol Res* 259:1, 1977.

Pessa M, Bland K, et al: Growth factors and determinants of wound repair. *J Surg Res* 42:207, 1987.

Pierce GF, Tarpley JE, et al: Detection of platelet-derived growth factor PDGF-AA in actively healing human wounds treated with recombinant PDGF-BB and absence of PDGF in chronic nonhealing wounds. *J Clin Invest* 96:1336, 1995.

Shimada S, Katz SI: The skin as an immunologic organ. *Arch Pathol Lab Med* 112:231, 1988.

Stingl G, Tamaki K, et al: Origin and function of epidermal Langerhans cells. *Immunol Rev* 53:149, 1980.

Tamaki K, Stingl G,et al: The origin of the Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 74:309, 1980.

Traumatisme

Alaish SM, Yager DR, et al: Hyaluronic acid metabolism in keloid fibroblasts. *J Pediatr Surg* 30:949, 1995.

Alster TS, Williams CM: Treatment of keloid sternotomy scars with 585 nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser. *Lancet.* 345:1198, 1995.

Colen SR: Pressure sores, in McCarthy JG (ed): *Plastic Surgery*. Philadelphia, WB Saunders, 1990, p 3797.

Ehrlich HP, Desmouliere A, et al: Morphological and immunochemical differences between keloid and hypertrophic scar. *Am J Pathol* 145:105, 1994.

Katz BE: Silicone gel sheeting in scar therapy. *Cutis* 56:65, 1995.

Infecții

Allen-Mersh TG: Pilonidal sinus: Finding the right track for treatment. *Br J Surg* 77:123, 1990.

Armstrong JH, Barcia PJ: Pilonidal sinus disease: The conservative approach. *Arch Surg* 129:914, discussion 917:919, 1994.

Attanoos RL, Appleton MA, et al: The pathogenesis of hidradenitis suppurativa: A closer look at apocrine and apoeccrine glands. *Br J Dermatol* 133:254, 1995.

Banerjee AK: Surgical treatment of hidradenitis suppurative. *Br J Surg* 79:863, 1992.

Bradley T, Brown RE, et al: Toxic epidermal necrolysis: A review and report of the successful use Biobrane for early wound coverage. *Ann Plast Surg* 35:124, 1995.

Fuzun M, Bakir H, et al: Which technique for treatment of pilonidal sinus-open or closed? *Dis Colon Rec* 37:1148, 1994.

Kelemen JJ III, Cioffi WG, et al: Burn center care for patients with toxic epidermal necrolysis [see comments]. *J Am Coll Surg* 180:273, 1995.

Martin DH, Mroczkowski TF, et al: A controlled trial of single dose of azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis. The Azithromycin for Chlamydial Infections Study Group. *N Engl J Med* 327:921, 1992.

Roujeau JC, Kelly JP, et al: Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 333:1600, 1995.

Schubiner HH, LeBarWD, et al: Evaluation of two rapid tests for the diagnosis of Chlamydia trachomatic genital infections. *Eur J Clin Micrbiol Infect Dis* 11:553, 1992 [published erratum appears in *Eur J Clinc Microbiol Infect Dis* 11:872, 1992].

Sondenaa K, Nesvik I, et al: The role of cetoxitin prophylaxis in chronic pilonidal sinus treated with excision and primary suture. *J Am Coll Surg* 180:157, 1995.

Tumori benigne

Burgdof WHC: Tumors of sebaceous gland differentiation, in Farmer ER, Hood AF (eds): *Pathology of the Skin*. Norwalk, CT, Appleton &Lange, 1990, p 615.

Fishman SJ, Mulliken JB: Hemangiomas and vascular malformations of infancy and childhood. *Pediatr Clin North Am* 40:1177, 1993.

Goldman MP, Fitzpatrick RE, et al: Treatment of port-wine stains (capillary malformation) with the flashlamp-pumped pulsed dye laser. *J Pediatre* 122:71, 1993.

Leikensohn J, Epstein L, et al: Superselective embolization and surgery of noninvoluting hemangiomas and av malformations. *Plast Reconstr Surg* 68:143, 1981.

Lister W: The natural history of strawberry naevi. *Lancet* 1:1429, 1938.

Sadan N, Wolach B: Treatment of hemangiomas of infants with high doses of prednisone. *J Pediatre* 128:141, 1996.

Tumori maligne

Albertini JJ, Cruse CW, et al: Intraoperative radio-lympho-scintigraphy improves sentinel lymph node identification for patients with melanoma. *Ann Surg* 223:217, 1996.

Balch CM, Soong SJ, et al: A comparison of prognostic factors and surgical results in 1,786 patients with localized (stage I) melanoma treated in Alabama, USA, and New South Wales, Australia. *Ann Surg* 1196:677, 1982.

Balch CM, Houghton AN, et al: *Cutaneous Melanoma*. 2d ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1992.

Barnhill RL, Busan KJ: *Pathology of Melanocytic Nevi and Malignant Melanoma*. Newton, MA, Butterworth-Heinemann, 1995.

Beitler AJ, Ptaszynski K, et al: Upper airway obstruction in a woman with AIDS-related laryngeal Kaposi's sarcoma. *Chest* 109:836, 1996.

Bostwick J, Pandergrast WJ, et al: Marjolin's ulcer: An immunologically privileged tumor? *Plast Reconstr Surg* 57:66, 1976.

Breslow A: Thickness, cross-sectional areas, and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanomas. *Ann Surg* 172:902, 1970.

Byers R, Kesler K, et al: Squamous carcinoma of the external ear. *Am J Surg* 146:447, 1983.

Carter DM, O'Keefe EJ: Hereditary cutaneous disorders, in Moscchella SSL, Hurley HJ (eds): *Dermatology*. Philadelphia, WB Saunders, 1985.

Chanda JJ: Extramammary Paget's disease: Prognosis and relationship to internal malignancy. *J Am Acad Dermatol* 13:1009, 1985.

Clark WH, Elder DE, et al: Dysplastic nevi and malignant melanoma, in Farmer ER, Hood AF (eds): *Pathology of the Skin*, East Norwalk, CT, Appleton &Lange, 1990, p 684.

Clark WH, Elder DE,et al: A model predicting survival in stage I melanoma based upon tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 81:1893, 1989.

Coburn RJ: Malignant ulcers following trauma, in *Cancer of the Skin*, vol 2. Philadelphia, WB Saunders, 1976, p 939.

Dogan B, Harmanyeri Y, et al: Intralesional alpha-2a interferon therapy for basal cell carcinoma. *Cancer Letters* 91:215, 1995.

Dutcher JP, Creekmore S, et al: Phase II study of high dose interleukin-2 and lymphokine activated killer cells in patients with melanoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 6:970, 1987.

Fleming ID, Amonette R, et al: Principles of management of basal and squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer* 75 (suppl 2):699, 1995.

Fleming MD, Hunt JL, et al: Marjolin's ulcer: A review and reevaluation of a difficult problem. *J Burn Care Rehabil* 11:460, 1990.

Friedman HI, Cooper PH, et al: Prognostic and therapeutic use of microstaging of cutaeous squamous cell carcinomas of the trunk and extremities. *Cancer* 56:109, 1985.

Greene MH, Clark WH, et al: High risk malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi. *Ann Intern Med* 102:458, 1985.

Hall AF: Relationship of sunlight, complexion, and heredity to skin carcinogenesis. *Arch Dermatol* 61:589, 1950.

Harris MN, Gumport SL, et al: Axillary lymph node dissection for melanoma. *Surg Gynecol Obstet* 135:936, 1972.

Hurwitz RM, Egan WT, et al: Bowenoid papulosis and squamous cell carcinoma of the genitalia: Suspected sexual transmission. *Cutis* 39:193, 1987.

Kirkwood JM, Strawderman MH, et al: Interferon alpha-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 14:7, 1996.

Krementz ET, Ryan RF, et al: Hyperthermic regional perfusion for melanoma of the limbs, in Balch CM, Houghton AN (eds): *Cutaneous Melanoma*, 2d ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1992, chap 35.

Lee CA, Fritz KA, et al: Second cutaneous malignancies in patients with mycosis fungoides treated with nitrogen mustard. *J Am Acad Dermatol* 7:590, 1982.

Lippman SM, Parkinson DR, et al: 13-cis-retinoic acid and interferon alpha-2a: Effective combination therapy for advanced squamous cell carcinoma of the skin. *J Natl Cancer Inst* 84:235, 1992.

Luanda J, Nenscke CI, et al: The Tanzanian human albino skin: Natural history. *Cancer* 55:1823, 1985.

Mohs FE: *Chemosurgery, Microscopically Controlled Surgery for Skin Cancer*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1978.

Morton DL, Wen DR,et al: Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early-stage melanomas of the head and neck. *J Clin Oncol* 11:1751, 1993.

Noel JC, Hermans P: Herpes virus-like DNA sequence and Kaposi's sarcoma: Relationship with epidemiology, clinical spectrum, and histologic features. *Cancer* 77:2132, 1996.

O'Connor WJ, Brodland DG: Merkel cell carcinoma. *Dermatol Surg* 22:262, 1996.

Orth G: Epidermodysplasia verruciformis: A model for understanding the oncogenicity of human papillomaviruses. *Ciba Found Symp* 120:157, 1986.

Overgaard J, Overgaard M, et al: Some factors of importance in the radiation treatment of malignant melanoma. *Radiother Oncol* 5:183, 1986.

Rigel DS, Kopf AN, et al: The rate of malignant melanoma in the US: Are we making an impact? *J Am Acad Dermatol* 17:1050, 1987.

Rhodes AR, Seki Y, et al: Melanosomal alterations in dysplastic melanocytic nevi: A qantitative, ultrastructural investigation. *Cancer* 61:358, 1988.

Schwartz RA, Birnkrant AP, et al: Squamous cell carcinoma in dominant type epidermolysis bullosa dystrophica. *Cancer* 47:615, 1981.

Sim FH, Taylor WF, et al: Lymphadenectomy in the management of stage I malignant melanoma: A prospective randomized study. *Mayo Clin Proc* 61:697, 1986.

Tavio M, Vaccher E, et al: Combination chemotherapy with doxorubicin, bleomycin, and vindesine for AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Cancer* 77:2117, 1996.

Veronesi U, Adams J, et al: Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities. *Cancer* 49:2420, 1982.

Wang CY, Brodland DG, et al: Skin cancer associated with acquired immunodeficiency syndrome. *Mayo Clin Proc* 70:766, 1995.

Thom AC, Alexander HR, et al: Cytokine levels and systemic toxicity in patients undergoing isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor, interferon-gamma, and melphalan. *J Clin Oncol* 13:264, 1995.

Wick MR: Malignant tumors of the epidermis, in Farmer ER, Hood AF (eds): *Pathology of the Skin*. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1990, p 568.

Zeitels J, LaRossa D, et al: A comparison of local recurrence and resection margins for stage I primary cutaneous malignant melanoma. *Plast Reconstr Surg* 81:688, 1988.

Orientări viitoare în chirugia pielii

Austad E, Thomas S, et al: Tissue expansion: Dividend or loan. *Plast Reconstr Surg* 78:63, 1986.

Cuono C, Langdon R, et al: Composite autologous-allogeneic skin replacement: Development and clinical application. *Plast Reconstr Surg* 80:626, 1987.

Cuono C, Halaban R, et al: Mixed keratinocyte-melanocyte cultures: An approach to immediate and secondary repigmentation after burn injury. *Proc Am Burn Assoc*, 20:13, 1988.

Galico G, O'Connor N, et al: Permanent coverage of large burn wounds with autologous cultured human epithelium. *N Engl J Med* 311:448, 1984.

Heimbach D, Lutterman A, et al: Artificial dermis for major burns: A multicenter randomized clinical trial. *Ann Surg* 308:313, 1988.

Radovan C: Breast reconstruction after mastectomy using the temporary expander. *Plast Reconstr Surg* 74:482, 1982.

Reinwald J, Green H: Serial cultivation strains of human epidermal keratinocytes: The formation of keratinizing colonies from a single cell. *Cell* 6:331, 1975.

Rifkin D, Moscatelli D: Recent developments in the cell biology of basic fibroblast growth factor. *J Cell Biol* 109:1, 1989.

Sporn MD, Roberts AB: The transforming growth-factor-betas, in Sporn MB, Roberts AB (eds): *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol 95, part I, chap 8, Peptide Growth Factors and Their Receptors I. New York, Springer-Verlag, 1990, p 419.

Thompson J, Haudenschild C, et al: Heparin-binding growth factor 1 induces the formation of organoid neovascular structures in vivo. *Proc Natl Acad Sci* 86:7928, 1989.

Young DM, Greulich KM, et al: Species-specific in-situ hybridization with fluorochrome-labeled DNA probes to study vascularization of human skin grafts on athymic mice. *J Burn Care Rehab* 17:305, 1996.

CAPITOLUL 14

Sânul

Kirby I. Bland, Michael P. Vezeridis şi Edward M. Copeland III

Introducere
Embriologie
Anatomie şi dezvoltare
Fiziologie
Ginecomastia
Diagnostic
Patologie inflamatorie şi infecţioasă
Leziuni benigne
Leziuni neproliferative
Chisturile
Leziuni proliferative
Carcinomul mamar
Incidenţa
Etiologia
Istoria naturală
Histopatologie
Carcinomul neinvaziv (in situ) de origine ductală şi lobulară
Malignităţi invazive
Tratament
Aspecte istorice
Terapia actuală
Terapia în cancerul de sân precoce şi în boala in situ
Evaluarea mastectomiei radicale modificate
Chirurgia conservatoare
Reconstrucţia mamară
Terapia adjuvantă
Terapia antiestrogenică
Adrenalectomia
Aplicaţii
Cancerul mamar la bărbaţi
Cancerul mamar în timpul sarcinii şi al lactaţiei

INTRODUCERE

Sânul, sau glanda mamară, este o particularitate distinctivă a clasei mamiferelor. De la pubertate până la exitus, sânul este subiectul unor modificări permanente, fizice şi fiziologice legate de menstruaţii, sarcină, gestaţie şi menopauză. Impactul patologiei mamare asupra ţărilor vestice este reprezentat de importanţa tot mai mare a incidenţei cancerului de sân, care continuă să crească în mod constant. Una din două femei va solicita consult medical pentru afecţiuni mamare, aproximativ una din patru femei va suporta o biopsie mamară şi una din nouă femei americane va dezvolta o formă de cancer mamar.

EMBRIOLOGIE

Sânul este o glandă de origine cutanată profund modificată, care se dezvoltă în grosimea ectodermului, constituind alveole şi ducte. Ţesutul conjunctiv ce asigură vascularizaţia este derivat exclusiv din mezenchim. În săptămâna a cincea sau a şasea a dezvoltării fetale, la nivelul embrionului sunt evidente două benzi ventrale de ectoderm îngroşat (creste mamare, „linii de lapte"). La majoritatea mamiferelor se dezvoltă perechi de glande de-a lungul acestor creste, care se întind de la baza membrului anterior (viitoarea axilă) până la nivelul membrului posterior (regiunea inghinală). Aceste creste nu sunt proeminente la embrionul uman şi dispar în scurt timp, cu excepţia unei mici porţiuni, care poate persista în regiunea pectorală. Glandele mamare accesorii (polimastia) sau mameloanele accesorii (politelia) pot apărea de-a lungul crestei mamare originale sau a „liniei de lapte" (fig. 14-1), dacă nu se produce regresiunea normală.

Fiecare glandă mamară se dezvoltă în grosimea ectodermului şi iniţiază un mugure tisular primitiv în mezenchimul adiacent.

Fiecare mugure primar iniţiază dezvoltarea a 15-20 de muguri secundari sau excrescenţe. La făt, cordoanele epiteliale se dezvoltă din mugurii secundari şi se extind în profunzimea ţesutului conjunctiv de la nivelul peretelui toracic. Lumenul dezvoltă excrescenţe ce formează canalele galactofore, cu ramificaţii proeminente. La naştere, canalele galactofore se deschid la nivelul unei depresiuni epiteliale superficiale, numită tubercul mamar. În copilărie, tuberculul devine proeminent şi se transformă în mamelon, ca o consecinţă a proliferării mezenchimale. În cazul în care tuberculul nu se transformă într-o proeminenţă suprategumentară, apare o malformaţie congenitală, recunoscută la 2-4% dintre pacienţi ca mameloane ombilicate.

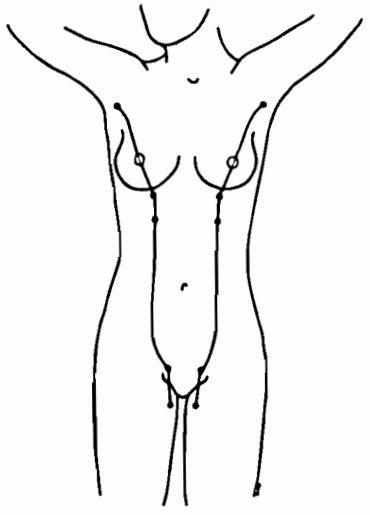


Fig. 14-1. Creasta mamară. (după: *Bland KI, Romrell LJ: Congenital and acquired disturbances of breast development and growth, in Bland KI, Copeland EM III (eds): The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases, Philadelphia, WB Saunders, 1991, chap. 4, p. 70, cu permisiunea.*)

La nou-născuți, de sex feminin sau masculin, poate fi evidentă o mărire tranzitorie a mugurelui mamar, care poate produce o secreție denumită „lapte de vrăjitoare" Aceste modificări tranzitorii apar ca răspuns la hormonii materni care traversează circulația placentară materno-fetală.

La naștere, sânii apar identici, în fond, la ambele sexe și sunt reprezentați numai de canalele galactofore majore. Glanda nu se dezvoltă la sexul feminin până la pubertate. După accea, organul se mărește rapid, ca răspuns la secreția de estrogeni și progesteron a ovarelor. Stimularea hormonală declanșează proliferarea atât a țesutului glandular, cât și a țesutului gras și conjunctiv, ce reprezintă elemente de suport ale sânului. Țesutul glandular rămâne incomplet dezvoltat până la apariția sarcinii. La naștere, ductele intralobulare se dezvoltă rapid și formează muguri, care devin alveole.

Absența unilaterală a sânului *(amastia)* este mai comună decât amastia bilaterală ; ambele situații aparând mai frecvent la sexul feminin. Aceste anomalii congenitale rare apar ca urmare a inhibării crestei mamare, în săptămâna a 6-a a dezvoltării fetale. Tipic, absenței bilaterale a mamelonului și a țesutului mamar nu li se asociază alte malformații. În contrast, Alfred Poland descrie absența musculaturii (marele și micul pectoral) centurii scapulare și malformații ale membrului superior ipsilateral asociate cu amastia unilaterală. Hipoplazia sau absența completă a sânului sau a mamelonului ipsilateral, defectele costale sau de cartilaj costal, hipoplazia țesutului subcutanat al peretelui toracic și brahisindactilia constituie *sindromul Poland.*

Hipoplazia mamară poate fi indusă, de asemenea, iatrogen. Deficiența în dezvoltarea completă a sânului rudimentar, la sexul feminin sau masculin, poate fi provocată prin manipulare terapeutică, lezarea primordiului mamar în copilărie sau în statusul prepubertar. Mecanismele iatrogene recunoscute, care determină hipoplazia sânului, sunt reprezentate de traumatisme, abcese, incizii, leziuni infecțioase și radioterapie.

Sinmastia este termenul, stabilit relativ recent, pentru confluența medială a sânilor. Această malformație rară este recunoscută prin unirea sânilor de-a lungul liniei mediane, aceștia fiind, de obicei, simetrici. Confluența presternală a țesuturilor, care este asociată cu *macromastia,* este mult mai comună.

Mameloanele supranumerare sau *accesorii* sau *politelia* este o malformație congenitală minoră, relativ comună, care apare la ambele sexe cu o frecvență estimată de 1:100 până la 1:500 de persoane. Politelia poate fi asociată cu anomalii ale tractului urinar (agenezie renală sau carcinom), anomalii ale sistemului cardiovascular (tulburări de conducere, hipertensiune, malformații cardiace congenitale) și alte afecțiuni (stenoze pilorice, epilepsie, malformații ale urechii și artrogripoză)

Sânii sau mameloanele supranumerare pot apărea de-a lungul crestei mamare, în orice mărime și configurație, de obicei între mamelon și simfiza pubiană. *Sindromul Turner* (agenezia sau disgenezia ovariană) și *sindromul Fleischer* (deplasarea laterală a mameloanelor față de linia medioclaviculară cu hipoplazie renală bilaterală) pot prezenta, ca și component, polimastia. Prezența *țesutului mamar accesor* sau *ectopic axilar* reprezintă o situație puțin frecventă, de obicei bilaterală.

ANATOMIE ŞI DEZVOLTARE

Situat între fascia superficială și peretele toracic anterior, sânul este alcătuit din 15-20 de lobi de țesut glandular de tip tubuloalveolar (fig. 14-2). Lobii sunt uniți prin țesut conjunctiv fibros; țesutul adipos se interpune din abundență între lobuli. Țesutul conjunctiv subcutanat înconjoară glanda și trimite septuri între lobi și lobuli, constituind un suport structural pentru elementele glandulare. Stratul profund al fasciei superficiale, care acoperă suprafața posterioară a sânului, este situat în apropierea fasciei profunde (pectorale) a peretelui toracic, cu care fuzionează în câteva puncte. *Bursa retromamară* poate fi identificată chirurgical pe fața posterioară a sânului, între stratul profund al fasciei superficiale și fascia profundă care acoperă pectoralul mare, în apropierea mușchilor de la nivelul peretelui toracic. Bandelete fibroase de țesut conjunctiv traversează țesutul parenchimatos, extinzându-se de la nivelul stratului profund al fasciei superficiale (hipoderm), pentru a se atașa pe dermul tegumentar. Aceste ligamente suspensorii (Cooper) se inseră perpendicular pe stratul fascial superficial delicat al dermului și permit mobilitatea sânului în timp ce asigură suportul structural.

La sexul feminin, sânul matur se întinde de la nivelul coastei a doua sau a treia până în șanțul submamar, aproximativ la nivelul coastei a șasea sau a șaptea. Transversal, se întinde de la marginea laterală a sternului la linia axilară anterioară sau mijlocie. Suprafața profundă, sau posterioară, acoperă o porțiune din fascia profundă care învelește pectoralul mare, serratusul anterior și mușchiul oblic extern abdominal, precum și porțiunea superioară a tecii dreptului abdominal. Prelungirea axilară (Spence) se întinde superolateral în regiunea axilară anterioară. Jumătatea superioară a sânului, și în mod particular cadranul superoextern, conține un volum de țesut glandular mai mare decât celelalte sectoare.

La *maturitate,* componentele glandulare constituie o protuberanță de formă conică. Baza conului este aproape circulară, măsurând 10-12 cm în diametru și 5-7 cm grosime. La maturitate, sunt evidente variații foarte mari, în ceea ce privește mărimea, conturul și densitatea sânului. Sânul nuliparelor are o configurație hemisferică tipică, cu o aplatizarea caracteristică supramamelonară. În contrast, la *multipare* și sub stimularea hormonală care însoțește *sarcina* și *lactația,* sânul devine mai mare și de o formă mai alungită, crescând în volum și în densitate. La *senescență,* sânul în vârstă devine aplatizat, placid, cu o configurație mai alungită și un volum redus.

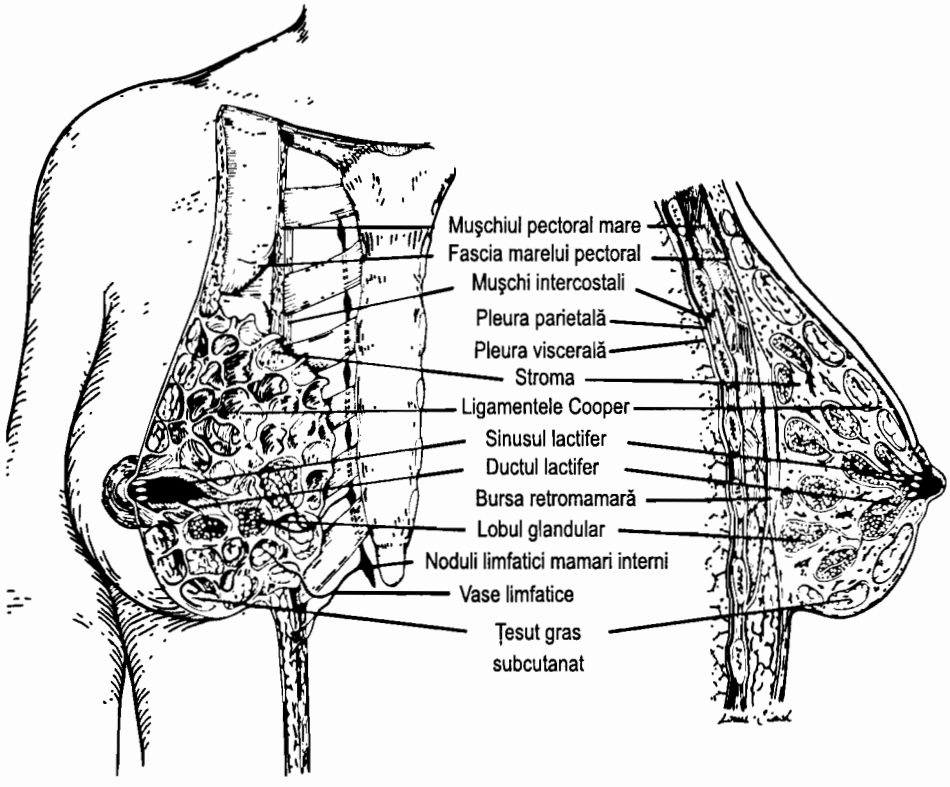


Fig. 14-2. O secțiune tangențială prin sân, la nivelul peretelui toracic și o secțiune transversală (sagitală) prin sân și peretele toracic adiacent (După: *Romrell LJ, Bland KI: Anatomy of the breast: axilla, chest wall, and related metastatic sites, in Bland KI, Copeland EM III (eds.) Congenital and acquired disturbances of breast development and growth, in Bland KI, Copeland EM III (eds.): The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases, Philadelphia, WB Saunders, 1991, chap. 2, p. 18, cu permisiunea.*)

Mamelonul și areola. Epidermul de la nivelul mamelonului și al areolei este foarte pigmentat, cu încrețituri variabile. Complexul este acoperit de epiteliu scuamos stratificat keratinizat. La pubertate, tegumentul devine mai pigmentat și mamelonul proeminent. În timpul sarcinii, areola se lărgește și pigmentația se intensifică. Benzi de fibre musculare netede, dispuse radial și circumferențial în țesutul conjunctiv dens și longitudinal de-a lungul canalelor galactofore, se extind ascendent spre mamelon. Aceste fibre musculare sunt responsabile de erecția mamelonului, care apare datorită unor stimuli variați, senzoriali și termali.

Areola conține glande sebacee, glande sudoripare și glande areolare accesorii. Aceste glande accesorii determină mici denivelări ale suprafeței areolare (tuberculii Montgomery). Extremitatea mamelonului conține numeroase terminații nervoase senzoriale și corpusculi Meissner în papilele dermale; areola conține un număr mai mic de asemenea structuri. Inervația senzorială bogată a sânului, în mod deosebit a mamelonului și a areolei, este extrem de importantă funcțional, deoarece suptul copilului declanșează un lanț de evenimente neurohumorale care determină eliberarea laptelui.

Țesutul mamar inactiv. Glandele tubuloalveolare, derivate din glande sudoripare modificate de la nivelul epidermului, sunt localizate la nivelul țesutului subcutanat. La adult, fiecare 15-20 de *lobi* din glandele tubuloalveolare ramificate se termină într-un *duct galactofor* (cu diametrul de 2-4 mm), care se deschide printr-un orificiu constrictor (cu diametrul de 0,4-0,7 mm) în ampula mamelonară (vezi fig. 14-2). Imediat sub areolă, fiecare duct prezintă o porțiune dilatată, *sinusul galactofor*. Tapetate cu epiteliu stratificat scuamos, aceste ducte prezintă o tranziție graduală către un epiteliu bistratificat cu celule cuboidale, care se transformă apoi într-un singur strat de celule columnare sau cuboidale, în restul sistemului ductal. Celulele mioepiteliale de origine ectodermală sunt situate între celulele epiteliale de suprafață, la nivelul laminei bazale. În porțiunea secretorie a glandei și în ductele mari, aceste celule conțin miofibrile și sunt similare microscopic celulelor musculare netede.

În glanda inactivă, componenta glandulară este rară și constă, în principal, în elemente ductale (fig. 14-3). În timpul menstruației, sânul suferă modificări ciclice. În faza precoce a ciclului menstrual, canalele galactofore apar ca niște cordoane cu lumene reduse sau absente. Sub stimulare estrogenică, în apropierea momentului ovulației, celulele secretorii devin mai înalte, apar lumenele ductale și se acumulează un mic volum de secreții. După aceea, se acumulează fluid și lipide în țesutul conjunctiv. În absența persistenței hormonale, în restul ciclului menstrual, componentele glandulare regresează către un status mai puțin activ.

Glanda mamară activă – Sarcina și lactația. În sarcină și premergător lactației, glandele suferă un proces marcat de proliferare, dezvoltare și maturare. O dată cu mărirea de volum a sânului, ca răspuns la stimulul hormonal, limfocitele, celulele plasmocitare și eozinofilele infiltrează și se acumulează în componentele fibroase ale țesutului conjunctiv.

Dezvoltarea țesutului glandular este asimetrică; pot apărea variate grade de dezvoltare la nivelul unui singur lobul. În timpul diviziunii celulare ce urmează fazei mitotice, canaliculele se ramifică și încep să se dezvolte alveolele. Dezvoltarea alveolară devine mai proeminentă în al treilea trimestru de sarcină (fig. 14-4). După terminarea sarcinii, proliferarea încetează și mărirea de volum a sânilor consecutivă apare prin hipertrofia celulelor alveolare și acumularea produselor secretorii în lumenul ductelor.

Celulele secretorii conțin reticul endoplasmic abundent, un număr moderat de mitocondrii mărite, complexe Golgi și un număr de lizozomi denși. Există două substanțe distincte produse de aceste celule și ele sunt eliberate prin mecanisme diferite: (1) componenta proteică a laptelui, sintetizată în reticulul endoplasmic granular și (2) componenta

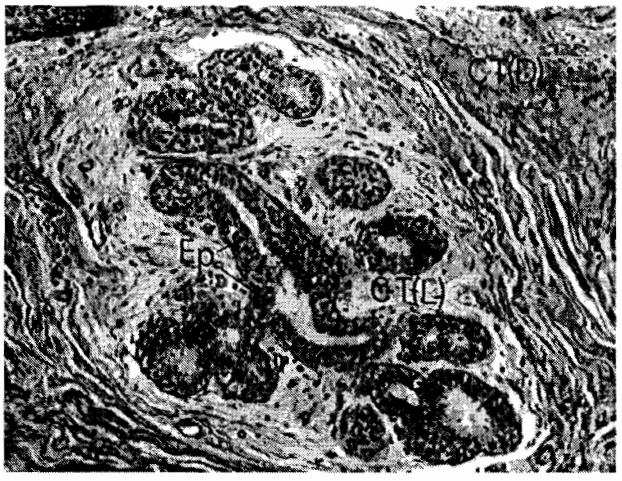


Fig. 14-3. Glanda mamară umană inactivă sau în repaus (x 160). Elementele epiteliale (Ep) sau glandulare sunt cuprinse în țesut conjunctiv lax, CT(L). În cadrul lobulului, celulele epiteliale reprezintă elementele ductale primare. Țesutul conjunctiv dens, CT(D), înconjoară lobulul. (După: *Romrell LJ, Bland KI: Anatomy of the breast: axilla, chest wall, and related metastatic sites, în Bland KI, Copeland EM III (eds.) Congenital and acquired disturbances of breast development and growth, in Bland KI, Copeland EM III (eds.): The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases, Philadelphia, WB Saunders, 1991, chap. 2, p. 20, cu permisiunea.*)

lipidică sau grăsoasă a laptelui, ce se formează ca picături libere de lipide în citoplasmă. Aceste componente ale laptelui se formează prin secreție merocrină (proteinele) și secreție apocrină (lipidele).

Laptele eliberat în primele câteva zile după naștere este denumit *colostru*. Colostrul are un conținut redus în lipide, dar conține cantități considerabile de anticorpi, care sunt transferați pasiv de la mamă la făt prin intermediul placentei. În timpul proliferării și al dezvoltării, limfocitele și celulele plasmocitare infiltrează stroma mamară și se consideră că ar fi sursa componentelor din colostru. O dată cu reducerea acestor structuri celulare, încetează producția de colostru și se eliberează un lapte încărcat cu lipide.

Vascularizația. Glanda mamară primește irigația sangvină, în principal, din: (1) ramuri perforante din artera mamară internă; (2) ramuri laterale din arterele intercostale posterioare și (3) diverse ramuri din artera axilară, inclusiv toracică superioară, toracică laterală și ramuri pectorale din artera toracoacromială (fig 14-5). A doua, a treia și a patra arteră perforantă anterioară dau ramuri care se ramifică la nivelul sânului ca artere mamare mediale. Vasele toracice laterale dau ramuri pentru mușchii serratus anterior, marele și micul pectoral și subscapulari. De asemenea, dau ramuri mamare laterale pentru porțiunile laterale ale marelui pectoral.

Venele sânului urmează traiectul arterelor; drenajul venos primar este îndreptat spre axilă. Există trei grupuri principale de vene care asigură drenajul peretelui toracic și al sânului: (1) ramuri perforante ale venei toracice interne; (2) tributare ale venei axilare și (3) ramuri perforante ale venelor intercostale laterale. Limfaticele urmăresc, de obicei, traiectului vaselor sangvine.

Tributarele venoase vertebrale (plexul Batson) pot constitui o rută secundară pentru metastaze în cancerul de sân. Acest plex înconjoară vertebrele și se întinde de la baza craniului până la sacru. Între acest plex și venele asociate organelor toracice, abdominale și pelvice există canale venoase. Acest model potențial explică metastazele vertebrale, craniene, la nivelul oaselor pelvice și al sistemului nervos, în absența metastazelor pulmonare.

Inervația sânului. Inervația senzorială este asigurată de ramurile cutanate laterale și anterioare ale nervilor intercostali II-VI. Nervii sânului provin, în special, din nervii intercostali IV, V și VI. O suprafață tegumentară limitată de la nivelul porțiunii superioare a sânului este inervată de nervi din plexul cervical, în mod specific de ramurile anterioare și mediale din nervul *supraclavicular*.

Ramurile laterale ale *nervilor intercostali* părăsesc spațiile intercostale printre fasciculele mușchiului serratus anterior. Acești nervi deservesc peretele toracic anterolateral; ramurile III-VI, cunoscute sub denumirea de *ramuri mamare laterale*, deservesc sânul. *Nervul intercostal brahial* este ramura laterală a celui de-al doilea nerv intercostal și este, în mod obișnuit, vizualizat în timpul disecției chirurgicale a axilei. Rezecția nervului intercostal brahial determină pierderea sensibilității pe fața mediosuperioară a brațului și a axilei.

Fig. 14-4. Glanda mamară umană proliferativă sau activă (în sarcină) (x160). Elementele alveolare ale glandei devin extrem de evidente în timpul perioadei proliferative precoce (compară cu fig. 14-3). La nivelul lobului sunt prezente alveole (A) distincte. Alveolele se continuă cu un duct (D). Alveolele sunt înconjurate de țesut conjunctiv cu celularitate înaltă (CT). Lobulii individuali sunt separați prin septuri de țesut conjunctiv dens. (După: *Romrell LJ, Bland KI: Anatomy of the breast: axilla, chest wall, and related metastatic sites, in Bland KI, Copeland EM III (eds.): Congenital and acquired disturbances of breast development and growth, în Bland KI, Copeland EM III (eds.): The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases, Philadelphia, WB Saunders, 1991, chap. 2, p. 20, cu permisiunea.*)

Drenajul limfatic. Limitele drenajului limfatic al axilei nu sunt bine stabilite. Există, de asemenea, variații considerabile în ceea ce privește poziția ganglionilor regionali. Deși anatomiștii definesc, de obicei, cinci grupuri de ganglioni axilari, chirurgii identifică șase grupuri primare (fig. 14-6 și 14-7). (1) *Grupul venei axilare* sau *grupul lateral* este constituit din patru- șase ganglioni, medial sau posterior față de venă; aceștia primesc cea mai mare parte a drenajului limfatic de la nivelul membrului superior. (2) *Grupul mamar extern* (grupul anterior sau pectoral) cuprinde cinci sau șase noduli,

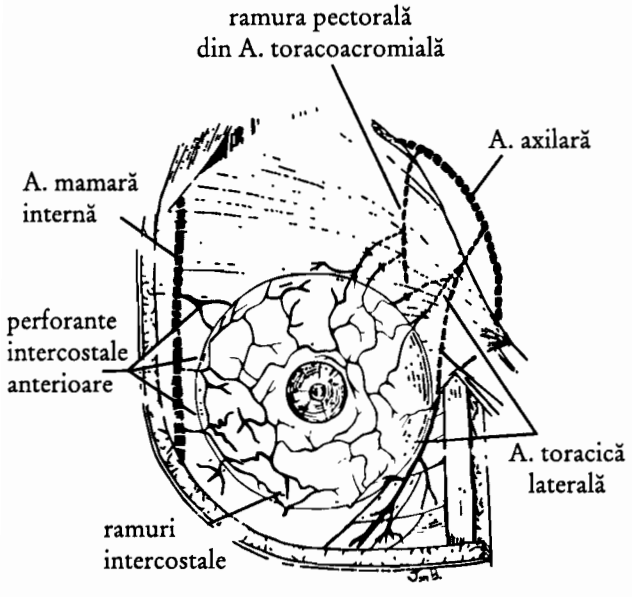


Fig. 14-5. Distribuția arterială a sângelui la nivelul sânului, al axilei și al peretelui toracic. (După: *Romrell LJ, Bland KI: Anatomy of the breast: axilla, chest wall, and related metastatic sites, în Bland KI, Copeland EM III (eds.): Congenital and acquired disturbances of breast development and growth, în Bland KI, Copeland EM III (eds.): The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases, Philadelphia, WB Saunders, 1991, chap. 2, p. 26, cu permisiunea.*)

de-a lungul marginii inferioare a mușchiului pectoral mic, în vecinătatea vaselor toracice laterale. Acest grup primește majoritatea drenajului limfatic din regiunea laterală a sânului. (3) *Grupul scapular (posterior* sau *subscapular)* conține cinci-șapte ganglioni, de la peretele posterior al axilei până la marginea laterală a scapulei și se învecinează cu vasele subscapulare. Acești noduli primesc, în principal, limfa din regiunea infero-posterioară a gâtului, posterioară a trunchiului și regiunea posterioară a umărului. (4) *Grupul central* cuprinde trei sau patru grupe de noduli incluși în grăsimea axilară, imediat posterior de micul pectoral. Acest grup primește limfa de la cele trei grupuri precedente, dar poate drena și limfatice direct de la nivelul sânului. (5) *Grupul subclavicular (apical)* conține 6-12 grupe de ganglioni, posterior și superior față de marginea superioară a micului pectoral. Acest grup primește limfa de la toate grupele ganglionare axilare și se unește cu vasele eferente de la nodulii subclaviculari, pentru a forma *trunchiul subclaviu.* (6) *Grupul interpectoral (al lui Rotter)* cuprinde unul până la patru noduli, interpuși între marele și micul pectoral. Limfa din acești ganglioni trece direct în grupurile central și subclavicular.

După cum este reprezentat în fig. 14-7, aceste grupuri ganglionare sunt împărțite pe niveluri, în funcție de raportul pe care îl au cu micul pectoral. Ganglionii localizați lateral sau sub marginea inferioară micului pectoral constituie *nivelul I ganglionar* și sunt reprezentați de grupurile *mamar extern, al venei axilare* și *subscapular.* Nodulii situați profund sau în spatele micului pectoral constituie *nivelul II ganglionar* și sunt reprezentați de *grupul central.* Nodulii localizați medial sau deasupra marginii superioare a pectoralului mic sunt *nivelul III ganglionar* și conțin *grupul ganglionilor limfatici subclaviculari.*

Fluxul limfatic. Boala metastatică a sânului apare, predominant, pe rute care se extind și se ramifică în direcții multiple, prin tegument și limfaticele mezenchimale. Fluxul limfatic este unidirecțional, cu excepția stărilor patologice, și are o rută preferențială, de la periferie către partea dreaptă a cordului. Fluxul limfatic preferențial către axilă este observat în leziunile toracice superioare anterolaterale. Limfaticele dermului sunt intim asociate cu limfaticele mai profunde, ale planurilor fasciale subiacente ; acest lucru explică potențialul multidirecțional pentru drenajul neoplasmelor mamare superficiale. Există două direcții accesorii pentru fluxul limfatic de la nivelul parenchimului mamar spre ganglionii de la vârful axilei: căile *transpectorală* și *retropectorală. Ganglionii interpectorali (ai lui Rotter),* situați între micul și

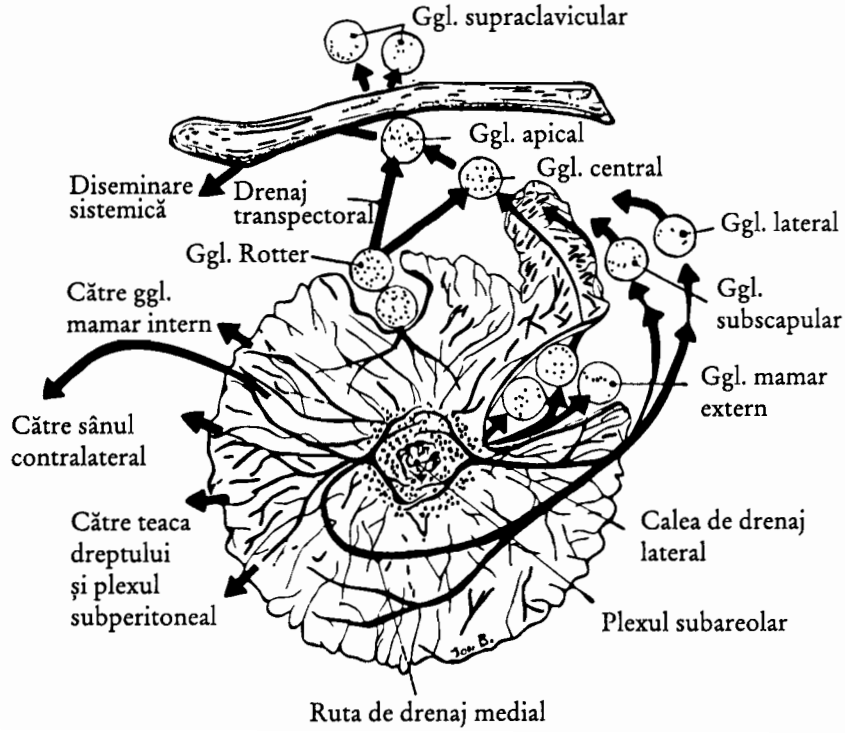


Fig. 14-6. Reprezentarea schematică a sânului, cu localizarea poziției ganglionilor limfatici în raport cu sânul și ilustrarea rutelor de drenaj limfatic. Săgețile indică rutele de drenaj limfatic (vezi textul). (După: *Romrell LJ, Bland KI: Anatomy of the breast: axilla, chest wall, and related metastatic sites, în Bland KI, Copeland EM III (eds.): Congenital and acquired disturbances of breast development and growth, in Bland KI, Copeland EM III (eds.): The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases, Philadelphia, WB Saunders, 1991, chap. 2, p. 28, cu permisiunea.*)

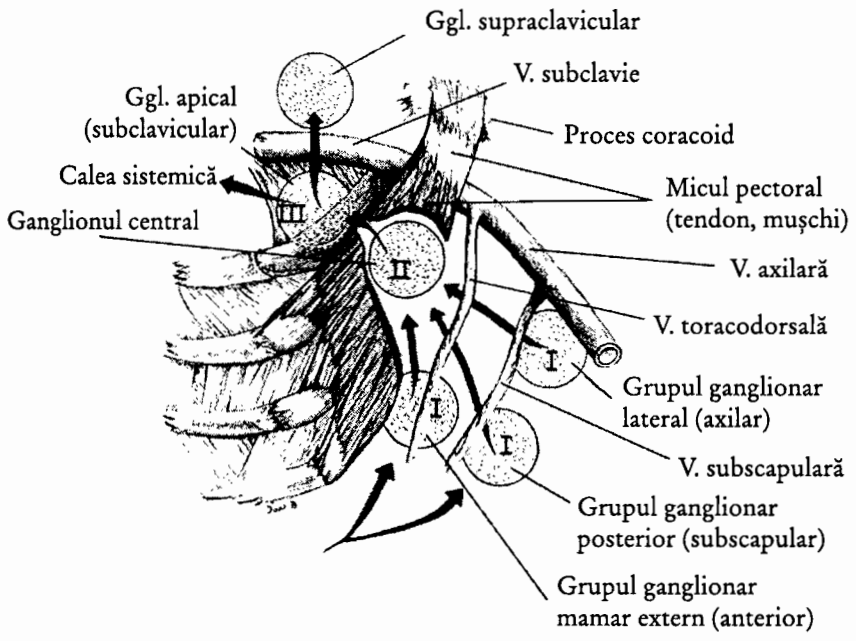


Fig. 14-7. Reprezentare schematică, ilustrând grupurile ganglionare limfatice majore, asociate cu drenajul limfatic al sânului. Cifrele romane indică trei niveluri sau grupe limfoganglionare care sunt definite în funcție de poziția lor față de mușchiul pectoral mic. Nivelul I include limfonodulii localizați lateral de micul pectoral; nivelul II, limfoganglionii situați profund față de mușchi; și nivelul III, limfonodulii localizați medial față de mușchi. Săgețile indică direcția generală a fluxului limfatic. Sunt prezentate vena axilară și tributarele ei majore, asociate cu micul pectoral. (După: *Romrell LJ, Bland KI: Anatomy of the breast: axilla, chest wall, and related metastatic sites, în Bland KI, Copeland EM III (eds.): Congenital and acquired disturbances of breast development and growth, in Bland KI, Copeland EM III (eds.): The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases, Philadelphia, WB Saunders, 1991, chap. 2, p. 30, cu permisiunea.*)

marele pectoral, primesc limfa și o drenează în grupul apical (nivelul III). Calea retropectorală drenează regiunea superioară și internă a sânului și, în mod asemănător, sfârșește în vârful axilei, în grupul apical.

Căile accesorii conduc cea mai mare parte a drenajului limfatic pe ruta grupurilor ganglionare mamar extern și axilar central (respectiv, nivelurile I și II). Trunchiul limfatic mamar intern drenează, în final, în grupurile ganglionare subclavii (vezi fig. 14-6 și 14-7). Existența ganglionilor supraclaviculari (stadiul IV al bolii) este secundară permeației limfatice și obstrucției consecutive a grupurilor cervicale inferioare și profunde de la nivelul confluenței subclavo-jugulare. Grupul ganglionar supraclavicular reprezintă punctul final al trunchiurilor eferente din nodulii subclavii ai grupului ganglionar mamar intern. Limfaticele centrale și mediale ale sânului sunt situate medial și paralel față de cursul vaselor sangvine majore, perforând marele pectoral și având ca punct terminal lanțul ganglionar mamar intern. Aceasta reprezintă, de asemenea, o cale majoră de diseminare a carcinomului în circulația sistemică.

Comunicarea încrucișată, prin interstițiile canalelor limfatice ce realizează conexiunea dintre sâni, realizează accesul rapid al fluxului limfatic la axila controlaterală. Comunicarea limfaticelor dermului cu sânul controlateral intervine în implicarea metastatică ocazională a sânului și a axilei opuse.

Vasele limfatice care drenează sânul sunt interconectate în trei grupuri: (1) intraglandular, în spațiile interlobulare paralele cu canalele galactofore; (2) în țesutul glandular și tegumentul supraiacent porțiunii centrale a glandei, situate sub areolă (plexul subareolar) și (3) pe fața posterioară a sânului, comunicând cu vasele mici, paralele cu perimisium în fascia profundă. Vasele limfatice din structurile profunde ale peretelui toracic drenează în principal în ganglionii parasternali, intercostali și diafragmatici.

Mai mult de 75% din limfa de la nivelul sânului trece prin ganglionii limfatici axilari (vezi fig. 14-6 și 14-7); restul fluxului merge în limfaticele parasternale. Deși s-a sugerat că nodulii parasternali primesc limfă, în principal, din regiunile mediale ale sânului, studiile asupra fluxului efectuate cu coloranți vitali au evidențiat că ambele grupe limfatice, axilar și parasternal, primesc limfă din toate cadranele sânului.

FIZIOLOGIE

Dezvoltarea și funcția glandei mamare sunt declanșate de o varietate de stimuli hormonali, reprezentați de estrogeni și progesteron, prolactină, oxitocină, hormoni tiroidieni, cortizol și hormonul de creștere. Estrogenii, progesteronul și prolactina au un marcant efect trofic, care este esențial pentru dezvoltarea normală a sânului și funcționarea lui. Estrogenii inițiază dezvoltarea ductală; progesteronul este, în principal, responsabil pentru diferențierea celulelor epiteliale și dezvoltarea lobulară. De asemenea, progesteronul poate reduce legarea estrogenilor în epiteliul mamar și poate limita proliferarea sistemului tubular. Prolactina este stimulul hormonal principal pentru lactogeneză, în ultima parte a sarcinii și în perioada postpartum. Prolactina crește numărul de receptori estrogenici și stimulează celulele epiteliale să acționeze sinergic cu dezvoltarea ductală și lobuloalveolară.

Figura 14-8 descrie secreția hormonilor neurotrofici de la nivelul hipotalamusului, care sunt responsabili pentru reglarea hormonilor mamogenici. Secreția de gonadotrofine – hormonul luteinizant (LH) și hormonul foliculostimulant (FSH) – reglează eliberarea secreției ovariene de estrogeni și progesteron. Eliberarea de LH și FSH din celulele bazofile ale glandei pituitare anterioare este ulterior reglată de secreția de hormon eliberator de gonadotropine (GnRH) din hipotalamus. Secreția de LH, FSH și GnRH este reglată prin efecte de feedback, pozitiv și negativ, de nivelurile circulante de estrogeni și progesteron.

Secreția acestori hormoni mamogenici, de-a lungul vieții unei femei normale, este responsabilă de modificările mediului hormonal și de dezvoltarea, funcționarea și întreținerea țesutului lobuloalveolar (fig. 14-9). La *nou-născutul* uman de sex feminin, nivelurile plasmatice de estrogeni și progesteron scad după naștere. În timpul copilăriei, aceste niveluri rămân reduse, ca rezultat al reglării sensibilității axului hipotalamo-hipofizar prin efectele de feedback negativ ale

steroizilor sexuali. La debutul *pubertății,* apare o creștere la nivelul nucleului central hipotalamic, cu scăderea simultană a sensibilității la feedback-ul negativ realizat de estrogeni și progesteron. Apoi, este evidentă o creștere a sensibilității la feedback-ul pozitiv realizat de estrogeni. Astfel, aceste evenimente fiziologice inițiază o creștere a secreției de GnRH, o creștere a secreției de FSH și LH și, în cele din urmă, o creștere a secreției ovariene de estrogeni și progesteron. O dată cu dezvoltarea feedback-ului pozitiv realizat de estrogeni, apar *menstruațiile.*

Modificări ciclice în timpul ciclului menstrual. Există mari variații în volumul sânului în timpul ciclului menstrual. Volumul este mai mare în a doua jumătate a ciclului, după o creștere premenstruală în dimensiuni, nodularitate, densitate și sensibilitate. Progesteronul poate stimula creșterea glandulară în faza luteală. Modificările în rata mitotică a componentelor glandulare sunt mai mari în faza luteală decât în faza foliculară. Creșterea premenstruală în volum apare ca o consecință a creșterii în dimensiuni a lobulilor, fără nici o evidență a proliferării epiteliale. După aceea, angorjarea stromei, a lobulilor și a ductelor este evidentă, cu creșterea în volum a ductelor și a acinilor o dată cu dilatarea lumenului. Angorjarea parenchimului și edemul se reduc o dată cu debutul menstruației.

Sarcina. În sarcină, este evidentă o creștere marcată a secreției și a eliberării de estrogeni și progesteron circulanți, de origine ovariană și placentară. Acești hormoni determină modificări majore ale formei și ale structurii sânului (fig. 14-9 B). Glanda se mărește, tegumentul areolar se închide la culoare și glandele areolare devin proeminente, în vreme ce ductele și lobulii proliferează. În *primul trimestru,* formațiunea lobuloalveolară inițiază ramificarea ductelor pentru a constitui alveole multiple. O dată cu creșterea dimensiunii lobulare, epiteliul glandular proliferativ înlocuiește țesutul conjunctiv și componentele țesutului adipos. În al *doilea trimestru,* crește proliferarea elemetelor ductale, sub stimulul estrogenilor și al progesteronilor secretați de placentă. Acești steroizi sexuali determină ramificarea structurilor glandulare, care ulterior vor dezvolta alveole. O dată cu augmentarea acestui sistem glandular, crește capacitatea secretorie a epiteliului, evidențiată prin acumularea de coloid în alveole.

În timpul celui de-*al treilea trimestru,* spațiile alveolare și ductale sunt umplute cu particulele de grăsime, acumulate de celulele alveolare și colostru. Fluxul sangvin mamar crește și se hipertrofiază celulele mioepiteliale. Acțiunea mamogenică a prolactinei necesită prezența cortizolului, a insulinei, a hormonului de creștere și a factorului de creștere epidermală. În ultima parte a sarcinii, este declanșată sinteza limitată de proteine și grăsimi lactice. Acest proces este stimulat de efectele lactogenice ale prolactinei asupra țesutului lobular

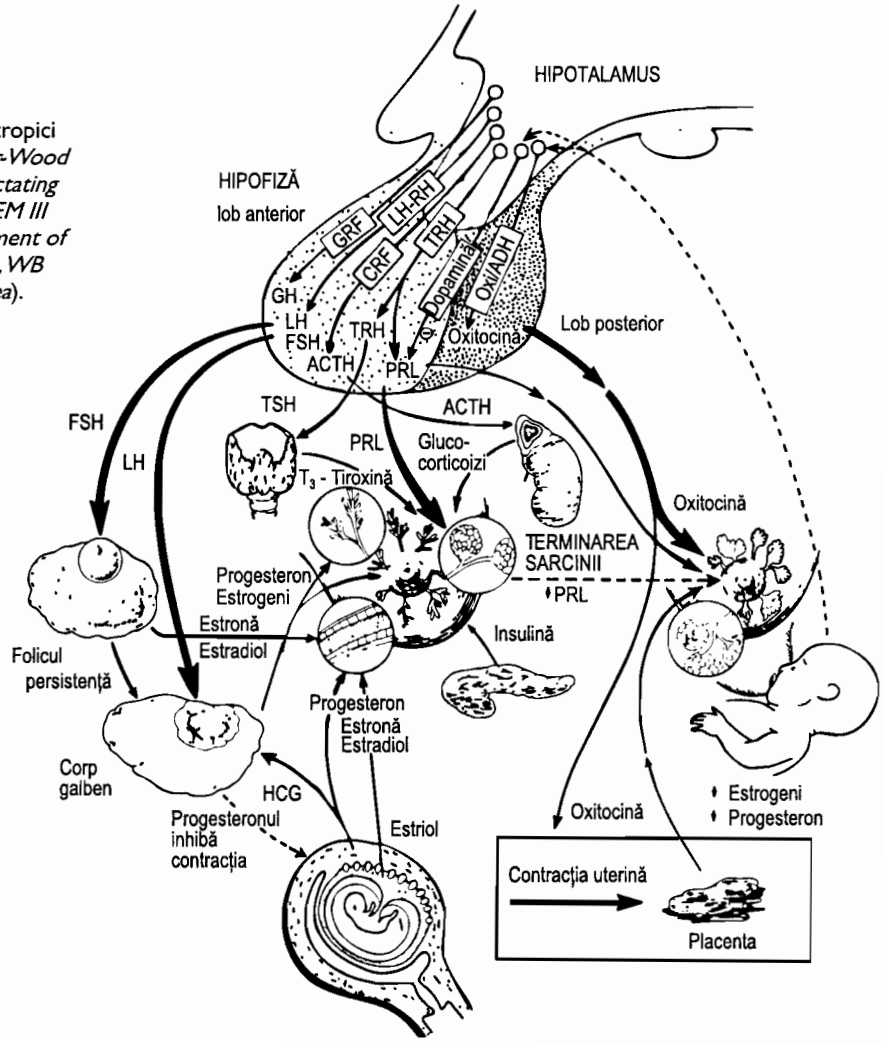


Fig. 14-8. Trecere în revistă a controlului neuroendocrin asupra dezvoltării sânului și funcționarea în relație cu hormonii gonadotropici din hipofiza anterioară și ovar. (După: *Keller-Wood M, Bland KI: Breast physiology in normal, lactating and diseased states, în Bland KI, Copeland EM III (eds.): The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases, Philadelphia, WB Saunders, 1991, chap. 3, p. 37, cu permisiunea*).

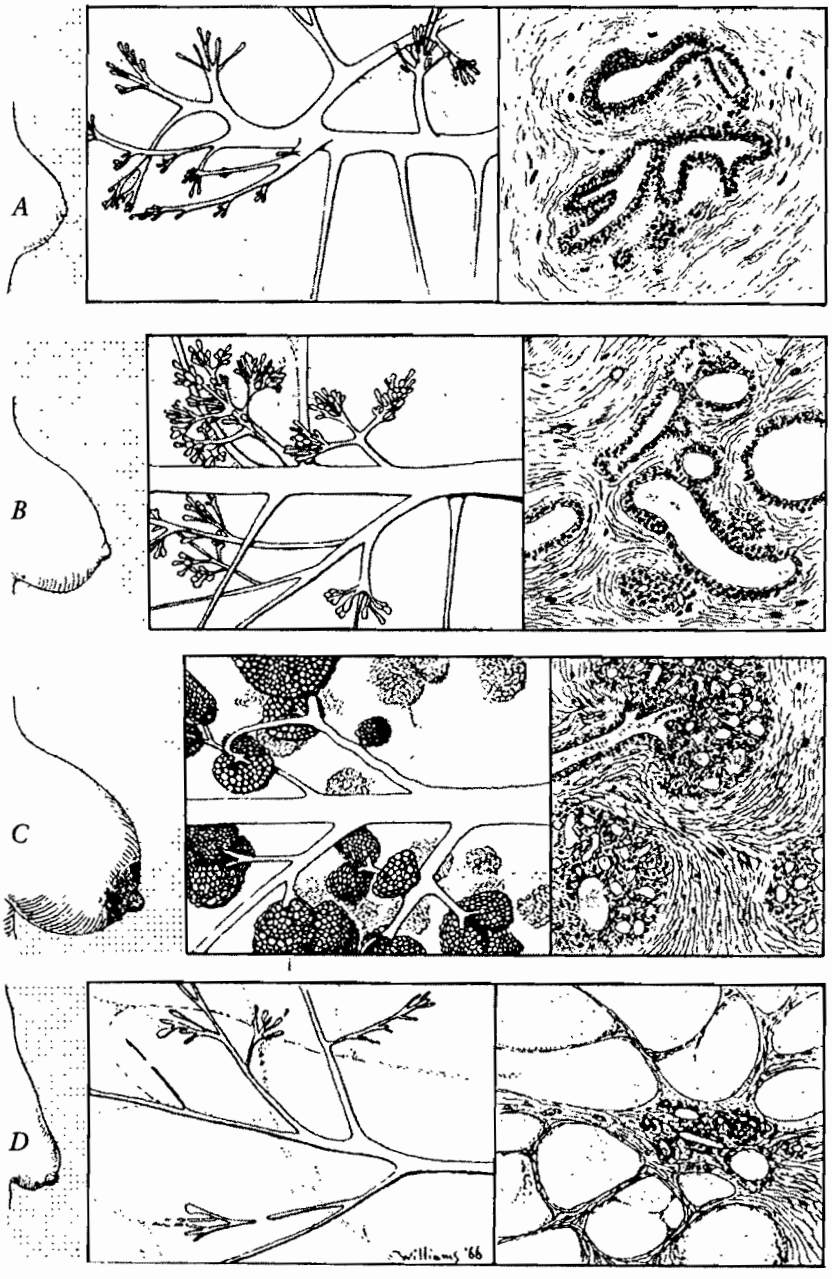


Fig. 14-9. Descrierea modificărilor macro- și microscopice de la nivelul sânului, în diferite stadii ale influențelor fiziologice și ale dezvoltării. Imaginile centrale prezintă aspecte tridimensionale ale structurii microscopice. *A.* adolescență. *B.* sarcină. *C.* lactație. *D.* perioadă postmenopauză.

mamar; alți hormoni lactogenici pituitari pot avea, de asemenea, efecte trofice.

Lactația postpartum. După eliminarea placentei, nivelurile de estrogeni și progesteron se reduc. Aceste reduceri cantitative ale nivelurilor plasmatice de estradiol și progesteron permit exprimarea maximală a acțiunii lactogenice a prolactinei. Menținerea lactației necesită eliminarea regulată („eliberarea laptelui") și stimularea reflexelor neurale de secreție a prolactinei. Amplitudinea eliberării de prolactină indusă de supt scade în timp, probabil ca o consecință a scăderii duratei și frecvenței alăptării. Producerea de lapte și evacuarea lui la femeile care alăptează sunt controlate prin arcuri reflexe neurale, cu originea în terminațiile nervoase libere de la nivelul complexului areolo-mamelonar.

Oxitocina declanșează contracția componentelor musculare netede din celulele mioepiteliale care înconjoară alveolele; apare compresia alveolelor, iar expulzia laptelui sub presiune în sinusurile galactofore este evidentă. Eliberarea de oxitocină poate fi produsă prin stimuli auditivi, vizuali, olfactivi sau alți stimuli asociați cu alăptatul. Menținerea lactației necesită un ax hipotalamo-hipofizar intact, nutriție și dietă adecvate, evacuarea regulată a laptelui prin supt și absența stresului psihologic, care interferă cu controlul normal al prolactinei și eliberarea de oxitocină.

După stoparea alăptării nou-născutului, glanda revine la un status inactiv nesecretor. Eliberarea de prolactină și oxitocină se reduce. Scade activitatea secretorie a epiteliului lactogenic și laptele neevacuat, stagnant, crește presiunea în structurile ductale și alveolare. După aceea, structura lobulară se atrofiază și celulele secretorii degenerează (fig 14-9 C).

Sânul în postmenopauză. După menopauză și reducerea concomitentă a secreției ovariene de estrogeni și progesteron, se produce o involuție progresivă a componentelor ductale și glandulare. Numărul și dimensiunea elementelor glandulare evidente sunt reduse; epiteliul lobulilor și al ductelor devine atrofic sau hipoplazic. Densitatea țesutului fibros înconjurător crește și parenchimul este înlocuit cu țesut adipos și stromal, în detrimentul structurii glandulare suportive. Cu

înaintarea în vârstă, se pierde conținutul grăsos și stroma suportivă, producându-se astfel o reducere a structurii lobulare, a densității, a formei și a conturului (fig. 14-9 D).

Ginecomastia

Ginecomastia presupune prezența glandei mamare de tip feminin la bărbat. Cele mai multe situații de ginecomastie nu trebuie considerate patologice, deoarece mărirea sânului la bărbat este frecventă. *Ginecomastia fiziologică* apare, mai frecvent, în trei etape ale vieții: (1) perioada neonatală, (2) adolescență și (3) senescență. Elementul comun îl constituie excesul de estrogeni în raport cu testosteronul circulant. Ginecomastia fiziologică neonatală este rezultatul acțiunii estrogenilor placentari asupra parenchimului mamar neonatal. În adolescență, există un exces de estradiol în raport cu testosteronul. Cu înaintarea în vârstă, nivelul testosteronului scade și ginecomastia de senescență este cauzată de un hiperestrinism relativ.

Patologie. Cele câteva structuri ductale ale sânului masculin devin largi, elongate și se ramifică în țesutul conjunctiv înconjurător. Se produce o creștere combinată a elementelor glandulare și stromale, cu distribuția regulată a fiecărui element în cuprinsul sânului mărit de volum. La băiatul aflat la pubertate, această situație este adesea unilaterală și în mod caracteristic apare între 12 și 15 ani. Dimpotrivă, ginecomastia în senescență este de obicei bilaterală, deși poate exista asimetrie.

La pacienții neobezi, trebuie să existe cel puțin 2 cm de țesut mamar subareolar pentru a putea confirma ginecomastia. Mamografia și ecografia sunt utilizate pentru a diferența țesutul grăsos de vecinătate, greu de distins sau slab definit, de leziunile mamare masculine și structurile tisulare moi. Caracteristic, formațiunile cu consistență crescută și ariile localizate ferme, neregulate sau asimetrice sugerează posibilitatea unui cancer mamar masculin precoce la pacientul vârstnic. Ginecomastia nu predispune sânul masculin la a dezvolta cancer. În contrast, statusul hipoandrogenic prin insuficiență testiculară primară, din sindromul Klinefelter (47 XXY), se asociază cu un risc mai mare de cancer mamar la bărbați.

Fiziopatologie. Tabelul 14-1 prezintă mecanismele fiziopatologice care pot declanșa ginecomastia. *Statusul hiperestrogenic* este consecința creșterii estradiolului secretat de testicule sau tumori netesticulare. Tulburările endocrine, cum ar fi hipertiroidismul sau hipotiroidismul sau bolile hepatice (ciroza nealcoolică sau alcoolică) pot determina un exces estrogenic. Stările hiperestrogenice pot fi induse, de asemenea, de tulburări nutriționale, de tipul inaniției proteice și grăsoase. „Ginecomastia de realimentație" este, probabil, legată de reluarea secreției de gonadotropine hipofizare după colapsul pituitar.

Statusul de deficiență androgenică, cum ar fi cel legat de vârstă, determină ginecomastie. Concomitent cu scăderea nivelurilor plasmatice de testosteron, apare creșterea nivelului plasmatic al testosteron-binding globulin, producând o reducere a testosteronului liber. Hipertrofia senescentă apare, cel mai frecvent, la bărbați cu vârste cuprinse între 50 și 70 de ani. Sindromul Klinefelter, cu cariotip 47 XXY, se manifestă prin ginecomastie, hipogonadism hipergonadotrofic și azoospermie. Alte cauze de insuficiență testiculară primară sunt reprezentate de deficiența de ACTH, defecte ereditare în biosinteza androgenilor și eunuci (anorhia congenitală).

Tabelul 14-1
Mecanisme fiziopatologice de ginecomastie

- I. Status hiperestrogenic
  - A. de origine gonadală
    - 1. hermafroditism adevărat
    - 2. neoplasme gonadale stromale (nongerminale) testiculare
      - a. cu celule Leydig (interstițiale)
      - b. cu celule Sertoli
      - c. granuloase-tecale
    - 3. tumori cu celule germinale
      - a. coriocarcinom
      - b. seminom, teratom
      - c. carcinom embrionar
  - B. Tumori netesticulare
    - 1. nevi tegumentari
    - 2. neoplasme adrenocorticale
    - 3. carcinom pulmonar
    - 4. carcinom hepatocelular
  - C. Tulburări endocrine
  - D. Boli hepatice – ciroză nealcoolică și alcoolică
  - E. Alterări ale statusului nutrițional
- II. Status de deficiență androgenică
  - A. Senescență determinată de vârstă
  - B. Stări hipoandrogenice (hipogonadism)
    - 1. insuficiență testiculară primară
      - a. sindrom Klinefelter (XXY)
      - b. sindrom Reifenstein (XY)
      - c. ginecomastia familială Rosewater, Gwinup, Hamwi (XY)
      - d. sindrom Kallmann
      - e. boala Kennnedy asociată cu ginecomastie
      - f. eunuci (anorhie congenitală)
      - g. defecte ereditare în biosinteza androgenilor
      - h. deficiența de ACTH
    - 2. insuficiența testiculară secundară
      - a. traumatisme
      - b. orhită
      - c. criptorhidism
      - d. iradiere
      - e. hidrocel
      - f. varicocel
      - g. spermatocel
  - C. Insuficiență renală
- III. Stări medicamentoase care determină ginecomastie
- IV. Boli sistemice cu mecanisme idiopatice
  - A. Boli pulmonare nonneoplastice
  - B. Traumatisme (ale peretelui toracic)
  - C. Cauze legate de sistemul nervos, determinate de anxietate și stres
  - D. SIDA (sindromul de imunodeficiență dobândită)

Insuficiența testiculară secundară, ca și cauză de ginecomastie, poate fi produsă de traumatisme, orhite, criptorhidism, iradiere abdominală sau genitală, hidrocel, varicocel și spermatocel. Insuficiența renală, indiferent de cauză, poate determina ginecomastii.

Medicamentele cu acțiune estrogenică, sau asemănătoare estrogenilor (digitala, estrogeni, steroizi anabolizanți, marihuana) pot avea acest efect. Medicamentele care inhibă acțiunea sau sinteza testosteronului (cimetidina, ketoconazol, fenitoină, spironolactonă, agenți antineoplazici, diazepam) pot fi, de asemenea, implicate. Medicamentele care cresc sinteza de estrogen (gonadotropina corionică umană) și medicamentele cu mecanisme idiopatice pot induce ginecomastie (rezerpină, teofilină, verapamil, antidepresive triciclice, furosemid).

Tratament. Terapia medicamentoasă a ginecomastiei este rareori eficientă, cu excepția cazurilor când se stabilește un diagnostic specific. În tulburările cu deficiență androgenică, administrarea de testosteron poate determina regresia sânului. În ginecomastia amplă, progresivă, refractară la întreruperea medicamentului sau la tratamentul deficienței endocrine, cea mai eficientă terapie, în special la adultul tânăr, este mastectomia transareolară. Cu toate acestea, terapia chirurgicală este rezervată cauzelor idiopatice de ginecomastie, în care încercările exhaustive de a stabili o etiologie endocrină, metabolică sau medicamentoasă, au eșuat. Tentativele de remisie a ginecomastiei cu danazol au fost încununate de succes, deși efectele secundare datorită proprietăților androgenice ale medicamentului sunt semnificative. Tratamentul cu tamoxifen citrat pentru patologia benignă a sânului, inclusiv pentru ginecomastie, a obținut rezultate inițiale încurajatoare.

DIAGNOSTIC

Prezentare. Constatarea unei tumori în sân este frecventă la femeia aflată în premenopauză și postmenopauză. Mai mult de jumătate dintre pacientele ce prezintă acuze la nivelul sânului nu au o evidență de patologie mamară; 65% sau chiar mai mult dintre tumorile de sân sunt descoperite de pacientă. La pacientele care își autoexaminează sânii în mod obișnuit, peste 85% dintre leziunile care pot fi constatate sunt detectate de către pacientă. Pacienta poate prezenta, de asemenea, mastodinie, dar acest simptom presupune mai frecvent o patologie mamară benignă, proliferativă decât carcinom. Alte simptome prezente în cancerul mamar, care apar mai puțin frecvent, sunt reprezentate de mărirea de volum, scurgeri mamelonare, modificări ale mamelonului, retracție sau alterări ale simetriei, ulcerație, eritem, tumori axilare și, rareori, disconfort osos sau musculoscheletal. Deși multe femei indentifică aceste simptome, persistă întârzierea în solicitarea asistenței medicale.

Examinarea. Tehnica examinării sânului ar trebui să includă inspecția și palparea întregului sân și a situsurilor ganglionilor limfatici de drenaj. Stând în fața pacientei, clinicianul inspectează întâi sânii, pacienta având brațele întinse pe lângă corp (fig. 14-10 A); brațele ridicate deasupra capului (fig. 14-10 B); și brațele în șold, contractând sau nu mușchiul pectoral. Se urmăresc simetria, mărimea și forma sânilor, precum și existența edemului (*coaja de portocală*), a retracției mamelonare sau alte modificări, a retracției tegumentare sau a eritemului. La pacienta în poziție așezat, cu brațele întinse în față, o aplecare către anterior accentuează retracția tegumentară.

Palparea. Toate regiunile ce au legătură cu sânul, care au fost identificate prin inspecție, trebuie urmărite și întreaga masă a sânului trebuie palpată cu atenție.

Examinarea pacientei în clinostatism (fig. 14-10 C) este cel mai bine efectuată cu ajutorul unei perne ce susține hemitoracele ipsilateral. Examinatorul palpează cu blândețe sânul de partea ipsilaterală, asigurându-se că examinează toate cadranele sânului, de la stern la claviculă, lateral până la mușchiul latissimus dorsi și inferior până deasupra tecii dreptului abdominal. Clinicianul realizează examinarea cu fața palmară a degetelor, evitând manevrele brutale și ciupirea. Sânul poate fi cuprins sau masat de mâinile examinatorului pentru a verifica retracția.

Căutarea sistematică a limfadenopatiei este esențială, dacă se suspicionează cancerul mamar. Poziția pentru examinarea axilei este indicată în fig 14-10 D. Centura scapulară este stabilizată prin susținerea membrului superior și a cotului. Prin palpare ușoară, sunt evaluate toate cele trei niveluri ale potențialilor noduli limfatici din situsurile axilare; această tehnică permite palparea bimanuală a leziunii, la nivelul mușchiului pectoral mic.

Se efectuează palparea cu atenție a situsurilor subclavicular, supraclavicular, cervical și parasternal. O reprezentare a toracelui și a situsurilor ganglionare de vecinătate este utilă pentru înregistrarea localizării, a dimensiunii și caracteristicilor oricărei leziuni palpabile (fig. 14-11). Trebuie înregistrate dimensiunea, consistența, forma, mobilitatea și fixitatea oricărei tumori mamare palpabile și localizarea ganglionilor.

Mamografia. Mamografia a fost utilizată în America de Nord din 1960. Tehnicile de mamografie au fost modificate și îmbunătățite pentru a crește calitatea imaginii. Folosirea adecvată a mamografiei necesită tehnici speciale, film și un radiolog experimantat în interpretare. Mamografia convențională utilizează o tehnică grafică/scopică cu iradiere mică,

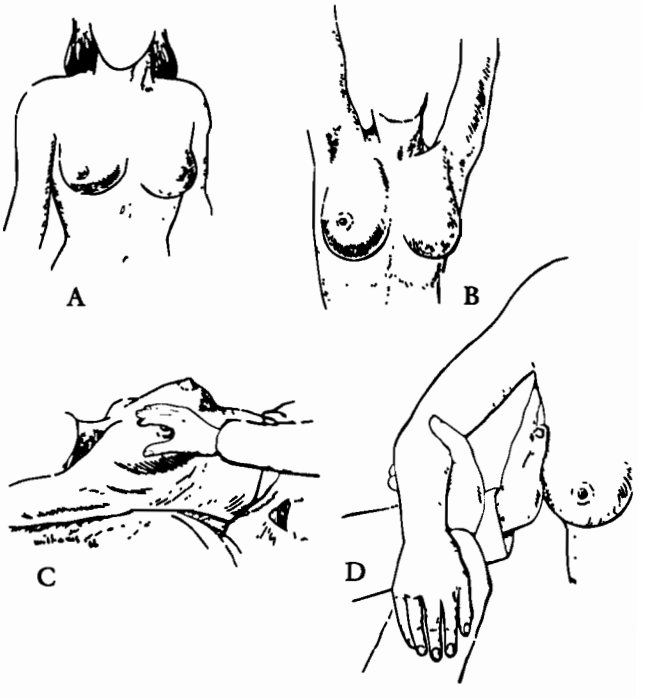


Fig. 14-10. Examinarea sânului. *A.* Inspecția cu brațele pe lângă corp. *B.* Inspecția cu brațele ridicate. *C.* Palpare cu pacienta în clinostatism. *D.* Palparea axilei.

ce expune la 0,1 cGy per examinare. Prin comparație, fiecare radiografie toracică expune la un sfert din acest volum iradiant. Nu există nici o dovadă a creșterii riscului de cancer mamar legat de iradierea cu doză mică, presupusă de screeningul mamografic. Eficacitatea mamografiei în detectarea cancerelor mici, care sunt adesea curabile, depășește cu mult orice risc teoretic.

Mamografia nu trebuie considerată un substituent al biopsiei; mai degrabă, această tehnică este un studiu adițional, complementar, care suplimentează anamneza și examenul fizic. Această tehnică este folositoare pentru (1) examinarea unei tumori nedefinite, care se prezintă ca o leziune solitară ce poate fi neoplasm; (2) examinarea unei tumori nedefinite, care nu poate fi considerată un nodul caracteristic, în special când sunt prezente multiple chiste sau alte tumori vagi, iar indicația de biopsie este incertă; (3) monitorizarea cancerului mamar tratat prin mastectomie segmentară și radioterapie; (4) monitorizarea sânului controlateral, după mastectomie segmentară sau totală și (5) evaluarea unui sân voluminos, gras, la o pacientă simptomatică, la care nu se palpează noduli (fig. 14-12).

Valoarea suplimentară a diagnosticului mamografic rezidă în detecția precoce a cancerului ocult, înainte ca acesta să atingă 5 mm. Când sunt detectate modificări de către pacientă sau clinician, mamografia poate defini mai precis aceste anormalități, poate detecta leziuni multicentrice și poate identifica prezența cancerelor sincrone.

Prezența unor calcificări fine pe mamografia unei leziuni oculte sau suspecte este sugestivă pentru cancer. Calcificările apar în o treime până la o jumătate dintre cancerele nepalpabile, dar mai puțin de o jumătate dintre aceste calcificări reprezintă aspectele clasice, sugestive pentru malignitate (fig. 14-13). Mai puțin de jumătate dintre leziunile tumorale caracteristice prezintă margini neregulate sau cu spiculi și aproximativ o cincime dintre cancere sunt descoperite prin semne secundare, cum ar fi modificările arhitecturale, dilatarea ductelor, asimetria și densificările fibronodulare. Microcalcificările, ca semn de malignitate, prezintă o mare importanță la femeile mai tinere, la care pot constitui singura modificare mamografică. Importanța calcificărilor, ca semn în cancerul mamar, se reduce cu vârsta.

Analiza atentă a semnelor directe și indirecte este esențială pentru a stabili dacă raportul benign/malign al biopsiei este acceptabil chirurgical. Valoarea predictivă pozitivă a anumitor semne mamografice crește în mod deosebit atunci când sunt evidente distorsiunea parenchimului, leziuni tumorale imprecis delimitate, calcificări cu aspect malign caracteristic și opacități stelate. Se apreciază că un radiolog experimentat poate detecta cancerul de sân cu o rată de rezultate fals pozitive de aproximativ 10%, și rezultate fals negative de 6-8%.

Indicația clinică pentru screening-ul mamografic este stabilită prin Health Insurance Plan (HIP) și Breast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP). Studiul HIP a demonstrat o reducere cu 33% a mortalității la pacientele la care s-a realizat screening-ul mamografic; aceste date au fost verificate prin BCDDP. BCDDP a confirmat că mamografia este o investigație optimă, ce asigură o rată a rezultatelor adevărat pozitive de peste 90%, cu o acuratețe semnificativ mai mare decât examenul clinic, pentru detectarea tumorilor oculte sau în stadii precoce. În ambele studii, 80% dintre pacientele cu carcinoame detectate mamografic nu au avut metastaze în ganglionii axilari. Aceste constatări contrastează în mod evident cu pacientele al căror cancer mamar a fost detectat clinic și care au peste 50% ganglioni axilari pozitivi. Studiile sugerează că screening-ul cancerelor mamare la femei sub 50 de ani permite diagnosticul precoce și tratamentul cancerului de sân. Vindecarea și supraviețuirea la 5 ani pe această cohortă mai tânără depășește 90%.

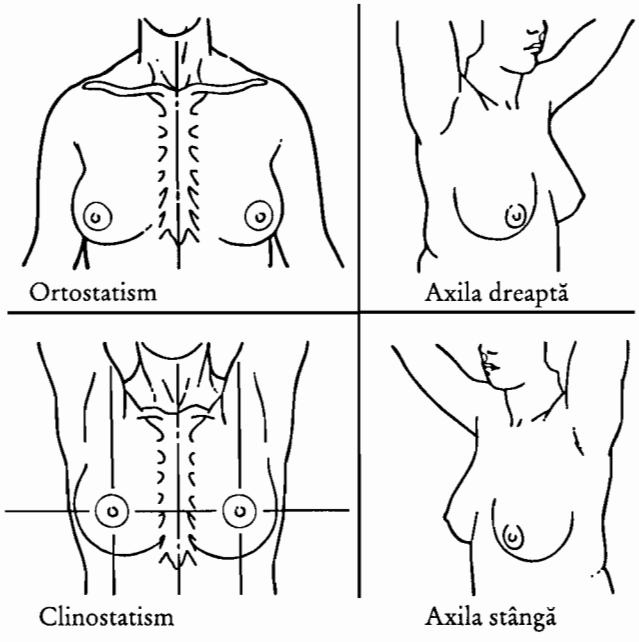
Indicațiile actuale ale American Cancer Society recomandă ca toate femeile să înceapă autoexaminarea sânilor la vârsta de 20 de ani și realizarea unei mamografii „de referință" la aproximativ 35 de ani, după consultarea unui clinician. Pacienta trebuie să-și consulte medicul în privința necesității unui screening mamografic regulat între 40 și 50 de ani; după aceea, examinarea mamografică trebuie realizată anual.

Studiile prospective randomizate asupra screening-ului mamografic de rutină confirmă reducerea cu 40% a bolii în stadiul II și a cancerelor mult mai avansate, în populația supusă screening-ului; a fost evidentă o creștere corespunzătoare a supraviețuirii, cu 30% la pacientele descoperite cu cancer. Populația crescută de paciente cu cancere oculte (nepalpabile) detectate prin programele anuale de screening necesită, adesea, tehnici de biopsie localizată prin ac. Este esențială confirmarea postexcizională a tumorilor suspecte sau a microcalcificărilor, utilizând radiografia specimenului chirurgical (fig. 14-14); altfel, confirmarea histopatologică a benignității leziunii nu poate fi certă. Necesitatea biopsiei mamare chirurgicale poate fi redusă prin creșterea disponibilității biopsiei ghidate sterotaxic, pentru citologie și histologie.

Xeromamografia. Această tehnică este identică cu mamografia, cu excepția faptului că imaginea este înregistrată pe o placă xerografică și nu pe un film convențional. Imaginea obținută este de fapt pozitivul și nu negativul (vezi fig. 14-12 B). Marginile

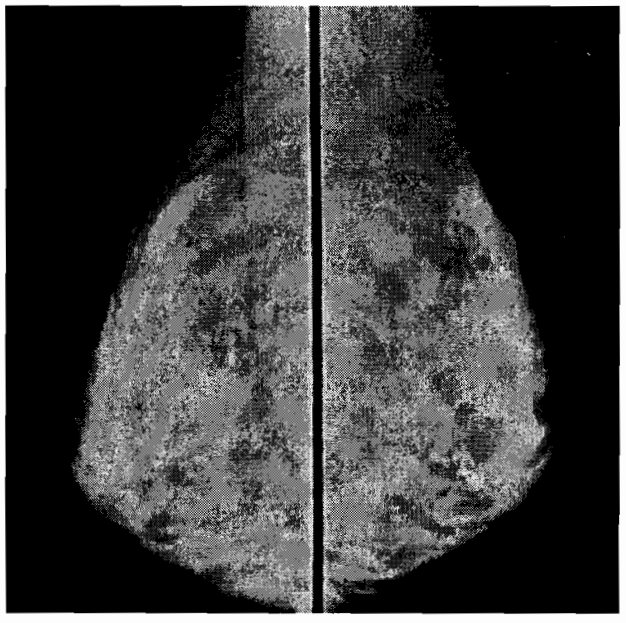
Înregistrarea examinării sânului

Nume ..... vârstă ..... dată .....
comentarii .....

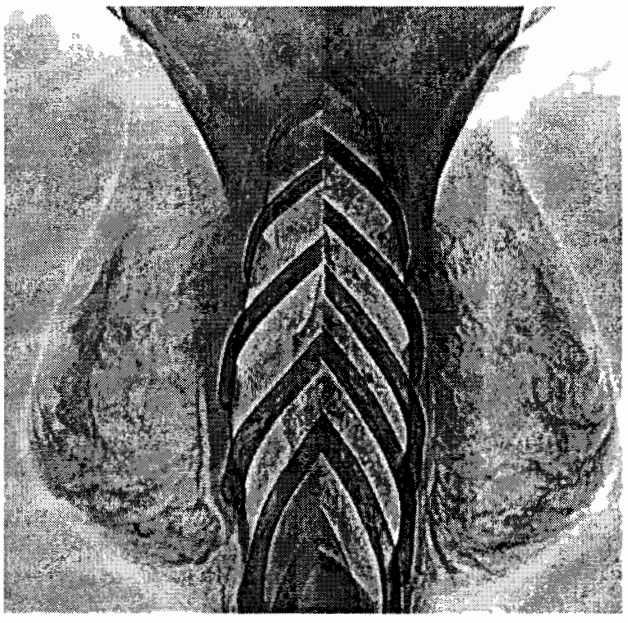


Pe această foaie sunt înregistrate datele pertinente – pozitive și negative – obținute la examinarea sânilor pacientei. Această foaie se atașează fișei pacientei.

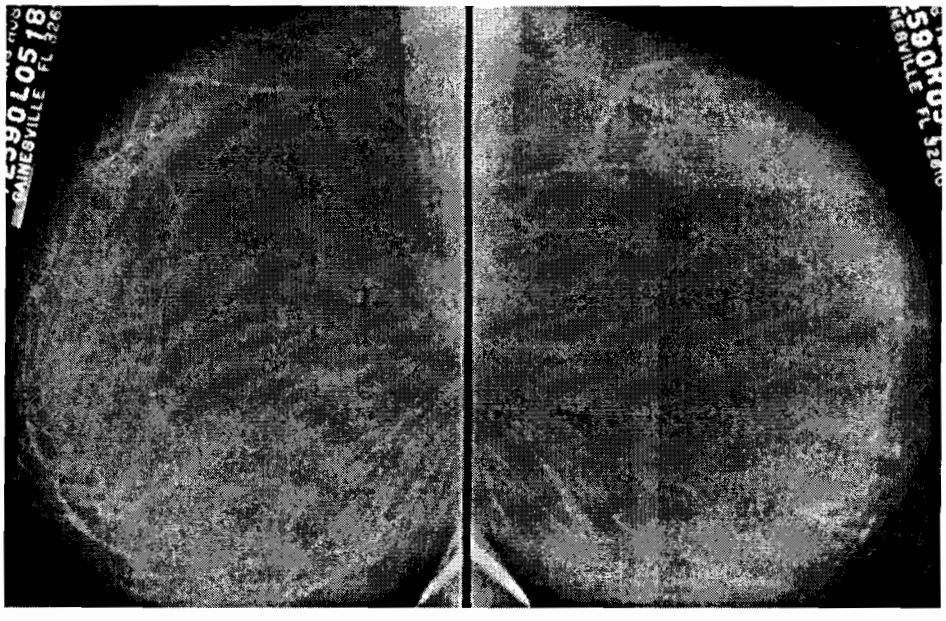
Fig. 14-11. Înregistrarea examinării sânului. (Cu permisiunea, Cliggott Publishing Co.).



A



B



C

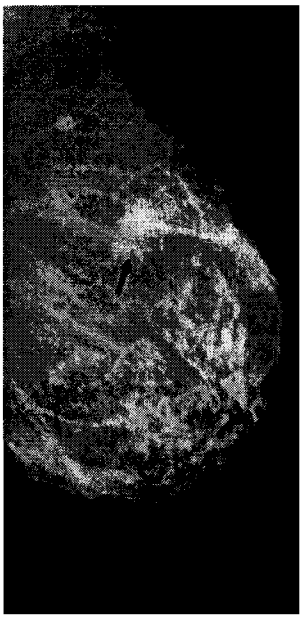
Fig. 14-12. Mamografia. *A.* Sân normal în premenopauză, cu aspect fibroglandular dens, evident pe ambele mamografii. *B.* Xeromamografie la aceeași pacientă. La xeromamografie, înregistrea panoramică permite vizualizarea structurilor de la mamelon la coaste. Examinarea sânului, grafică/scopică, are un contrast mai bun pentru vizualizarea tumorilor, incluzând și prelungirea axilară a lui Spence. *C.* Sân normal în postmenopauză. Incidențele oblice mediolaterale ale mamogramelor grafice/scopice evidențiază desenul fibroglandular sărac, fără leziuni caracteristice. Pe incidențele craniocaudală *(D)* și oblică mediolaterală *(E)* se observă carcinom ductal invaziv. *(F)* Aspect, după compresiunea cu con a sânului, al unei tumori palpabile, detectată în cadranul superointern al sânului drept. Observați marginile cu spiculi ale tumorii *(săgeata)*, accentuate prin compresiune. (*prin bunăvoința Dr. B. Steinbach*)

largi și înregistrarea panoramică permit obținerea detaliilor țesuturilor moi ale sânului, ale peretelui toracic și ale porțiunii periferice, mai subțiri a sânului, printr-o singură expunere. Opiniile actuale susțin tehnicile grafice de screening pentru examinarea radiografică de rutină a sânului.

Mamografia mărită. Această tehnică mărește precizia detaliilor și crește acuratețea diagnosticului pentru cancerul de sân. Amplificarea optimă a dimensiunii reale este de 1,5 ori; marginile tumorilor mamare și gradul și specificitatea microcalcificărilor sunt clar definite. Această tehnică poate reduce semnificativ numărul pacientelor cu indicație de biopsie.

Ultrasonografia. Ecografia nu expune la radiații ionizate, este reproductibilă și este mai bine acceptată de pacientă. Importanța ecografiei rezidă în rezoluția mamografiei echivoce, diagnosticul bolii chistice și evidențierea unor anormalități solide, cu caracteristici ecogenice specifice. Rezoluția ecografiei este inferioară mamografiei cu rezoluție înaltă, iar leziunile cu diametru mai mic sau egal cu 1 cm, cu excepția chisturilor, nu pot fi detectate. În prezența unui examen clinic și a unei mamografii normale, anormalitățile evidențiate ecografic nu sunt, în majoritatea cazurilor, semnificative.

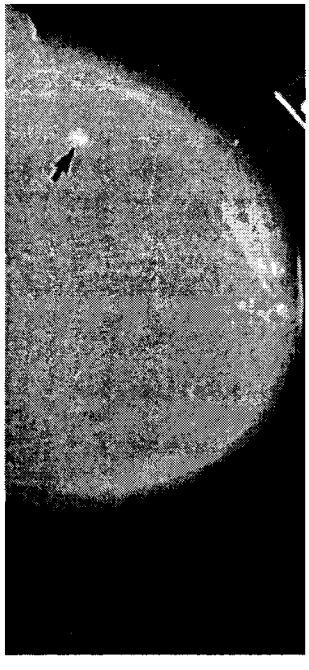
D



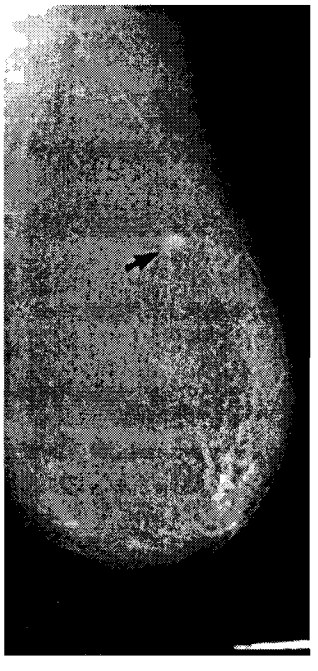
E

F

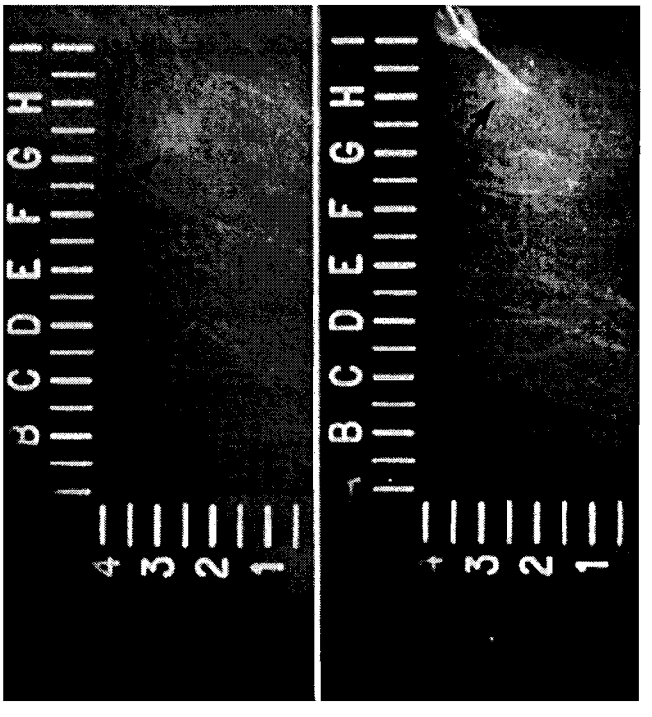
Fig. 14-12. *D, E, F* continuare.



A



B



C *D*

Fig. 14-13. Carcinom ductal invaziv precoce la nivelul sânului drept. Incidențele *A.* craniocaudală și *B.* oblică mediolaterală la nivelul sânului drept evidențiază o formațiune *(săgeți)* de 8 mm, cu spiculi, în cadranul superoextern. *C.* și *D.* Metode de determinare în localizarea cu acul. Numerele și literele de pe placă permit poziționarea dimensională biplană pentru plasarea unui reper radioopac în tumoră *(săgeți).*

Ecografia este, de asemenea, utilă în ghidarea aspirației chisturilor pentru obținerea specimenelor citologice. La examinarea ecografică, chisturile sunt totdeauna bine delimitate, cu margini netede și au un centru anecogenic, indiferent de sensibilitatea aparatului (fig. 14-15). Au fost raportate criterii ecografice de diferențiere a leziunilor benigne de cele maligne, dar specificitatea lor este redusă. Tumorile solide benigne au, de obicei, contururi netede,

forme rotunde sau ovale, cu ecouri interne slabe și margini anterioare și posterioare bine definite. Leziunile maligne au, caracteristic, pereți neregulați, zimțați; cu toate acestea leziunile maligne pot avea margini netede, cu amplificare acustică (fig 14-16).

Studiile fluxului Doppler. Fluxul sangvin este crescut în leziunile mamare maligne. Semnalele fluxului Doppler pot fi utilizate pentru a detecta fluxul crescut și pentru a distinge astfel leziunile benigne de cele maligne. Leziunile maligne produc semnale de amplitudine și frecvență înalte, cu flux continuu în diastolă. Deși studiile fluxului Doppler pot juca un rol în diferențierea leziunilor benigne de cele maligne, această tehnică nu are o sensibilitate adecvată pentru a dicta tratamentul.

Termografia. Transmiterea căldurii detectabile de la nivelul sânului este nespecifică, iar în leziunile maligne, este rezultatul hipervascularizației ce însoțește frecvent carcinoamele. Sunt utilizate trei metode termografice: teletermografia, termografia de contact și termografia computerizată. Utilizând detectoare speciale de căldură, este posibilă schițarea acestor regiuni cu vascularizație „fierbinte" pe un film. Cu toate acestea, rezultatele sunt atât de variabile și inexacte, încât utilizarea ei a fost stopată de BCDDP. Sensibilitatea este mai mică de 50% și nu este indicată ca o metodă de screening de rutină, deoarece este incapabilă să detecteze cancerul de sân în stadiu precoce.

Transluminația sânului. Este o tehnică neinvazivă și relativ necostisitoare și de aceea a suscitat o atenție considerabilă, ca o modalitate de screening diagnostic. Această tehnică utilizează unde electromagnetice, care influențează mediul transparent. Prin urmare, unda este dispersată și absorbită. Atenuarea luminii variază considerabil, în funcție de caracteristicile biologice și conținutul în hemoglobină al țesutului studiat. Cel mai evident și mai important semn al cancerului mamar este absorția luminii, cu reducerea luminescenței, care apare în tonuri de alb și negru. În sânul normal, absorția luminii se face simetric. Cu toate acestea, sensibilitatea transluminației pentru detectarea cancerului de sân rămâne limitată. Pentru leziunile cu diametru mai mic de 1 cm, sensibilitatea variază între 19 și 44%.

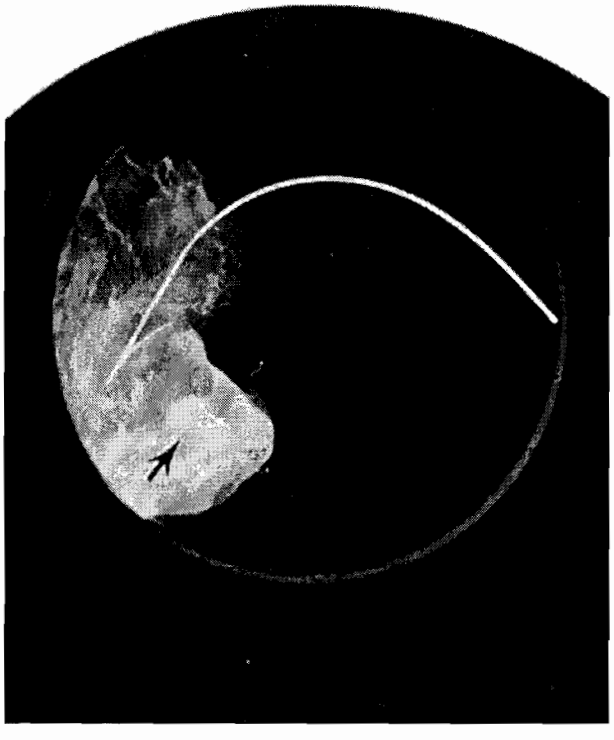


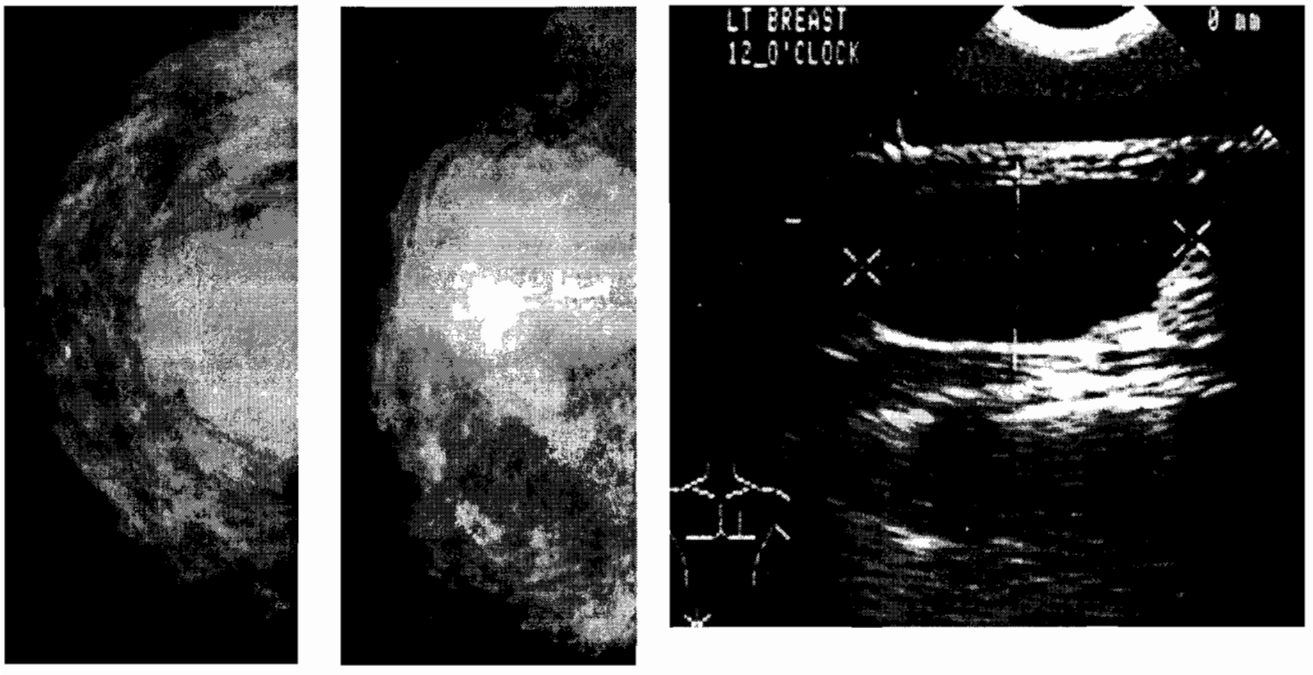
Fig. 14-14. Radiografia specimenului chirurgical confirmă că tumora *(săgeată)*, evidențiată în mamografia prezentată în fig. 14-13, este în țesutul excizat. *(Prin bunăvoința Dr. B. Steinbach.)*

Rezonanța magnetică nucleară (RMN). RMN are o mare valoare în detectarea metastazelor corpilor vertebrali și a patologiei musculoscheletale legate de cancerul mamar. Cu toate acestea, valoarea ei ca potențială metodă de screening în cancerul mamar este dicutabilă. Sânul este examinat utilizând secvențe convenționale spin-echo T_1 și T_2, preferabil în plan sagital, dar pot fi obținute și imagini axiale sau coronare. Țesutul malign poate fi identificat la RMN, utilizând aceleași criterii morfologice ca la mamografie. Formațiunile cu margini neregulate, cu spiculi, modificările tegumentare secundare și expansiunea țesutului glandular sunt semne de malignitate. Spectroscopia RMN poate avea un rol în stabilirea unui tratament rațional pentru pacienți.

Tehnici intervenționale. ***Ductografia.*** Ductografiile sunt realizate prin injectarea unei substanțe radioopace de contrast într-unul sau mai multe ducte mamare și obținerea ulterioară de imagini mamografice. Indicația primară pentru această tehnică o reprezintă scurgerea mamelonară, în special când lichidul este serosangvinolent sau sangvinolent. Ductul este ușor lărgit cu un dilatator. În condiții sterile, se inseră o canulă mică, boantă, în ampula mamelonului și, cu pacienta în clinostatism, se injectează 0,1-0,2 ml de substanță de contrast diluată, până când aceasta acuză o senzație de plenitudine. Se obțin mamografii în incidență craniocaudală și mediolaterală, fără compresie. Papiloamele intraductale apar ca niște mici defecte de umplere, înconjurate de substanța de contrast. (fig. 14-17). Chisturile se pot opacifia după injectarea substanței de contrast, atunci când ele comunică cu ductele. Carcinoamele pot apărea ca tumori neregulate; tumorile invazive apar ca multiple defecte intraluminale de umplere.

Localizarea tumorilor mamare nepalpabile. O parte integrantă a conduitei în patologia sânului o reprezintă localizarea leziunilor mamare nepalpabile (oculte). Deși localizarea de suprafață și metoda de identificare punctiformă sunt utilizate în multe instituții, plasarea sub control mamografic a unor repere radioopace are o acuratețe mai mare, reprezentând tehnica actuală cea mai modernă. Sub anestezie locală, trocarul este plasat cu exactitate paralal cu peretele toracic, utilizând plăci de compresiune din plastic acrilic, conținând multe orificii, fiecarea dintre acestea permițând pasajul acului. După retragerea trocarului, leziunea este localizată cu exactitate pe mamografie și un reper radioopac rămâne pe poziție (vezi fig. 14-13 D). După aceea, chirurgul poate exciza în mod corespunzător leziunea suspectă, împreună cu o porțiune minimală de țesut mamar. Marele progres în localizare și diagnostic a fost realizat prin utilizarea plasării de ac stereotaxic pentru citologie aspirativă. Această tehnică a permis localizarea cancerului de sân ocult cu o rată de succes de peste 90% și o sensibilitate și specificitate a citologiei aspirative pentru cancerul de sân ocult de peste 95%.

În toate cazurile, localizarea prin ac a formațiunilor oculte suspecte și excizia țesutului anormal trebuie evaluate prin radiografia specimenului chirurgical pentru a avea siguranța că leziunile detectate mamografic au fost excizate (vezi fig. 14-14). Înainte de disecția specimenului chirurgical, trebuie



A *B* *C*

Fig. 14-15. Chist la nivelul sânului stâng. Mamogramele grafice/scopice ale sânului stâng, în incidență *A.* craniocaudală și *B.* oblică mediolaterală, confirmă o formațiune lobulară, voluminoasă poziționată la ora 12. *C.* Imaginea ecografică a sânului identifică formațiunea anecogenică, cu perete posterior bine conturat, caracteristic pentru un chist. *(Prin bunăvoința Dr. B. Steinbach.)*

realizată o radiografie a țesutului excizat, utilizând echipament mamografic convențional sau, pentru o rezoluție mai bună, o unitate radiografică specială. O radiografie a specimenului chirurgical direcționează apoi anatomopatologul în localizarea exactă a leziunii tisulare, asigurând obținerea unor probe corespunzătoare.

Puncția-biopsie stereotaxică a fost acceptată ca o alternativă diagnostică la biopsia localizată prin ac, în anumite cazuri. Avantajele acestei tehnici, în comparație cu cea de-a doua, sunt reprezentate de o incidență mai mică a complicațiilor, evitarea deformării sânului, perioadă de recuperare mai scurtă și un cost mai redus. În plus, când leziunea detectată mamografic este cancer și diagnosticul este stabilit prin puncția-biopsie stereotaxică, tratamentul chirurgical definitiv poate fi realizat printr-o singură intervenție chirurgicală. Un studiu recent, realizat pe paciente care au suferit excizii pentru cancere după stabilirea diagnosticului prin puncție-biopsie stereotaxică, a arătat că marginile chirurgicale au fost negative la toate pacientele, în vreme ce la pacientele cu biopsie localizată prin ac, marginile chirurgicale au fost pozitive în 55% din cazuri. Astfel încât, a fost necesară o reexcizie, la o proporție importantă dintre pacientele cu biopsie localizată cu ac, considerate în acest studiu.

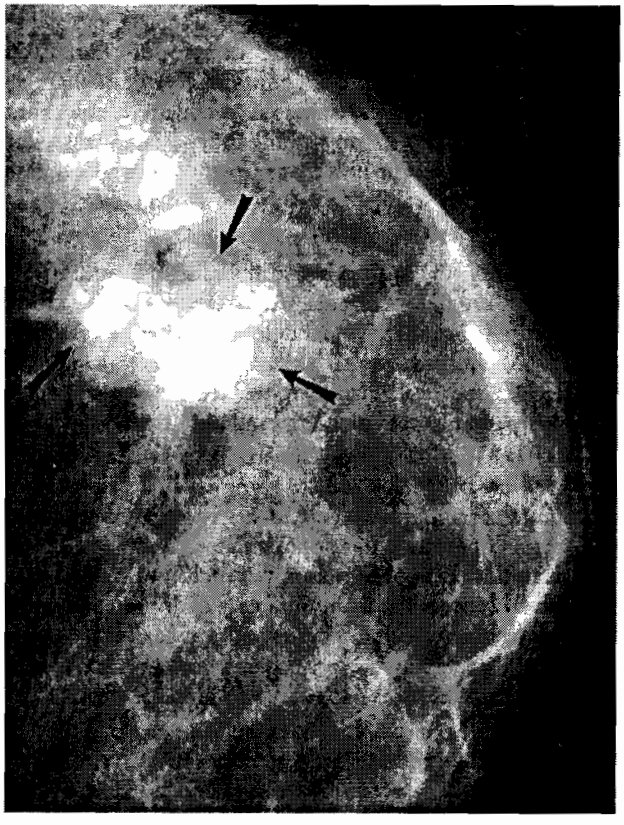
PATOLOGIE INFLAMATORIE ȘI INFECȚIOASĂ

Infecții bacteriene. *Staphylococcus aureus* și streptococii sunt microorganismele cele mei frecvent identificate în scurgerile mamelonare din infecțiile active ale sânului. Abcesele sunt, adesea, legate de lactație și apar, tipic, în primele câteva săptămâni de alăptare. Fig. 14-18 descrie progresia unui proces inflamator, ce poate determina celulită mamară difuză cu localizare subcutanată, subareolară, interlobulară (periductală), retromamară sau abcese unicentrice și multicentrice. Infecțiile streptococice produc celulită difuză, fără localizare până în stadiile foarte avansate. Abcesele cu *S. aureus* au tendința de a fi mult mai localizate, profund invazive și supurative. Abcesul multilocular prezentat în fig. 14-18 este observat tipic în infecțiile stafilococice. Celulita difuză de origine streptococică, cu permeație limfatică, este corespunzător tratată prin îngrijiri locale, incluzând comprese fierbinți și administrarea intravenoasă de antibiotice (de ex. penicilină sau derivați de cefalosporină).

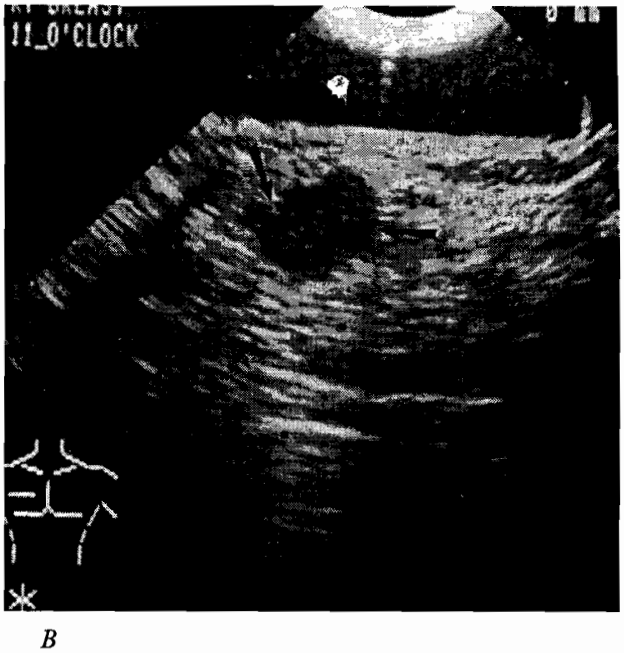
Toate abcesele, superficiale sau profunde, cu creșterea rapidă a unui organism bacterian, prezintă un punct de fluctuență, eritem și hipertermie. Acest aspect necesită drenajul chirurgical imediat și corespunzător al ariilor fluctuente pentru a evita sepsisul. Drenajul chirurgical imediat este esențial în abcesele mamare avansate. Este recomandată debridarea profundă a abcesului, prin incizii circumareolare sau neradiale multiple, paralele cu liniile Langer.

Infecțiile sânului pot fi cronice, cu formarea de abcese recurente. Trebuie realizate culturi corespunzătoare pentru bacterii acid-rezistente, fungi și bacterii aerobe și anaerobe. Pot fi implicate microorganismele mai puțin obișnuite și terapia antibiotică prelungită poate fi necesară. În cazuri extreme, pentru eradicarea unei infecții cronice severe, poate fi necesară mastectomia simplă.

Mastita puerperală (de lactație). Infecțiile puerperale mamare intraspitalicești sunt mult mai puțin frecvente, datorită izolării nașterilor și standardizării igienei sânului și a copilului. Femeile care alăptează pot prezenta staza laptelui, inflamație neinfecțioasă sau mastită infecțioasă. Mastita epidermică este provocată de sușe extrem de variate de *S. aureus* penicilino-rezistente, transmise de sugar. Acest tip de mastită este asociat cu alte infecții stafilococice neonatale și, la pacientele netratate, poate determina o morbiditate importantă și uneori decesul. Pacienta poate prezenta puroi



A



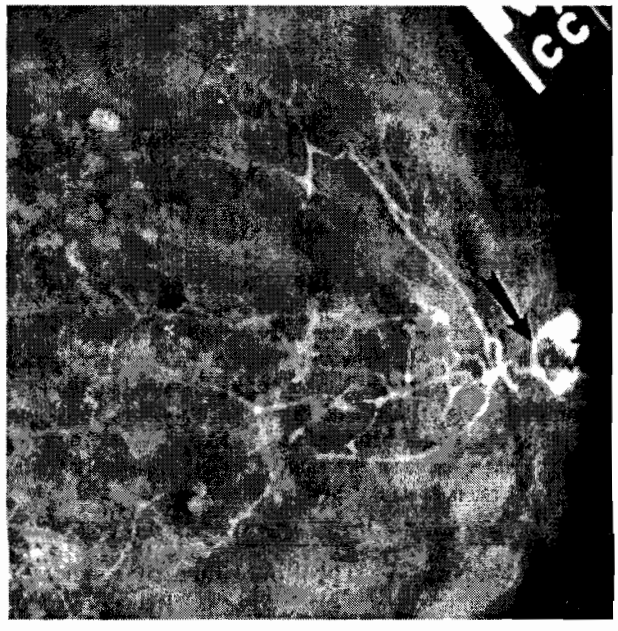
B

Fig. 14-16. Carcinom medular. *A.* Incidență craniocaudală a unei formațiuni palpabile *(săgeți)* în cadranul superoextern al sânului drept. *B.* Imaginea ecografică evidențiază o masă solidă cu margini neregulate *(săgeți)* sugestivă pentru carcinom.

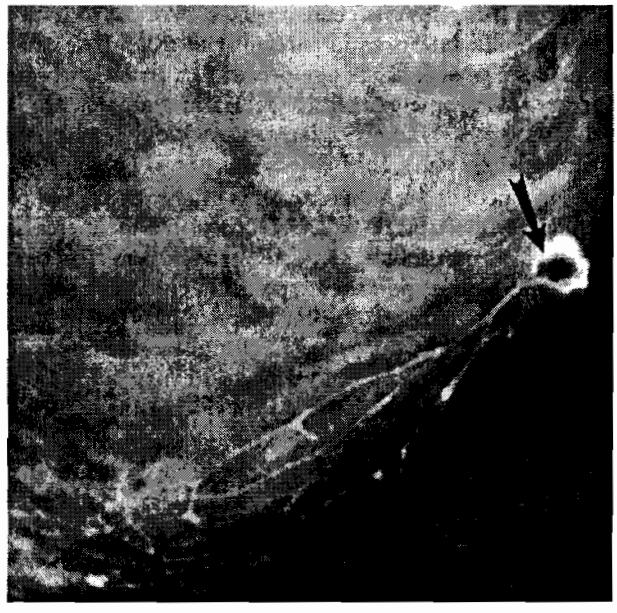
exprimat prin mamelonul unui sân hiperemic și extrem de dureros. Alimentația la sân a sugarului trebuie rapid stopată.

Mastita purperală neepidemică (sporadică) presupune implicarea țesutului conjunctiv interlobular din parenchimul mamar. Aceste paciente prezintă fisuri mamelonare și staza laptelui, care declanșează secundar infecție bacteriană invazivă retrograd. S-a demonstrat că golirea sânului reduce durata simptomelor și îmbunătățește evoluția, cu o scădere remarcabilă a recurenței în mastita infecțioasă. Tratamentul antibiotic tradițional asigură o evoluție favorabilă pentru 96% dintre cazurile tratate.

Întreruperea alăptării este esențială pentru a permite rezolvarea procesului inflamator. Utilizarea pompelor aspirative pentru sân ajută la evacuarea laptelui stagnant în ducte și a abceselor colectate central. Continuarea alăptării după suprimarea reflexului de supt poate necesita utilizarea injecțiilor intramusculare cu stilbestrol sau derivați de testosteron/estradiol (de ex. Deladumone).



A



B

Fig. 14-17. Ductografia sânului drept. Mamografiile în incidență *A.* craniocaudală și *B.* mediolaterală evidențiază o formațiune *(săgeți)* posterior față de mamelon. Substanța de contrast injectată în ductul de drenaj schițează atât formațiunea, cât și structurile ductale și acinare. *(Prin bunăvoința Dr. B. Steinbach.)*

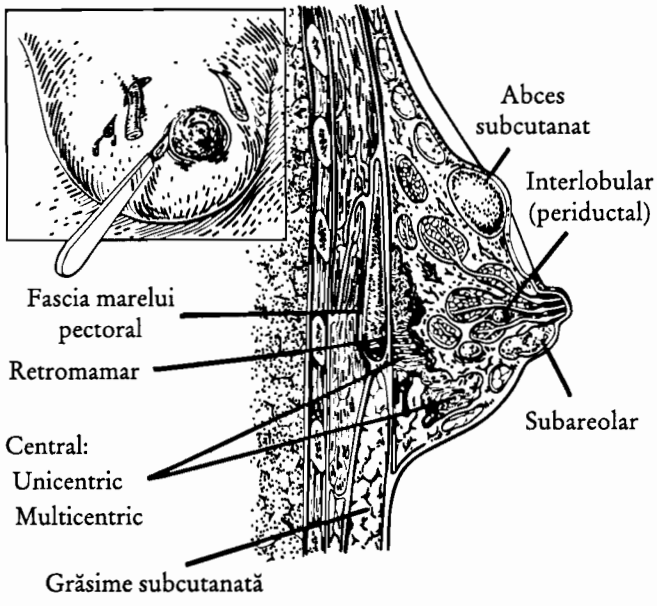


Fig. 14-18. Vedere sagitală a sânului, cu localizarea potențială a abceselor: subcutanat, subareolar, interlobular (periductal), retromamar și în regiunea centrală. Abcesele centrale pot fi focale sau multicentrice. Abcesele retromamare pot fi observate în infecțiile cronice și procesele neoplazice (de ex. tuberculoză, carcinom). Abcesele profunde pot fi multiloculare și pot comunica cu situsurile subcutanate sau subareolare. În chenar este prezentată necesitatea drenajului profund și a evacuării complete a abcesului prin incizii paralele cu liniile Langer.

Micozele superficiale și profunde. Infecțiile fungice ale parenchimului mamar sunt rare și, cel mai frecvent, reprezentate de blastomicoze și sporitricoze. Diagnosticul preoperator este rareori stabilit.

Infecțiile fungice sunt, cel mai adesea, produse prin inocularea fungilor intraorali în parenchimul mamar, de către sugar. Aceste infecții fungice se prezintă ca abcese mamare recurente, în apropierea mamelonului sau a areolei. De la nivelul sinusurilor din apropierea mamelonului, se poate exprima puroi și scurgerea poate fi amestecată cu sânge.

Diagnosticul de *blastomicoză mamară* este confirmat pe materialul recoltat de la nivelul abcesului prin evidențierea de organisme rotunde, înmugurite, pe preparatul microscopic tratat cu hidroxid de potasiu sau pe frotiu colorat cu soluție McMannus. Colorarea frotiurilor biopsice prin reacție PAS (periodic acid- Schiff), după digestia cu amilaze, identifică, de obicei, fungii de *sporotrichosis* cu localizare mamară. Reacții serologice și de sensibilitate pot susține diagnosticul.

Cei mai activi agenți antifungici pentru tratamentul blastomicozei sunt amfotericina B și derivații de stilbamidină. Iodurile constituie, în continuare, chimioterapia specifică pentru variantele cutanate tipice de sporotricoză, dar sunt ineficace pentru boala fungică sistemică. Amfotericina B este tratamentul esențial pentru formele diseminate și necutanate. Terapia antifungică, uramată luni de zile, poate elimina necesitatea intervenției chirurgicale. Pentru a eradica infecția fungică, pot fi necesare drenajul abcesului, mastectomia simplă sau quadrantectomia.

Candida. Candida albicans care afectează sânul se prezintă, adesea, ca o variantă relativ inofensivă a micozelor sistemice. Pacientele prezintă mari cantități de fungi în raclajul de la nivelul leziunilor sau în scurgerile purulente din leziunile supradenivelate, care au margini crestate, cu cruste umede. Materialul raclat conține o cantitate mare de filamente și spori. Testele cutanate și reacțiile serologice sunt puțin valoroase. Terapia presupune îndepărtarea factorilor predispozanți ce pot cauza macerația. Sunt recomandate combinații hidrosolubile de nistatin și clotrimazol. Nu se utilizează antibiotice și steroizi.

Hidrosadenita supurativă. Hidrosadenita supurativă a areolei mamare apare rareori. Această stare inflamatorie cronică își are originea în glandele sebacee mari (glandele apocrine Montgomery sau axilare) localizate la nivelul suprafeței epiteliale. Pacientele cu acnee cronică au o predispoziție pentru a dezvolta hidrosadenită.

Când este localizată la nivelul sau în apropierea complexului areolomamelonar, această stare inflamatorie cronică poate imita carcinomul invaziv, boala Paget a complexului areolomamelonar sau alte boli inflamatorii benigne cronice. Când este limitată la mamelon, parenchimul mamar este neafectat, fără abcese sau alte leziuni decelabile pe mamografie. Prin compresia traiectelor sinusurilor, a leziunilor sau a pustulelor se poate exprima o scurgere purulentă de la nivelul glandelor sebacee. Starea pacientei este adeseori afectată.

Terapia este direcționată pentru a controla procesul inflamator, prin eliminarea infecției de la nivelul sistemului glandular apocrin. Excizia poate fi realizată sub anestezie locală sau generală. Pierderile de suprafețe tegumentare mai mari pot fi acoperite prin lambouri rotate din sânul ipsilateral sau lambouri de piele liberă despicată din regiuni mai îndepărtate.

Boala Mondor. Această variantă de tromboflebită afectează venele superficiale ale peretelui toracic anterior și ale sânului. Descrierea clasică a fost realizată în 1939 de chirurgul francez Henry Mondor. În mod caracteristic, această boală apare în regiunea adiacentă sânului, sub forma unei vene trombozate, prezentându-se ca o structură similară unui cordon, sensibilă („cordon flebitic"). Etiologia este necunoscută. Intervențiile chirurgicale, procesele infecțioase și efortul fizic mare la nivelul extremității superioare, în special mișcările repetate, pot declanșa acest sindrom. Venele superficiale ale peretelui toracic anterior și ale abdomenului, care sunt în mod frecvent afectate, sunt reprezentate de vena toracică laterală, vena toracoepigastrică și, mult mai rar, vena epigastrică superficială.

Această boală benignă autolimitată nu este sugestivă pentru neoplasm. În mod caracteristic, pacienta se prezintă cu durere acută în jumătatea laterală a sânului sau la nivelul peretelui toracic anterior. Un cordon sensibil, ferm, corespunde uneia dintre cele trei vene superficiale majore ale peretelui toracic sau abdominal. Numai rareori boala este bilaterală și majoritatea pacientelor nu prezintă tromboflebite cu alte localizări anatomice.

Când diagnosticul clinic este incert sau există o formațiune în vecinătatea cordonului fibros, confirmarea trebuie făcută prin biopsie excizională. Tratamentul include utilizarea în doze mari a salicilaților și comprese fierbinți de-a lungul teritoriului venos simptomatic, afectat. Este recomandată restricția mobilizării extremității ipsilaterale și a umărului și purtarea unei brasiere. Procesul involuează, de obicei, în 2-6 săptămâni. Când simptomele persistă sau sunt refractare la tratament, este recomandată izolarea venei, deasupra și dedesubtul ariei afectate, sau excizia leziunilor mai mici.

LEZIUNI BENIGNE

Leziuni neproliferative

Boala fibrochistică, numită de obicei *mastopatie fibrochistică*, este o entitate vag definită. Pacientele acuză durere mamară difuză, adesea bilaterală. Palparea evidențiază multiple neregularități. La examinarea biopsică, specimenele chirurgicale conțin „elemente fibrochistice". Majoritatea leziunilor nu sunt factori de risc pentru dezvoltarea cancerului mamar. Riscul de cancer este crescut numai când este asociată displazia.

Tratamentul pacientelor care acuză disconfort sau durere, asociate cu leziuni chistice ale sânului, decelate prin palpare sau mamografie, este conservator. Durerea este, în general, accentuată în a doua jumătate a ciclului menstrual și se reduce o dată cu începutul menstruției. Analgezicele uzuale controlează durerea și, în anumite cazuri, diureticele sunt folositoare pentru reducerea excesului de lichid acumulat.

Un chist unic, principal, este, de obicei, identificat prin palparea unei tumori rotunde, netede. Natura chistului poate fi confirmată prin ecografie, dar aceasta nu este de obicei necesară. Chistul este aspirat și, dacă aspiratul este clar sau tulbure, colorat verde-gri, poate fi ignorat, fără a trimite o mostră pentru examen citopatologic. Dacă fluidul este sangvinolent, chistul trebuie excizat. Chisturile recurente pot fi tratate prin aspirații repetate și, la anumite paciente, se realizează îndepărtarea chirurgicală, când chistul persistă după multiple aspirații sau este simptomatic.

Chisturile

Chisturile sunt considerate cele mai importante dintre modificările histopatologice benigne mamare, după cum leziunile apocrine însoțesc cel mai frecvent chisturile. Dimensiunea chisturilor variază de la 1 mm până la câțiva centimetri. Cele mai multe chisturi sunt limitate de celule care conțin mitocondrii numeroase, cu granule secretorii ce apar roz la colorația uzuală cu eozină. Chisturile debutează ca leziuni lobulare, în care acinii individuali sau ductele terminale se dilată sau se extind pentru a produce lobuli solitari care se măresc ca o formațiune chistică. Nu s-a stabilit nici o relație evidentă între chisturi și riscul de cancer mamar. Studiile efectuate de Dupond și Page au demonstrat un risc puțin mai mare pentru femeile cu istorie familială de chisturi și cancer mamar, comparativ cu femeile care aveau doar istorie familială de cancer mamar. *Alterările apocrine citoplasmatice* prezintă o importanță minimă în ceea ce privește riscul de cancer mamar. Wellings și Alpers au sugerat că modificările apocrine în sân sunt asociate cu riscul de cancer mamar. Cu toate acestea, nu sunt considerate un indicator al riscului de cancer, într-o manieră predictivă. Nici chisturile, nici modificările apocrine nu sunt indicatori ai riscului crescut de cancer în absența altor factori consacrați. *Hiperplazia epitelială*, care este legată de un risc crescut de cancer, poate coexista cu chisturile și fiecare modificare poate fi prezentă în absența celeilalte, la biopsia specimenelor individuale. Acesta este motivul pentru care chisturile și leziunile epiteliale hiperplazice trebuie diferențiate patologic.

Leziuni proliferative

Relația dintre hiperplazia întinsă și carcinomul asociat este susținută de numeroase studii prospective. Leziunile mamare proliferative sunt diferite de hiperplazia epitelială, în care există un număr crescut de celule (minimum două straturi celulare) deasupra membranei bazale. Leziunile de *hiperplazie ductală atipică* (ADH) trebuie diferențiate de carcinomul in situ. Hiperplazia medie se caracterizează prin trei sau mai multe celule deasupra membranei bazale, într-o unitate lobulară sau duct. Aceste leziuni sunt, de obicei, de tip „inflamator", cu separarea celulelor epiteliale de componentele inflamatorii. *Hiperplazia moderată și floridă* este descoperită la peste 20% din specimenele biopsiate. Hiperplazia de grad moderat sau florid este importantă clinic, deoarece aceste leziuni implică un risc ușor mărit (de 1,5-2 ori) pentru carcinom invaziv ulterior.

Hiperplazia atipică. Tabelul 14-2 inventariază riscurile de dezvoltare a carcinomului mamar invaziv, pe baza constatărilor histopatologice. Hiperplazia atipică (AH) reprezintă un model specific, cu atipii și o predispoziție crescută pentru dezvoltarea ulterioară a cancerului mamar. Prezența hiperplaziei atipice indică un risc moderat crescut (de 4-5 ori) față de modificările apocrine, ectazia ductală sau hiperplazia epitelială medie. Prezența hiperplaziei *ductale* atipice sau a hiperplaziei *lobulare* constituie un risc mai mare pentru cancerul de sân decât al populației de referință. Aceste leziuni au multe dintre caracteristicile carcinomului in situ (fig. 14-19).

Tabelul 14-2

Riscul relativ pentru carcinom mamar invaziv, pe baza examinării histologice a țesutului mamar, în absența carcinomului[a].

Fără risc crescut (boli neproliferative)
Modificări apocrine
Ectazia ductală
Hiperplazia epitelială medie obișnuită
Risc ușor crescut (de 1,5-2 ori)
Hiperplazia moderată sau floridă obișnuită
Adenoza sclerozantă[b], papilomul
Risc moderat crecut (de 4-5 ori) (hiperplazia atipică sau leziuni borderline)
Hiperplazia ductală atipică și hiperplazia lobulară atipică
Risc crescut (de 8-10 ori) (carcinom in situ)
Carcinom lobular in situ și carcinom ductal in situ (noncomedo)

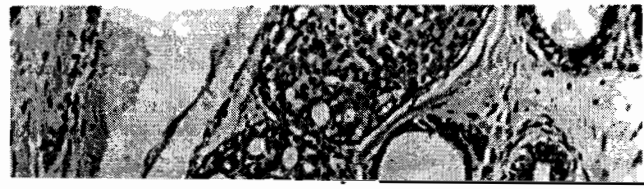
[a] femeile din fiecare categorie sunt comparate cu femeile de aceeași vârstă, care nu au avut biopsie de sân, în ceea ce privește riscul de cancer mamar invaziv în următorii 10-20 de ani. Notă: aceste riscuri nu sunt calculate pentru tot restul vieții

[b] Jensen și colaboratorii au arătat că adenoza sclerozantă este un factor de risc independent pentru dezvoltarea ulterioară a carcinomului mamar invaziv.

SURSA: modificat după Hutter RVP, et al: *Arch Pathol Lab Med* 10:171, 1986, cu permisiunea.

Leziuni sclerozante localizate. *Adenoza sclerozantă* imită carcinomul invaziv. Se caracterizează prin modificări centrolobulare, determinând distorsionarea și lărgirea unităților lobulare; numărul crescut de structuri acinare este însoțit de modificări fibroase. Leziunile conțin adesea puncte de microcalcificări, care, atunci când sunt prezente în forme agregate, pot fi detectate mamografic (tabelul 14-3). Hutter și colaboratorii consideră că această leziune indică un risc ușor mai crescut de cancer (de 1,5-2 ori) față de populația de referință (vezi tabelul 14-2). Aceste leziuni implică o

probabilitate de risc similară cu cea a leziunilor hiperplazice moderate sau floride.



Cicatricea radiară și leziunile sclerozante complexe. Aceste entități histopatologice sunt similare cu adenoza sclerozantă și pot imita, histologic și clinic, carcinomul.

Necroza grăsoasă poate apărea după antecedente de traumatisme mamare sau ale peretelui toracic. Aspectul mamografic este extrem de caracteristic și sugerează benignitatea.

Infiltrarea colagenică este caracteristica predominantă, în stadiile tardive ale bolii; histiocitele granulare înconjoară „chisturi grăsoase". Aceste chisturi conțin material lipidic liber, rezultat din necroza lipocitelor. Nu a fost stabilit un risc asociat pentru cancer.

Fibroadenomul mamar. Acest termen generic cuprinde tumori focale benigne, cu elemente combinate, glandulare și mezenchimale. Țesutul fibros cuprinde cea mai mare parte a leziunii. Stroma poate îngloba structuri epiteliale rotunde și bine delimitate, asemănătoare ductelor, sau epiteliul poate fi denaturat într-un aranjament curbiliniu (fig. 14-20). Aspectul macroscopic este caracteristic, cu margini bine conturate și netede; suprafața de secțiune este alb-strălucitoare. Când elementele epiteliale sunt în exces, pot apărea sub forma unor arii maronii-deschise.

Fibroadenoamele își opresc creșterea, în mod caracteristic, când ating diametrul de 2-3 cm. Femeile negre au o predispoziție mai mare în a dezvolta fibroadenoame decât cele albe și la o vârstă mai tânără. Această leziune este legată invariabil de sensibilitatea la estrogeni și apare predominant în decada a doua și a treia de viață. În sarcină, pot apărea durere și sensibilitate, iar răspunsul inflamator poate fi însoțit de limfadenopatie care imită carcinomul.

Alte variante de fibroadenom sunt caracterizate printr-o celularitate crescută a stromei sau a epiteliului. *Fibroadenomul celular adolescentin* apare, în mod tipic, în adolescență și prezintă unele asemănări cu *tumorile phyllodes benigne,* sugerând astfel termenul de *fibroadenom juvenil.* 5-10% dintre fibroadenoame apar în perioada perimenarhală; frecvent, ele au un model ductal de hiperplazie epitelială și hipercelularitate stromală și se caracterizează prin creștere rapidă.

Diagnosticul de fibroadenom poate fi stabilit prin tehnici de citologie aspirativă cu ac fin (FNA). Măsura în care aceste tumori pot evolua către tumori phyllodes este slab documentată. După diagnosticul citologic prin FNA, politica multor clinici este de urmărire simplă a fibroadenoamelor tipice, cu diametre de 2-3 cm. Observațiile susțin această conduită clinică pentru pacientele mai tinere de 25 de ani și, probabil, până la 35 de ani; cu toate acestea, excizia este recomandată la femeile mai în vârstă, pentru a exclude carcinomul, care are o incidență în creștere peste vârsta de 35 de ani. Pentru majoritatea pacientelor, excizia este ușor de realizat sub anestezie locală. Pacientele cu fibroadenom tipic, clinic și histologic, *nu* sunt considerate a avea un risc mai mare pentru a dezvolta uterior carcinom, față de populația generală. Aproximativ 100 de cazuri de carcinom au fost descoperite la nivelul acestor leziuni. Carcinomul descoperit împreună cu fibroadenomul este, în special, *carcinomul lobular in situ.*

Adenomul tubular este o variantă de fibroadenom, caracterizat prin elemente tubulare cuprinse într-o masă concentrică, circumscrisă, cu un suport stromal minim. Aceste leziuni prezintă o nodularitate fină, structuri tubulare uniforme, în absența anatomiei lobulare. *Adenomul de lactație* este analog adeonoamelor tubulare și reprezintă răspunsul fiziologic la sarcină. Ca răspuns la excesul de estriol care le stimulează creșterea, aceste adenoame prezintă o modificare anatomică mai pronunțată a lobulului, decât cea evidentă în adenoamele tubulare.

Fig. 14-20. Fibroadenomul (x10). *(cu amabilitatea Dr. R.L. Hackett.)*

Tumorile phyllodes. Nomenclatura, prezentarea și diagnosticul tumorilor phyllodes au ridicat, de-a lungul timpului, numeroase probleme pentru clinicieni. Această confuzie se datorează terminologiei clasice, care plasează termenul de „sarcom" alături de exemple benigne sau maligne ale acestor leziuni. Problemele de diagnostic diferențial sunt legate de separarea tumorilor phyllodes benigne de fibroadenoame, foarte asemănătoare, dar distincte, și de recunoașterea cazurilor rare de malignitate.

Nu există aspecte histopatologice certe pentru a diferenția fibroadenomul juvenil de tumora phyllodes benignă. Tipic, cea de-a doua are margini netede de demarcație față de parenchimul înconjurător normal, care este comprimat și distorsionat considerabil. Țesutul conjunctiv formează cea mai mare parte din tumoră, care este fermă, cu arii mixte, gelatinoase, edematoase sau dense. Componentele chistice își au originea în situsurile de infarct, degenerescență sau necroză. Aceste modificări dau suprafeței sânului aspectul clasic asemănător frunzei (phyllodes). Conturul sânului poate avea o configurație în „lacrimă", cu transformare sarcomatoasă. (fig 14-21 A.).

Histologic, tumora phyllodes poate fi imposibil de diferențiat de fibroadenomul voluminos. Stroma tumorii phyllodes are o activitate celulară și un conținut celular mai mari decât fibroadenomul (<3 mitoze / câmp). Epiteliul este deformat, cu un model intracanicular observat mai frecvent la fibroadenom. Numărul mitozelor și evaluarea atentă a marginilor, pentru a identifica puncte infiltrative, poate anticipa un comportament mai agresiv.

Este puțin probabil ca leziunile borderline să prezinte un potențial malign real, dar au un potențial mai mare de recurență locală decât tumora phyllodes obișnuită. Majoritatea copleșitoare a tumorilor phyllodes maligne care au metastazat prezintă elemente sarcomatoase certe (de ex. liposarcom, rhabdomiosarcom), mai degrabă decât fibrosarcomul.

Focarele mamografice de calcificare și elementele morfologice de necroză sunt evidente, atât la tumorile phyllodes benigne, cât și la cele maligne, și sunt puțin valoroase în diferențierea acestor entități. O mai bună evaluare predictivă a comportamentului clinic poate fi obținută prin studierea unor secțiuni extinse ale leziunii, pentru a determina rata mitotică și marginile. Recurența locală a fost demonstrată în peste 50% din cazuri. Aceste recurențe nu sunt asociate cu caracteristici maligne recunoscute.

Opțiunile de tratament sunt controversate. Atitudinea minimă pentru tumora phyllodes mică este excizia locală, cu margini evidente (minim 1 cm) de țesut mamar sănătos. Adesea, aceste leziuni sunt inițial enucleate, datorită confuziei clinice cu fibroadenomul. Când este stabilit diagnosticul patologic de tumoră phyllodes cu elemente maligne suspecte (vezi fig. 14-21 B.), este indicată reexcizia cicatricei de biopsie, pentru a asigura excizia locală completă. În tumorile phyllodes mai mari, în special acelea cu elemente maligne, mastectomia totală (simplă) este adesea necesară pentru tratamentul adecvat. În general, disecția axilară nu este recomandată; rareori apar metastaze limfatice ganglionare.

Papilomul. Papilomul solitar este o tumoră de dimensiune variabilă, prezentă în epiteliul rețelei ductelor mari din țesutul mamar subareolar. Periferic, leziunile pot fi multiple sau continue, cu alterări hiperplazice care apar în unitățile lobulare. Aceste leziuni papilare pot conține hiperplazie atipică și carcinom ductal in situ, situat în vecinătatea papilomului.

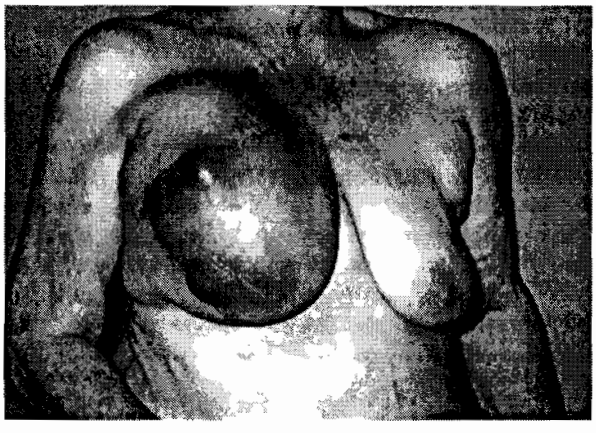
Papilomul determină scurgeri mamelonare serosangvinolente sau sangvinolente, tipic unilateral. Istoria naturală a leziunilor solitare sugerează o predispoziție mai mare pentru dezvoltarea ulterioară a carcinomului. Hiperplazia epitelială asociată poate fi responsabilă pentru creșterea consecutivă a acestui risc. Papiloamele multiple implică un risc mai mare pentru cancer.

Aceste leziuni sunt reprezentate de muguri epiteliali papilari, care ocupă spațiile ductale dilatate. Papilomul poate ajunge la dimensiunea de câțiva centimetri și poate apărea închistat în ductul din care s-a format. Microscopic, există țesut fibrovascular ramificat acoperit de epiteliu. Pot fi prezente puncte sclerotice dense și sunt observate arii focale de hemoragie și necroză. Situsurile infarctate pot determina distorsiunea și compresia epiteliului, care imită pe mamografie aspectul de carcinom. Când stratul bicelular adiacent membranei bazale este acoperit de celule columnare în exces, se aplică criteriile utilizate pentru diagnosticul de *atipie* și *carcinom in situ*. Când sunt evidente trăsăturile caracteristice pentru carcinomul ductal, cel mai probabil diagnostic este de *carcinom papilar neinvaziv*.

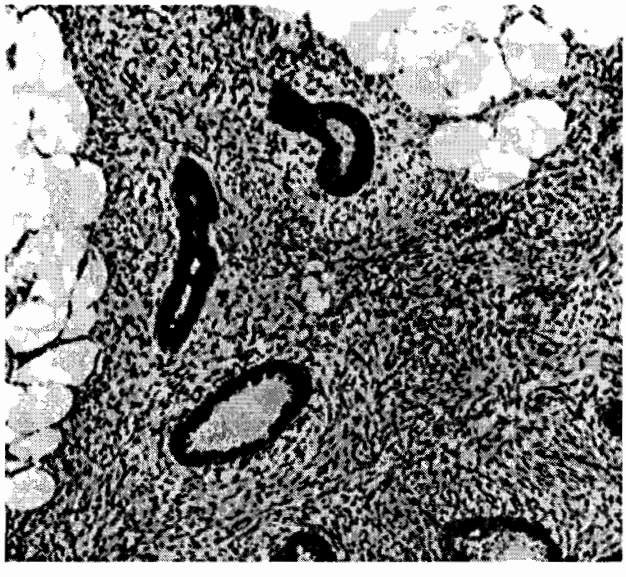
Papilomul intraductal este cea mai frecventă cauză de scurgere mamelonară sangvinolentă, dar trebuie diferențiat chirurgical de adenocarcinom, care se poate manifesta, de asemenea, prin scurgere mamelonară sangvinolentă. Pentru identificarea ductului afectat, se comprimă radiar țesutul mamar și se observă din care duct galactofor apare scurgerea. Ductografia poate identifica ductul implicat. Sub anestezie locală sau generală, se plasează un cateter în ductul afectat și se ridică parțial complexul areolomamar printr-o incizie circumareolară. Ductul poate fi astfel identificat prin cateterul inserat și se excizează, pentru confirmarea patologică a diagnosticului.

Adenomul mamelonar. Această leziune este asemănătoare papilomului, dar este localizată la nivelul mamelonului sau al țesutului imediat adiacent ampulei ductale a mamelonului. Caracteristicile principale sunt reprezentate de hiperplazie și pseudoinvazie a stromei dense. *Boala Paget* a mamelonului poate imita această leziune. Adenoamele mamelonare au un model variat de hiperplazie localizată, cu modificări chistice și ale țesutului fibros de susținere. Clinic, leziunile sunt recunoscute când ajung aproximativ la 1 cm. Pot prezenta componente epiteliale hiperplazice și fibroză, iar confuzia cu o malignitate este posibilă.

Adenomul ductal (adenoza nodulară). Această leziune poate fi asemănătoare clinic papilomului; diferențierea de carcinom este esențială. Histopatologic, adenoamele sunt legate de leziuni epiteliale cu aspecte mai puțin obișnuite de scleroză și adenoză. Țesutul fibros dens din celulele epiteliale apare pseudoinvaziv și poate determina confuzia cu carcinomul.



A



B

Fig. 14-21. *A.* Chistosarcom phyllodes malign. *B.* Histologia chistosarcomului phyllodes malign (hematoxilin-eozină, x100)

CANCERUL MAMAR

Incidența

Carcinomul mamar este cel mai frecvent cancer specific la femei și este cauza principală de deces prin cancer la femeile în vârstă de 40-44 de ani. Cancerul de sân reprezintă 32% dintre cancerele feminine și este responsabil de 19% dintre decesele prin cancer la femei. Se apreciază că în 1997, în Statele Unite, au fost diagnosticate aproximativ 180.200 de cancere mamare invazive. Aproximativ 43.900 de femei vor muri din cauza acestei tumori. Registrele de cancer din Connecticut și regiunea superioară a Statului New York au înregistrat o incidență, raportată la vârstă, a cazurilor noi în continuă creștere, de la mijlocul anilor 1940. În 1970,

probabilitatea ca o femeie din Statele Unite să dezvolte cancer mamar a fost estimată la 1 din 13; în 1980 a fost 1 din 11 și în 1996, frecvența a fost 1 din 8.

Până în ultima decadă, cancerul mamar a fost principala cauză a mortalității legate de cancer la femei. În 1985, a fost depășit de plămân, ca principală localizare a cancerului care determină mortalitate la femei (fig. 14-22). În ciuda incidenței constant crescute, mortalitatea generală prin cancer mamar nu s-a modificat. Această reducere relativă a ratei mortalității relevă depistarea unui procentaj în creștere a bolii precoce. Din 1960 până în 1963, rata de supraviețuire la 5 ani era de 63% pentru femeile albe și respectiv 46% pentru femeile negre; procentele pentru intervalul 1981-1987 au fost de 78% și respectiv 63%. Peste tot în lume, carcinomul mamar este o problemă epidemiologică. Anglia și Țara Galilor au cea mai înaltă mortalitate națională, raportată la vârstă, pentru cancerul mamar (27,7 per 100.000 locuitori). Statele Unite sunt pe locul 13, cu 22,0 cazuri per 100.000 de locuitori. Între 1986 și 1988, femeile din Coreea de Sud au fost pe ultimul loc între toate națiunile, cu o incidență de 2,6 cancere per 100.000 de locuitori. Femeile mormone, adventistele de ziua a șaptea, cele din Alaska, amerindiencele, eschimosele, mexicancele, japonezele și filipinezele din Hawaii au o incidență a cancerului de sân pe cap de locuitor mai mică decât a altor americance; călugărițele și femeile evreice au o incidență mai mare decât incidența medie. Există o variație de cel puțin 5 ori a incidenței acestei boli, raportată în diverse țări, deși această diferență pare să se diminueze. Femeile din țările mai puțin industrializate par a avea o rată mai mică a cancerului de sân decât cele din țările industrializate, dar Japonia pare a fi o excepție.

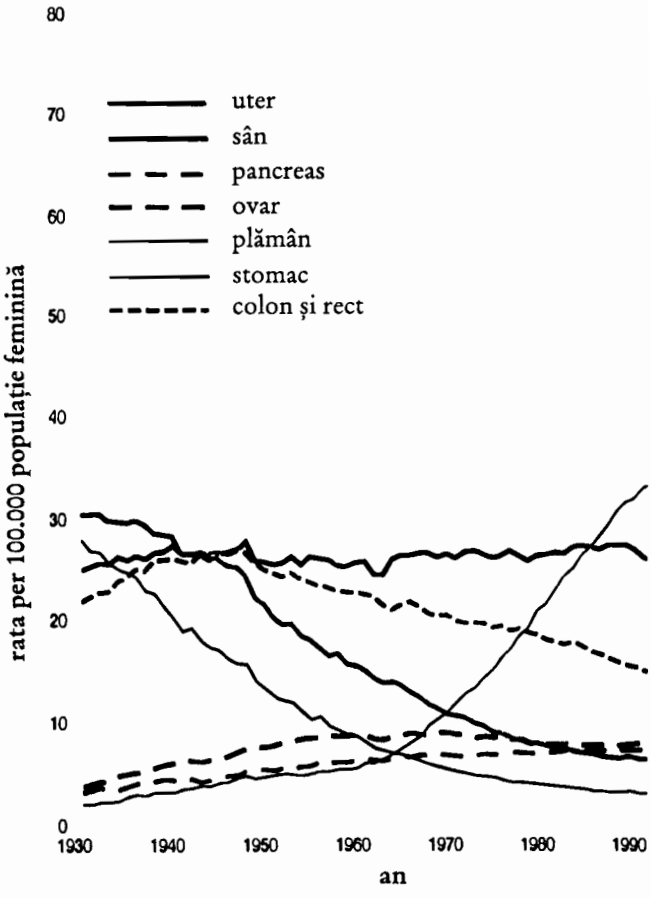


Fig. 14-22. Ratele mortalității prin cancer, raportate la vârstă, pentru anumite localizări, la femei, Statele Unite, 1930-1993. Rate per 100.000 de locuitori, raportate la vârstă, în populația standard a S.U.A. în 1970. Rata de mortalitate prin cancer uterin se referă la cervix și la corpul uterin. Datorită modificărilor în codul ICD, numărătorul informației a fost schimbat în timp. Ratele pentru cancerul uterin, ovarian, pulmonar și colo-rectal sunt afectate de aceste modificări de codificare. Numitorul datelor pentru anii 1930-1959 și 1991-1993 se bazează pe o recalculare a estimărilor, în urma recensământului. Ratele estimate pentru 1968-1989 sunt mai exacte (după *Parker SL, Tong T, et al: Cancer statistics. CA 47:5, 1997 cu permisiunea*).

ETIOLOGIE

Factori genetici. Henderson și colaboratorii și Lynch și colaboratorii (1991) au documentat importanța eredității și a predispoziției genetice pentru cancerul mamar. Definițiile sugerate de Lynch și colaboratorii sunt următoarele:

Cancer mamar sporadic (SBC): Pacientă cu cancer de sân, fără antecedente familiale de cancer mamar de două generații, care să afecteze surori și frați, copii, părinți, mătuși și unchi și amândouă cuplurile de bunici.

Cancer mamar familial (FBC): Pacientă cu cancer mamar, cu istorie familială ce implică una sau mai multe rude de gradul I sau II cu cancer mamar și care nu îndeplinește condițiile definiției pentru cancerul mamar ereditar.

Cancer mamar ereditar (HBC): Pacientă cu cancer mamar, cu istorie familială pozitivă de cancer mamar și, uneori, cu cancere asociate (de ex. ovarian, colonic), cu o incidență crescută și o distribuție în arborele genealogic care este în concordanță cu un factor de susceptibilitate pentru cancer, autozomal dominant, cu penetrație crescută. Alți factori care sprijină clasificarea HBC sunt reprezentați de frecvența vârstei tinere, a debutului în premenopauză, incidența crescută a cancerului mamar bilateral și multiple alte cancere primare.

Linch și colaboratorii au documentat frecvența variantelor de cancer mamar *sporadic, familial și ereditar*. Dintr-o cohortă originală de 225 de paciente consecutive cu cancer mamar, lărgită cu 103 paciente noi, 68% dintre cele 328 de paciente luate în studiu prezentau forma sporadică, 23% forma familială și 9% forma ereditară. Autorii au considerat că aceasta poate reprezenta o subestimare considerabilă a frecvenței cancerului mamar ereditar. Cu antecedente ereditare documentate, cancerul mamar familial poate reprezenta cel mult o treime din incidența totală a cazurilor de cancer de sân. Aproximativ o pătrime dintre aceste cancere constituie un grup special al cancerului mamar ereditar și reprezintă un model de susceptibilitate autozomal dominant, cu debut la vârste tinere, boală bilaterală și mutiple alte cancere primare.

Riscul de a dezvolta cancerul de sân ereditar este determinat genetic, pare independent de vârsta primei sarcini și este mai mare când prin biopsie se confirmă hiperplazia atipică. Linch consideră HBC o entitate heterogenă, cu forme specifice, în care pot fi evidente și alte prezentări. Aceste variante includ sindromul SBLA (sarcom; cancer de sân și tumori cerebrale; carcinom pulmonar și laringian și leucemie; carcinom adrenocortical) și boala Cowden (genodermatoză asociată cancerului cu multiple tumori cutanate benigne, inclusiv afectarea cutanată a feței și, pe multiple arii, a mâinilor, a picioarelor și a antebrațelor)

Biomarkerii actuali nu au sensibilitatea sau specificitatea de a identifica HBC individual înainte de exprimarea cancerului. BRCA 1, o genă majoră în susceptibilitatea cancerului de sân, a fost descrisă și identificată într-o regiune a cromozomului 17q. Legătura cu BRCA 1 este prezentă la majori-

tatea familiilor cu cancere sân-ovar și transmiterea ereditară a cancerului mamar. O altă genă majoră în susceptibilitatea cancerului mamar, BRCA 2, a fost descrisă și izolată în regiunea q12-13 a cromozomului 13. BRCA 2 este implicată la majoritatea familiilor cu cancer mamar ereditar la bărbat. Aceste două gene de susceptibilitate pentru cancerul de sân, asociate, sunt importante pentru cele mai multe cancere mamare moștenite. Cu toate acestea, probabil că și alte gene de susceptibilitate, nedescoperite încă, pot juca, de asemenea, un rol în dezvoltarea cancerelor mamare sporadice.

Influențele alimentare. Comitetul pentru Dietă, Nutriție și Cancer al National Academy of Science a concluzionat că există o relație cauzală între grăsimea din dieta mamiferelor și incidența cancerului de sân. Alimentele prăjite, cu un conținut mare de grăsime, pot crește riscul dezvoltării cancerului mamar de aproximativ două ori. Un studiu pe cinci grupuri etnice din Hawaii a constatat o puternică relație între incidența cancerului de sân și consumul de grăsimi totale, grăsimi saturate, grăsimi animale și grăsimi nesaturate. Un studiu realizat de National Cancer Institute a observat că aportul alimentar de grăsimi la pacientele cu cancer mamar a fost important. Comparativ cu grupurile de control, consumul unei cantități crescute de carne de porc sau vacă este asociat cu un risc relativ pentru cancer de 2,7 ori mai mare decât consumul unei cantități reduse.

Incidența acestei boli poate fi influențată atât de calitatea cât și de cantitatea aportului alimentar de grăsimi. Studiile epidemiologice sugerează, de asemenea, că femeile japoneze și eschimosele din Groenlanda au o incidență redusă a cancerului de sân, în ciuda consumului de cantități mari de grăsimi. Alimentația lor conține un volum mare de acizi grași omega-3, care se găsesc doar în lipidele de origine marină. Numărul deceselor anuale prin cancer de sân în rândul femeilor japoneze s-a dublat în intervalul 1955-1975. În timpul acestei perioade, dieta japonezelor a devenit aproape similară cu cea din țările vestice. Pentru generațiile a doua și a treia de copii americani ai imigrantelor japoneze, incidența s-a apropiat de cea a femeilor caucaziene născute în Statele Unite.

Utilizarea de hormoni. Kalache și colaboratorii au demonstrat că pilulele contraceptive orale combinate nu influențează riscul de cancer mamar când sunt utilizate de femei aflate la mijlocul perioadei lor reproductive (cu vârsta între 25 și 39 de ani). Aceste date sunt valabile chiar când contraceptivele orale au fost folosite mai mulți ani. Dimpotrivă, Lipnick și colaboratorii au observat un efect advers al acestor combinații hormonale asupra riscului de cancer mamar, când sunt administrate perioade îndelungate de timp, la o vârstă fragedă sau înaintea primei sarcini duse la termen. Studiul Organizației Mondiale a Sănătății sugerează că nu există nici o creștere sau reducere a riscului de cancer de sân prin utilizarea contraceptivelor injectabile de tipul medroxiprogesteron acetat-depot (DMPA).

Vessey a reevaluat literatura epidemiologică și a concluzionat că utilizarea estrogenilor, de către femeile în perimenopauză și postmenopauză, pentru substituție hormonală, poate crește ușor riscul de cancer mamar. Acest risc este accentuat la femeile cu patologie mamară preexistentă. Există posibilitatea ca acest risc excesiv să fie datorat investigării mai frecvente a femeilor aflate sub terapie suplimentară cu estrogeni, și, în consecință, diagnosticării mai frecvente a cancerului mamar la acestea. Acest punct de vedere este susținut de o distribuție favorabilă a utilizatoarelor de estrogeni. Există foarte puține date despre efectele asupra riscului de cancer produse de terapia de substituție hormonală cu medicamente combinate, conținând estrogeni și agenți progestativi.

Obezitatea. Majoritatea datelor sugerează că riscul de cancer mamar este direct corelat cu greutatea relativă. Pentru femeile obeze, riscul este de 1,5-2 ori mai mare decât pentru cele neobeze. Acest risc relativ este limitat la pacientele în postmenopauză. Creșterea incidenței mortalității prin cancer de sân la femeile japoneze a fost paralelă cu creșterea proporțională, atât a înălțimii, cât și a greutății acestei populații.

Alăptatul la sân și menopauza. Înainte, se considera că durata lungă a alăptatului la sân (> 36 de luni pe durata vieții) reduce riscul de cancer mamar. Această observație nu mai este considerată adevărată. Pentru femeile la care menopauza apare la vârsta de 55 de ani, riscul de a dezvolta această boală este de 2 ori mai mare decât pentru cele la care menopauza a debutat înainte de 45 de ani. Menopauza indusă chirurgical pare protectoare față de cancerul de sân; protecția se menține pe toată durata vieții și îndepărtarea estrogenilor endogeni reduce semnificativ riscul de cancer mamar. Cu cât menopauza chirurgicală este mai precoce, cu atât riscul este mai mic. Riscul de cancer mamar pentru femeile ooforectomizate la vârsta de 35 de ani sau mai tinere este o treime din riscul celor care au intrat în menopauză natural, la vârsta de 50 de ani sau mai târziu.

Maternitatea și fertilitatea. Infertilitatea și nuliparitatea sunt asociate cu o probabilitate mai mare (30-70%) de a dezvolta cancer de sân, comparativ cu probabilitatea femeilor care au născut. Riscul scade proporțional cu scăderea vârstei la prima sarcină. Femeile însărcinate înainte de 18 ani, care duc până la termen sarcina, au un risc de cancer mamar de aproximativ o treime din riscul femeilor ce devin gravide pentru prima oară după 35 de ani. Această creștere a riscului relativ în cel de-al doilea grup este legată de expunerea persistentă la estrogenii endogeni, în absența concentrațiilor corespunzătoare de progesteron. Femeile care duc la termen prima sarcină după vârsta de 30 de ani au chiar un risc mai mare de cancer mamar decât nuliparele.

Neoplasmele primare multiple. Harvey și Brinton au concluzionat că femeile cu o istorie de cancer mamar primar au un risc de trei-patru ori mai mare pentru cancer primar în sânul controlateral. Acest risc pentru al doilea cancer mamar primar este mai mare la femeile cu istorie familială pozitivă a bolii. Alți factori care afectează riscul potențial pentru al doilea cancer primitiv, incluzând factorii reproductivi, conformația corpului și radioterapia precedentă pentru cancer, rămân nedeterminați. Femeile cu antecedente de carcinom ovarian sau endometrial au un risc relativ de 1,3-1,4 pentru dezvoltarea unui cancer mamar primitiv.

Iradierea. Supraviețuitorii bombelor atomice de la Nagasaki și Hiroshima, femeile tratate cu radiații în doze mari pentru mastite postpartum și cele cu examinări fluoroscopice toracice multiple pentru tratamentul tuberculozei pulmonare au o incidență mai mare a cancerului de sân. Riscul expunerilor multiple, la doze relativ mici, este similar cu riscul unei doze mari, unice, într-un câmp radiant identic.

S-a sugerat înainte că susceptibilitatea la potențialul carcinogenetic al iradierii are cea mai mare magnitudine la vârsta de 10-20 de ani, cu o protecție relativă a expunerilor înainte de 10 și după 40 de ani. Datele sugerează că femeile expuse la radiații ionizante din copilărie până la vârsta de 10

Tabelul 14-4
Factorii de risc consacrați pentru carcinomul de sân la femeie

Factori de risc	*Grupa de risc maxim*	*Grupa de risc minim*	*Risc relativ*
Vârsta	Vârstnice	Tinere	>4,0
Țara de origine	America de Nord Europa de nord	Asia, Africa	>4,0
Nivel socio-economic	Ridicat	Redus	2,0-4,0
Status marital	Nemăritate	Măritate	1,1-1,9
Mediu	Urban	Rural	1,1-1,9
Mediu	Nordul SUA	Sudul SUA	1,1-1,9
Rasă =45 de ani	Albe	Negre	1,1-1,9
Rasă <45 de ani	Negre	Albe	1,1-1,9
Nuliparitate	Da	Nu	1,1-1,9
Vârsta primei sarcini la termen	Peste 30 de ani	Sub 20 de ani	2,0-4,0
Ooforectomie în premenopauză	Nu	Da	2,0-4,0
Vârsta la menopauză	Tardivă	Precoce	1,1-1,9
Vârsta la menarhă	Precoce	Tardivă	1,1-1,9
Greutate, femei în post menopauză	Mare	Mică	1,1-1,9
Antecedente de cancer la un sân	Da	Nu	2,0-4,0
Antecedente de leziuni proliferative benigne	Da	Nu	2,0-4,0
Orice rudă de gradul I cu antecedente de cancer mamar	Da	Nu	2,0-4,0
Mamă și soră cu antecedente de cancer mamar	Da	Nu	>4,0
Antecedente de cancer primitiv endometrial sau ovarian	Da	Nu	1,1-1,9
Model parenchimal mamografic	Displazie parenchimatoasă	Parenchim normal	2,0-4,0
Iradierea toracelui	Doze mari	Expunere minimă	2,0-4,0

SURSĂ: modificat după Kelsey HL, Gammon MD: The epidemiology of breast cancer, *CA* 41:146, 1991, cu permisiunea.

ani au risc crescut, dar acest risc se încadrează în valorile preconizate pentru dezvoltarea cancerului mamar. Mai puțin de 1% din cazurile de cancer de sân se datorează procedurilor diagnostice radiologice. Radioterapia pentru cancer mamar poarte crește riscul de cancer pentru sânul controlateral. Riscul de cancer mamar este redus după radioterapie pentru cancer de col, ca rezultat al reducerii estrogenilor.

Concluzii. Tabelul 14-4 listează factorii de risc consacrați pentru cancerul mamar la femei și importanța acestor factori. Cu excepția vârstei, a țării de origine și a istoriei de cancer mamar la mamă și soră, toate riscurile relative prezentate de aceste date au o importanță modestă. Date inconsecvente sugerează efectele protectoare ale parității și ale lactației la grupe variate de vârstă și un risc mai mare asociat cu consumul de alcool și expunerea la diethylstilbestrol (DES) în timpul sarcinii. Activitatea fizică pare un factor ce merită studiat.

Istoria naturală

Istoria naturală a cancerului de sân a fost prezentată de Bloom și colaboratorii, pe baza înregistrărilor a 250 de paciente cu leziuni *netratate*, îngrijite în saloanele de caritate pentru cancer în Middlesex Hospital, Londra între anii1805-1933. Supraviețuirea medie a acestei populații a fost de 2,7 ani după diagnosticul inițial (fig. 14-23). Ratele de supraviețuire la 5 ani și la 10 ani pentru aceste paciente netratate au fost de 18% și respectiv 3,6%; numai 0,8% au supraviețuit 15 ani sau mai mult. Datele autopsiilor au confirmat că 95% dintre aceste paciente au decedat prin cancer mamar, iar restul de 5% au decedat prin boli intercurente. Aproape trei sferturi dintre paciente au prezentat ulcerații ale sânului în timpul evoluției bolii.

Supraviețuirea medie în seriile de la Middlesex și în alte peste 1000 de cazuri netratate, selectate din literatura mondială, a fost de 38,7 luni (cu limite 30,2-39,8 luni). Cu toate acestea, trebuie notat faptul că, pentru toate raportările pacientelor netratate, supraviețuirea este calculată de la debutul primului simptom. Cea mai longevivă supraviețuitoare a decedat la 19 ani după debutul simptomatologiei. Deși acest lucru sugerează că boala poate să nu fie totdeauna rapid letală, 60% dintre pacientele care au dezvoltat metastazele au decedat în primele 24 de luni după mastectomie.

Datele înregistrate la Middlesex și alte mii de rapoarte sugerează că supraviețuirea la cinci ani nu este întotdeauna similară cu vindecarea. Situsuri metastatice pot deveni evidente la 20-30 de ani după tratamentul leziunii primare; rezultatele concluzive nu pot fi extrase, din datele despre cancerul de sân, la mai puțin de cinci ani după instituirea regimului terapeutic. Pentru pacientele cu cancer mamar, boala metastatică este cea mai frecventă cauză de deces în următorii 5-10 ani ulteriori mastectomiei.

Carcinomul de sân tipic (80-85%) este un adenocarcinom schiros, cu fibroză productivă, care își are originea în ducte și invadează parenchimul. Pentru majoritatea leziunilor există o lungă perioadă preclinică (ocultă), când factorii tumorali și/sau ai gazdei pot modula metastazarea. Dacă tumora își dublează dimensiunea la fiecare 100 de zile, vor fi necesari mai mult de 8 ani pentru ca o celulă neoplazică solitară să crească până la o

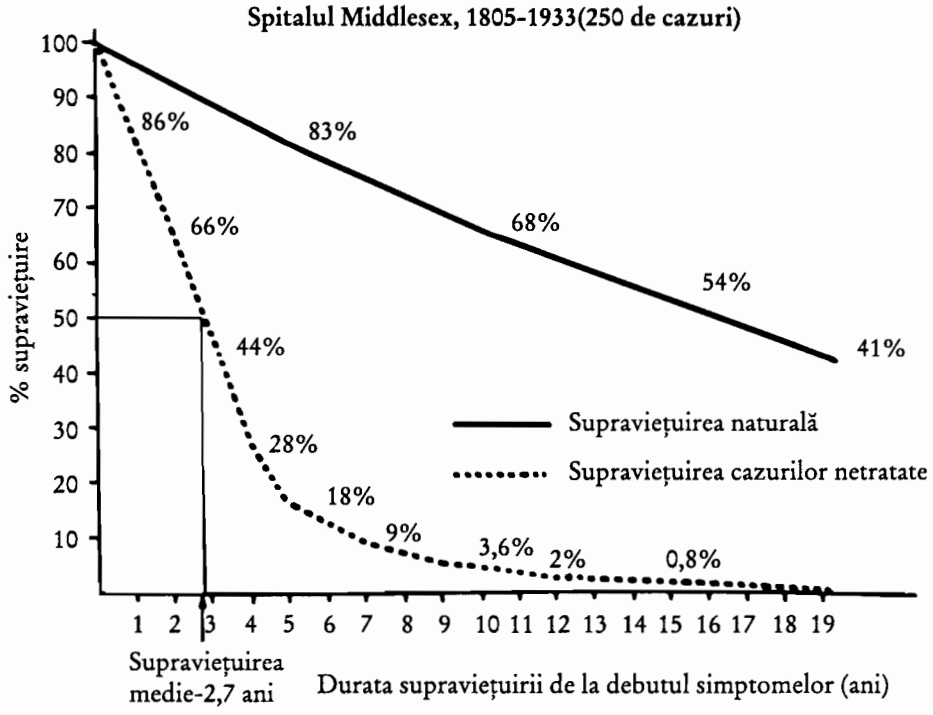


Fig. 14-23. Supraviețuirea pacientelor cu cancer mamar netratat, comparativ cu supraviețuirea naturală. (după: *Bloom HJG, Richardson WW, Harries AJ, Natural history of untreated breast cancer (1805-1933): Comparison of untreated and treated cases according to histological grade of malignancy. Br Med J 5299:213, 1962, cu permisiunea*).

masă celulară (10^9) de 1 cm, detectabilă clinic. Observațiile clinice și de laborator sugerează că ratele de creștere nu sunt consecvente, în special la primele 30 de dublări.

După cum se poate presupune, metastazele pot apărea în orice perioadă a creșterii neoplazice, după primele câteve dedublări. Ratele de creștere a tumorii în situsuri aflate la distanță sunt variabile; aceasta explică observația conform căreia leziunile primare pot fi diagnosticate cu mulți ani înaintea detecției metastazelor. Au fost descoperite rolurile cu importanță crescută ale citokinelor și ale factorilor de creștere.

O dată cu creșterea dimensiunii micii formațiuni de celule canceroase mamare, o parte dintre acestea se pot revărsa în spațiile celulare și pot fi transportate în rețeaua limfatică bogată a sânului ori în spațiile venoase. La aproximativ a 20-a dedublare, aceste mici mase tumorale necesită propria lor vascularizație sangvină, sub forma unei rețele de neovascularizație. După aceea, aceste celule pot fi revărsate direct în sângele venos sistemic. Fisher și colaboratorii sugerează că aceste celule pot intra în limfatice, ajungând precoce în sângele venos prin comunicațiile limfatico-venoase. În sângele sistemic, celulele tumorale sunt eliminate prompt de limfocitele natural killer (NK) și macrofage. Implantarea reușită a focarelor metastatice din cancerul mamar apare rareori înainte ca leziunea de bază să atingă diametrul transversal de 0,5 cm; această dimensiune corespunde celei de-a 27 dedublări a masei tumorale.

Tabelul 14-5 prezintă ratele de supraviețuire ale pacientelor cu cancer mamar, corelate cu stadiul clinic și histologic. Numărul ganglionilor limfatici interesați de boala metastatică este invers proporțional cu durata de supraviețuire a pacientului. Dimensiunea tumorii este un alt indicator prognostic important și este direct corelată cu prezența metastazelor ganglionare. Supraviețuirea la cinci ani a pacientelor cu metastaze limfoganglionare axilare oculte (micrometastaze) este comparabilă cu cea a pacientelor cu ganglioni liberi de boală.

O dată cu mărirea în volum a tumorii și invazia parenchimului mamar de vecinătate, reacția desmoplazică și de fibroză însoțitoare afectează și scurtează ligamentul suspensor Cooper, producând retracția tegumentară caracteristică, în coajă de portocală. Embolii subdermali de celule neoplazice se acumulează în spațiile endolimfatice și, în cele din urmă, invadează corionul. Invazia tegumentară este precedată de edem localizat; drenajul eficient al fluxului limfatic de la nivelul tegumentului este întrerupt. Cum celulele tumorale din corion continuă să crească, apare ulcerația epiteliului. O dată cu invadarea unor noi arii tegumentare, în apropierea craterului ulceros sunt evidenți noduli sateliți de dimensiuni mici. Sunt invadate capilarele venoase, iar celulele tumorale se răspândesc în circulație, traversând venele intercostale laterale, axilare sau centrale mediale pentru a pătrunde în circulația pulmonară sau în venele vertebrale care merg de-a lungul coloanei vertebrale (plexurile Batson).

O dată cu expansiunea masei tumorale, după dedublarea celulară, celulele tumorale se exfoliază și traversează spațiile limfatice spre cadranele superoexterne sau pătrund în plexurile capilare bogate, ce comunică cu ganglionii parasternali din circulația sistemică. Sunt posibile implantări limfatice locale, regionale și la distanță, precum și creșterea acestora. Prin afectarea unei arii limfatice regionale, ganglionii sunt primii implicați, căpătând o consistență redusă, pentru ca apoi să devină fermi, duri sau fixați, mărind expansiunea creșterii tumorale. În cele din urmă, ganglionii aderă unii de alții, formând mase conglomerate voluminoase (fixate). Celulele tumorale pot efracționa capsula, fixând limfaticele la țesuturile moi sau structurile de vecinătate, axilare sau ale peretelui toracic. Tipic, ganglionii axilari sunt implicați progresiv, din regiunea inferioară (nivelul I) spre cea centrală (nivelul II) și apicală (nivelul III).

Diseminarea sistemică este critică, deoarece mai mult de 95% dintre pacientele care decedează prin cancer de sân necontrolat prezintă metastaze la distanță. Cel mai important prognostic pentru recurența bolii și supraviețuire este statusul ganglionar (fig. 14-24 A). Pacientele cu ganglioni negativi au o incidență de 20-25% a recăderilor, comparativ cu

Tabelul 14-5

Ratele de supraviețuire ale pacienților cu cancer mamar, înregistrate în raport cu stadiul clinic și histologic.

Stadializarea clinică (American Joint Committee)	*Suprviețuirea brută la 5 ani (%)*	*Limitele supraviețuirii (%)*
Stadiul I	85	82-94
Tumoră < 2 cm diametru		
Ganglioni fără metastaze		
Fără metastaze la distanță		
Stadiul II	66	47-74
Tumoră > 5 cm diametru		
Ganglioni nefixați		
Fără metastaze la distanță		
Stadiul III	41	7-80
Tumoră > 5 cm diametru		
Tumoră de orice dimensiuni invadând pielea, fixată la peretele toracic		
Noduli supraclaviculari		
Fără metastaze la distanță		
Stadiul IV	10	–
Cu metastaze la distanță		

Stadializare histologică (NSABP)[a]	*Supraviețuire brută (%)*		*Supraviețuire la 5 ani, liberă de boală*
	5 ani	*10 ani*	*(%)*
Toți pacienții	63,5	45,9	60,3
Ganglioni limfatici axilari negativi	78,1	64,9	82,3
Ganglioni limfatici axilari pozitivi	46,5	24,9	34,9
1-3 ganglioni limfatici axilari pozitivi	62,2	37,5	50,0
Peste 4 ganglioni limfatici axilari pozitivi	32,0	13,4	21,1

NSABP[a] - National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project.

SURSĂ: Retipărit cu permisiunea Henderson IC, Canellos GP: Cancer of the breast: The past decade. *N Engl. J Med* 302:1980.

50-75% pentru pacientele cu ganglioni pozitivi. Pacientele cu ganglioni pozitivi prezintă, de obicei, recurență la nivelul organelor și al țesuturilor aflate la distanță. Cele mai frecvente localizări pentru boala diseminată sunt reprezentate de schelet (49-69%), plămân (15-20%), pleură (10-15%), țesuturi moi (7-15%) și ficat (5-15%). În general, 10-30% dintre recurențe sunt locale, 60-70% sunt la distanță și 10-30% sunt combinate, locale și la distanță.

Stadializarea cancerului mamar

Stadializarea cancerului mamar reprezintă o încercare de a estima ratele potențiale de supraviețuire prin date obiective.

Caracteristicile tumorale și metastazele limfatice ganglionare. Koscielny și colaboratorii au demonstrat că metastazele sunt direct corelate cu dimensiunea tumorii; această corelație nu apare, în jumătate din cazuri, decât atunci când tumora primară atinge un diametru de 3,6 cm (fig. 14-24 B). Nemoto și colaboratorii și Fischer și colaboratorii au constatat o relație certă între creșterea dimensiunii tumorii, probabilitatea existenței metastazelor în ganglionii axilari și supraviețuirea liberă de boală.

Cel mai important factor predictiv pentru supraviețuirea la 10-20 de ani este *numărul* absolut de ganglioni limfatici invadați metastatic. Examenul fizic are o acuratețe redusă în determinarea prezenței afectării limfatice și poate determina rate fals pozitive și fals negative de detecție a metastazelor axilare, care variază între 25 și 31%, respectiv 27 și 33%. Henderson și Cannelos au constatat că pacientele cu ganglioni axilari negativi au o rată de supraviețuire la 5 ani și respectiv la 10 ani de 78% și respectiv 65%; pentru pacientele cu patru sau mai mulți ganglioni pozitivi, ratele de supraviețuire sunt de 32 % și respectiv 13%. Fisher și colaboratorii au observat că numărul ganglionilor pozitivi este corelat cu proporția tratamentului eșuat la 5 și la 10 ani. Absența ganglionilor pozitivi a fost asociată cu o rată de eșec de 20% la 10 ani; prezența a patru sau mai mulți ganglioni pozitivi a fost asociată cu o rată de eșec a tratametului de 71%; prezența a mai mult de 13 ganglioni pozitivi crește rata de eșec la 87%. Pacientele cu micrometastaze oculte în ganglionii limfatici, considerați inițial histologic negativi, pot avea o rată de supraviețuire care nu diferă semnificativ de cea a pacientelor cu ganglioni negativi.

Localizarea ganglionilor este importantă; metastazele ganglionare axilare apicale (nivelul III) conferă un prognostic prost, care este în mod evident mai rău decât cel conferit de implicarea nivelului I. Disecția nivelului I poate fi predictivă pentru implicarea limfatică axilară a celorlalți ganglioni. Fisher și colaboratorii au constatat că disecția nivelului I și II este mai adecvată, în majoritatea cazurilor, pentru predicția diseminării sistemice a bolii. Acest lucru sugerează că, pentru a estima implicarea ganglionilor axilari, este necesară excizia a mai mult de zece ganglioni.

Există trialuri clinice care investighează biopsia „ganglionului santinelă", ca o alternativă la disecția axilară obișnuită pentru stadializare. Se injectează un radioizotop sau un colorant în regiunea peritumorală și se detectează radioactivitatea sau prezența colorantului la nivel axilar. Ganglionul identificat prin această tehnică este îndepărtat prin biopsie. Dacă acest ganglion, așa-numit „santinelă", nu este tumoral, este considerat echivalentul unei axile negative.

Nu recomandăm excizia ganglionilor mamari interni printr-o disecție de rutină. Metastazele pozitive în ganglionii mamari interni sunt de așteptat în tumorile primitive cu localizare în cadranele central și mediale; această frecvență crește proporțional cu dimensiunea tumorii primare. Evidențierea clinică sau patologică a extensiei limfatice ganglionare la nivel supraclavicular este sugestivă pentru boala avansată (stadiul IV), considerată sistemică. Nu este indicată, în general, biopsia de rutină a ganglionilor scalenici sau supraclaviculari.

Evoluția stadializării. Cele mai folosite trei sisteme de stadializare sunt: sistemul Manchester, sistemul Columbia Clinical Clasification și sistemul TNM (tumor, nodes, metastasis). The American Joint Committee on Cancer (AJCC) a modificat sistemul TNM pentru cancer mamar (tabelul 14-16).

Trebuie reevaluați o serie de parametri fizici și radiologici: (1) anamneza și examenul fizic minuțioase; (2) investigarea bilaterală a sânului (de ex. mamografie sau xeromamografie); (3) analizele de laborator, în funcție de patologia clinică, incluzând hemograma și evaluarea funcției hepatice; (4) radiografii toracice (anteroposterioară și laterală) și (5) investigarea radiologică a scheletului (indicată la pacientele simptomatice).

Examinările selecționate sunt reprezentate de:

1. tomografie computerizată abdominală (CT), când există una din următoarele:
   a. funcție hepatică anormală
   b. hepatosplenomegalie
2. scintigrafie osoasă pentru oricare din următoarele leziuni:
   a. boală locală avansată (T 3, T 4)
   b. metastaze limfoganglionare (N 1, N2, N3)
   c. metastaze la distanță (M 1)
   d. simptome osoase în absența *a*, *b* sau *c*.

Investigarea scheletului. Investigarea scheletului rămâne controversată. Aceste teste cu radionuclizi nu identifică cu exactitate boala metastatică. Inflamația asociată cu leziuni degenerative articulare, osteoartrita sau țesuturile moi supraiacente pot provoca rezultate fals pozitive. Prezența unei scintigrafii pozitive este indicatoare pentru stadiile avansate. Această tehnică trebuie folosită, ținând cont de raportul cost-eficiență, numai pentru pacientele cu leziuni T 1, T 2 sau T 1, N 1. Scintigrafia este indicată dacă există radiografii scheletale sugestive, durere osoasă sau boală metastatică sau regională palpabilă.

CT/RMN. CT și RMN sunt metode echivalente pentru diagnosticul metastazelor viscerale. Ecografia extracavitară și scintigrafia pentru detectarea metastazelor hepatice sau pulmonare pot completa CT sau RMN. Investigația CT sau RMN este indicată pacientelor cu suspiciune de boală metastatică la distanță, pe baza simptomatologiei, a radiografiilor anormale, a testelor hepatice modificate, a metastazelor osoase sau a adenopatiei supraclaviculare. Aceste modalități sunt tehnicile cele mai moderne pentru detectarea metastazelor cerebrale, toracice, hepatice, abdominale și pelvice.

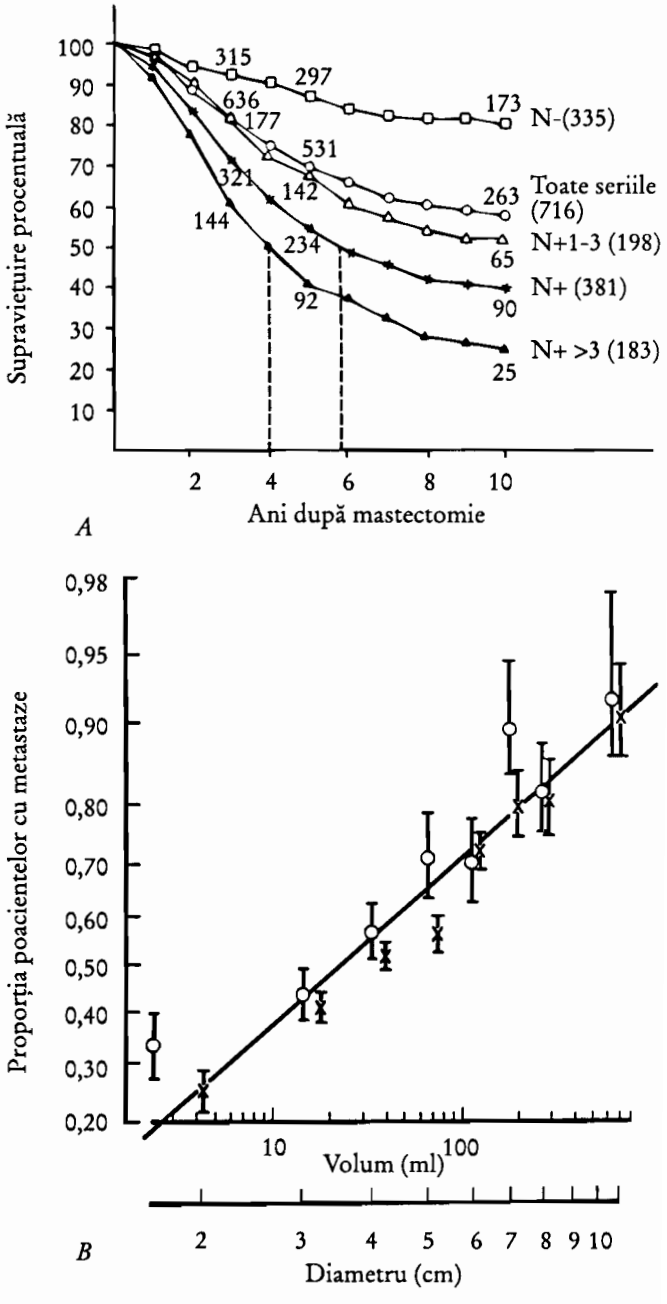


Fig. 14-24. *A.* Supraviețuire generală, în funcție de statusul ganglionar, la paciente cu cancer mamar, tratate prin mastectomie radicală (după: *Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U, Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. Analysis of 716 consecutive patients. Cancer 41:1170, 1978, cu permisiunea.*) *B.* există o relație liniară între dimensiunea tumorii (volum sau diametru) și potențialul metestatic (după: *Koscielny S, Tubiana M, et al, Breast cancer: Reletionship between the size of the primary tumor and the probability of metastatic dissemination. Br J Cancer 49:709, 1984 cu permisiunea*).

Tendințe pentru noi stadializări. Noile tehnologii informaționale permit detectarea receptorilor hormonali și a celor proteici citozolici, precum și a caracteristicilor funcționale citoplasmatice ale celulelor tumorale mamare. Flowcitometria, care evaluează suprafața celulară și caracteristicile nucleare, are implicații prognostice. Analiza citokinelor și a caracteristicilor nucleare și utilizarea informației genetice (de ex. proto-oncogene) vor crește aplicațiile în procesul de

Tabelul 14-6
Ghid pentru stadializarea cancerului

TIPUL HISTOPATOLOGIC
Tipurile histopatologice sunt următoarele:
Carcinom, NOS (fără altă specificație)
Ductal
- Intraductal (in situ)
- Invaziv cu componentă intraductală predominantă
- Invaziv, NOS
- Comedo
- Inflamator
- Medular cu infiltrat limfochistic
- Mucinos (coloid)
- Papilar
- Schiros
- Tubular
- Altele

Lobular
- In situ
- Invaziv cu componente in situ predominante
- Invaziv

Mamelonar
- Boala Paget, NOS
- Boala Paget cu carcinom intraductal
- Boala Paget cu carcinom ductal invaziv
- Altele

Carcinom nediferențiat

GRADUL HISTOPATOLOGIC
Gx gradul nu poate fi stabilit
G 1 bine diferențiat
G 2 moderat diferențiat
G 3 slab diferențiat
G 4 nediferențiat

DEFINIREA SISTEMULUI TNM

Tumora primară (T)

Definițiile pentru clasificarea tumorii primare (T) sunt cele folosite de clasificarea clinică și patologică. Poate fi aplicată metoda telescopică de clasificare. Dacă măsurarea se realizează prin examen fizic, examinatorul va utiliza caractere mari. (T1, T2 sau T3). Dacă sunt folosite alte măsurători, cum ar fi cele mamografice sau patologice, examinatorul poate utiliza subseturile telescopice de T1.

Tx tumora primară nu poate fi determinată
To fără evidență de tumoră primară
Tis carcinom in situ: carcinom intraductal, carcinom lobular in situ sau boală Paget a mamelonului fără tumoră.
T1 tumoră cu diametrul de 2 cm sau mai puțin.
- T1a diametrul maxim mai mic sau egal cu 0,5 cm
- T1b diametrul maxim între 0,5 și 1 cm
- T1c diametrul maxim între 1 și 2 cm

T2 tumoră cu diametrul maxim între 2-5 cm
T3 tumoră cu diametrul maxim peste 5 cm
T4 tumoră de orice dimensiune, cu extensie directă la peretele toracic sau tegument
- T4a extensie la peretele toracic
- T4b edem (inclusiv coaja de portocală) sau ulcerația tegumentului de la nivelul sânului sau noduli de permeație limitați la același sân
- T4c ambele (T4a și T4b)
- T4d carcinom inflamator (vezi definiția carcinomului inflamator în introducere)

NOTĂ: Boala Paget asociată cu tumoră se clasifică în funcție de dimensiunea tumorii.

Ganglioni limfatici regionali (N)

Nx ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați (de ex. îndepărtați anterior)
No fără metastaze în ganglionii limfatici regionali
N1 ganglioni limfatici axilari omolaterali metastatici mobili
N2 ganglioni limfatici axilari omolaterali metastatici fixați între ei sau de alte structuri
N3 metastaze în ganglionii limfatici mamari interni omolaterali

Clasificare patologică (pN)

pNx ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați (de ex. îndepărtați anterior sau îndepărtați pentru studiul patologic)
pN0 fără metastaze în ganglionii limfatici regionali
pN1 ganglioni limfatici axilari omolaterali, metastatici, mobili
- pN1a numai micrometastaze(mai mici de 0,2 cm)
- pN1b metastaze în ganglionii limfatici mai mari de 0,2 cm

pN1bi metastaze în 1-3 ganglioni limfatici, fiecare mai mare de 0,2 cm și toate mai mici de 2 cm în diametru maxim
pN1bii metastaze în 4 sau mai mulți ganglioni limfatici, fiecare mai mare de 0,2 cm și toate mai mici de 2 cm în diametru maxim
pN1biii extensia tumorii dincolo de capsula ganglionului limfatic metastazat, cu diametrul maxim mai mic de 2 cm.
pN1biv metastaze în ganglioni limfatici cu diametrul maxim de 2 cm sau mai mult.

Metastaze la distanță (M)

Mx nu poate fi determinată prezența metastazelor la distanță
M0 fără metastaze la distanță
M1 metastaze la distanță (inclusiv metastaze în ganglionii limfatici ipsilaterali)

STADIALIZARE

Stadiu 0	Tis	N0	M0
Stadiu I	T1	N0	M0
Stadiu IIA	T0	N1	M0
	T1	N1*	M0
	T2	N0	M0
Stadiu IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadiu IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Stadiu IIIB	T4	Orice N	M0
	Orice T	N3	M0
Stadiu IV	Orice T	Orice N	M1

* *Notă:* prognosticul pacientelor cu N1a este similar cu acela al pacientelor cu pN0

SURSĂ: Beahrs OH, Hendson DE, et al: *Manual for Staging of Cancer*, 4/e American Joint Committee on Cancer. Philadelphia, JB Lippincott, p.151-152, cu permisiunea.

stadializare. S-au dezvoltat evaluările fizice și celulare ale ratei de creștere a tumorii primitive și ale proporției afectării maligne a sânului. Aceste studii avansate pot fi incluse în viitoarele sisteme de stadializare.

Histopatologie

Carcinomul ductal şi lobular neinvaziv (in situ)

Considerații generale. Literatura sugerează că toate cazurile de cancer mamar invaziv trec printr-o perioadă în care celulele epiteliale normale suferă transformări maligne, dar nu invadează dincolo de membrana bazală. Acesta este motivul pentru care se pune întrebarea dacă este într-adevăr malign carcinomul in situ, dacă merită eforturi substanțiale pentru diagnostic, dacă tratamentul afectează dezvoltarea ulterioară a cancerului invaziv și, dacă este necesar, ce formă de terapie se aplică.

Foote și Stewart au publicat descrierea patognomonică a carcinomului lobular in situ (LCIS) în 1941 și au diferențiat această entitate patologică, cu un comportament biologic unic, de carcinomul ductal in situ (DCIS). DCIS este cea mai frecventă variantă histopatologică de stadiu neinvaziv al carcinomului, cu originea în ductele galactofore majore. În ultima parte a anilor '60, Gallagher și Martin au publicat rezultatele studiilor lor și au susținut tranziția, printr-o evoluție treptată a cancerului mamar invaziv, de la leziune benignă epitelială la stadiile in situ și ulterior invaziv. Această recunoaștere le permite inventarea termenului de *cancer mamar minimal* și accentuarea importanței diagnosticării precoce a malignității, într-un stadiu în care terapia adecvată să se transforme într-o probabilitate de vindecare de 90% sau mai mult, la 10 ani. Acești autori au constatat ulterior că termenul de carcinom mamar minimal include LCIS, DCIS și cancerele cu invazie minimală, mai mici de 0,5 mm.

Astăzi considerăm că toate aceste entități au implicații clinice și biologice distincte și fiecare entitate necesită considerații terapeutice diferite. Fig. 14-25 prezintă fazele histopatologice de transformare a modificărilor proliferative în hiperplazie lobulară sau ductală atipică și modelul potențial de apariție al LCIS sau DCIS. Deși probabil ireversibile la forma de epiteliu normal, stadiile carcinomului in situ nu se transformă obligatoriu în boală invazivă.

Epidemiologie. Frecvența crescândă a diagnosticării LCIS și DCIS se poate atribui, în primul rând, mamografiei. Când examenul fizic era cea mai frecventă indicație pentru biopsia de sân, leziunile in situ constituiau doar 1,4% dintre toate biopsiile și doar 3-6% dintre malignitățile mamare. LCIS era mai frecvent diagnosticat decât DCIS, într-un raport de 2:1 sau 3:1 în aceste serii. Din 21 de serii clinice raportate de Frykberg și Bland, un total de 9472 de leziuni mamare nepalpabile detectate mamografic au reprezentat o creștere de 7 ori a incidenței bolii in situ, raportată la toate biopsiile (9,6%), și o creștere de 14 ori a incidenței bolii in situ, raportată la toate cancerele de sân (45%). Mamografic, a fost observată o predominanță a DCIS față de LCIS, într-o proporție de 3:1 în numeroase studii.

Carcinomul lobular in situ. Elementele lobulare mamare din care derivă LCIS nu sunt observate la bărbați; această formă de cancer neinvaziv este înregistrată numai la femei. Vârsta medie de diagnostic este de 44-47 de ani, ceea ce înseamnă cu 15 ani mai devreme decât vârsta la care este diagnosticat cancerul de sân invaziv. Peste 90% dintre femeile cu LCIS sunt în premenopauză; aceasta este o diferență distinctivă față de incidența cancerului invaziv la femei (30%). Această observație epidemiologică subliniază importanța influenței estrogenice asupra comportamentului biologic al LCIS. 90% dintre cancerele lobulare invazive au activitate estrogen receptoare, comparativ cu doar 55% dintre carcinoamele ductale.

Frecvența LCIS în populația de referință nu poate fi determinată cu certitudine, deoarece se prezintă ca o constatare accidentală. Studiile publicate sugerează o frecvență variabilă între 0,8 și 8 % din totalul biopsiilor mamare. LCIS prezintă o predilecție rasială evidentă, apărând de 12 ori mai frecvent la femeile albe decât la cele negre; femeile negre prezintă o creștere de 10 ori a ratei de recurență după tratament. O trecere în revistă a 1455 de malignități mamare nepalpabile, din 18 studii recente, au evidențiat faptul că LCIS reprezintă 2,3% din 6287 de biopsii și 9,8% dintre toate malignitățile.

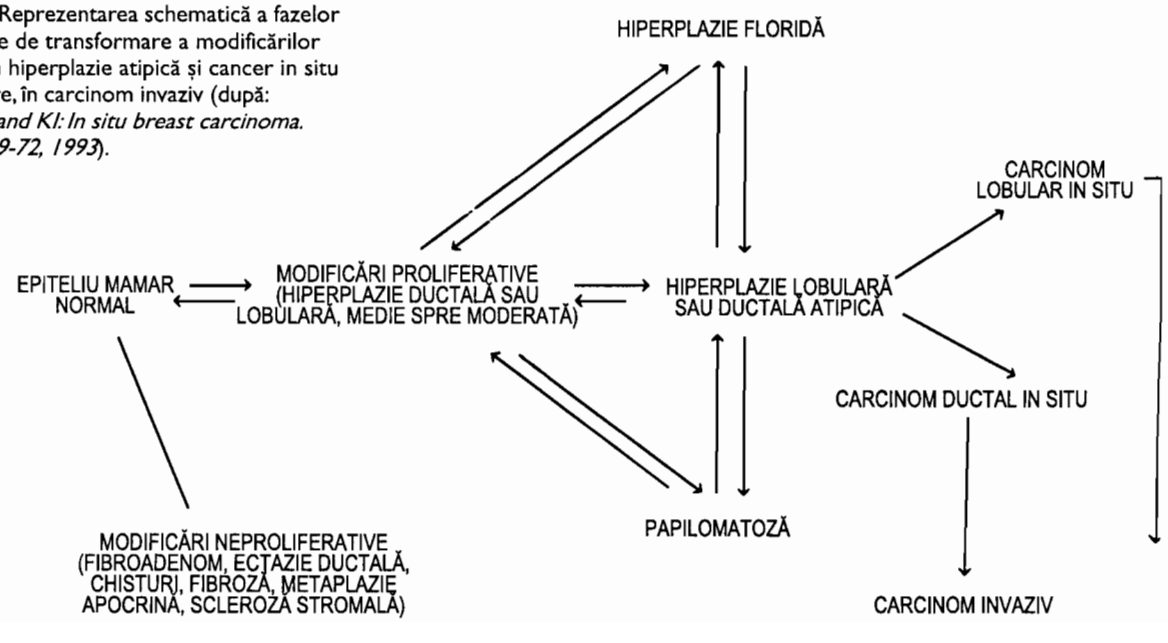


Fig. 14-25. Reprezentarea schematică a fazelor histopatologice de transformare a modificărilor proliferative în hiperplazie atipică și cancer in situ și, în continuare, în carcinom invaziv (după: *Frykberg E, Bland KI: In situ breast carcinoma. Adv Surg 26:29-72, 1993*).

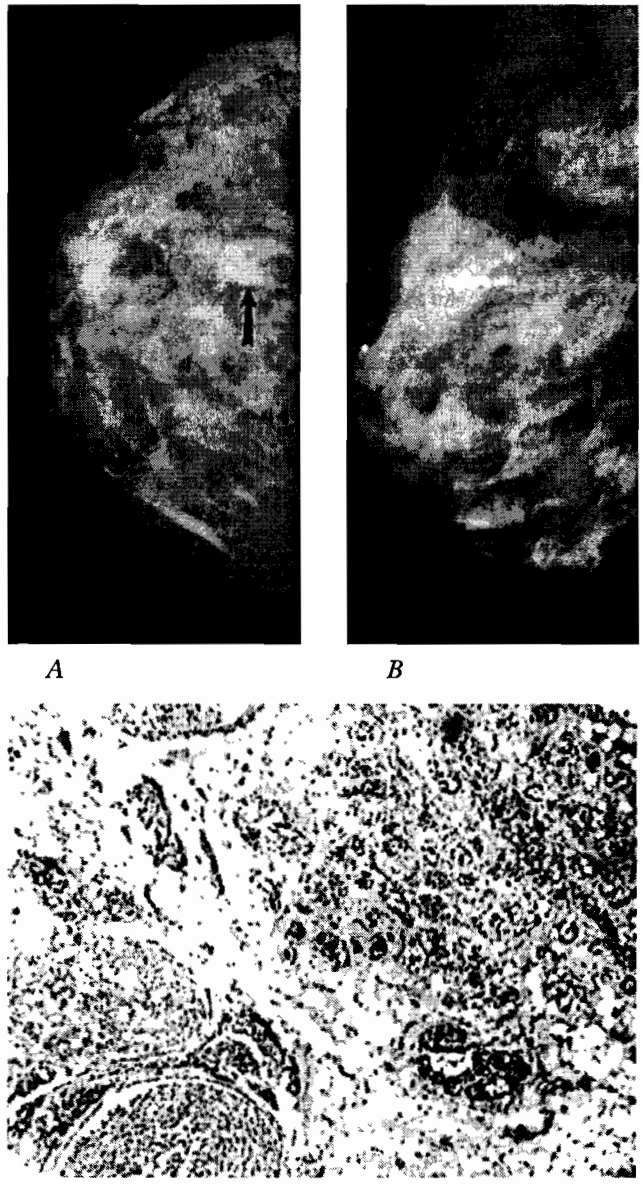
Carcinomul ductal in situ. Această variantă histologică a carcinomului mamar in situ este observată în special la femei, dar reprezintă aproximativ 5% dintre toate cancerele de sân la bărbați. Majoritatea pacientelor prezintă DCIS în primii ani de menopauză. DCIS a fost diagnosticat la aproape 7% din 6287 de biopsii mamare și la aproximativ o treime din 1455 malignități mamare nepalpabile. Predominanța acestei leziuni între cancerele mamare in situ este corelată cu determinarea ei mamografică și cu prezentarea clinică sub forma unei tumori palpabile la peste 50% dintre cazuri.

Patologia bolii in situ. Descrierea originală a carcinomului in situ de către Broders a accentuat absența celulelor invazive în stroma înconjurătoare și limitarea lor la marginile naturale, ductale sau lobulare, ale membranei celulare. Membrana bazală este o stuctură anatomică extrem de importantă, care definește prezența sau absența invaziei. Diagnosticul unei leziuni in situ necesită mutiple secțiuni, pentru a exclude invazia; secțiunea congelată conferă rareori certitudine.

Evidențele sugerează că LCIS își are originea în sistemul terminal ducto-lobular. Acest lucru explică tendința lui de a se prezenta ca o tumoră nepalpabilă și distribuția difuză în cuprinsul sânului. Anatomia lobulară normală suferă o proliferare dezordonată a celulelor epiteliale, până în momentul umplerii și destinderii lumenului lobular terminal, în vreme ce arhitectura lobulară generală este conservată. Celulele rămân uniform omogene, cu un raport normal între nucleu și suprafața citoplasmatică și absența necrozei și a mitozelor. Ele se lărgesc fără a-și pierde coeziunea. Globulele mucoide citoplasmatice sunt caracteristici citologice distincte ale LCIS, care îl diferențiază de DCIS. Procesul patologic este frecvent observat pe specimenele de biopsie mamară care conțin microcalcificări; cu toate acestea, nu este asociat, în general, cu situsurile calcificate. El apare, în mod caracteristic, în țesutul de vecinătate, care este normal clinic și radiologic. „Calcificarea de vecinătate" este o caracteristică unică a LCIS și contribuie la diagnosticarea acestuia.

Faza precoce a DCIS este caracterizată prin proliferarea stratului cuboidal intern al celulelor epiteliale din ductele galactofore majore, formând astfel excrescențe papilare, proeminente în lumen. Celulele din DCIS sunt bine diferențiate, fără evidență de pleiomorfism, mitoze sau atipie. Acest lucru face dificilă diferențierea DCIS de hiperplazia benignă (fig. 14-26). Datorită creșterii de„tip papilar" a DCIS, excrescențele se unesc, umplând lumenul ductal, astfel încât rămân spații rotunde izolate, interpuse între bulgări celulari solizi, care au tendința de a prezenta atipie, hipercromazie și pierderea polarității. Această modificare a fost denumită de Schultz-Brauns model de creștere „cribriformă" a DCIS. Prin comparație, modelul histologic „solid" al DCIS este identificat când creșterea celulară obliterează aceste spații și ductele devin dilatate, cu mai multe celule anaplazice și mitoze.

Datorită continuării creșterii, aceste celule își depășesc suportul sangvin, devin necrotice și determină aspectul clasic de „comedo", ce a fost confundat cu boli inflamatorii benigne. În forma comedo apar, de obicei, depuneri de calciu în ariile de necroză, producând aspectele radiografice specifice pentru DCIS. Modelul tardiv de DCIS prezintă o creștere semnificativ mai mare a gradului nuclear, a multicentricității și a microinvaziei, sugerând că acest comportament biologic este mult mai agresiv decât al tipului papilar sau solid. Alți indicatori ai comportamentului biologic agresiv și ai prognosticului prost, asociați cu forma comedo a DCIS, sunt activitatea



A *B*

C

Fig. 14-26. Mamografiile *A.* craniocaudală și *B.* oblică mediolaterală ale sânului drept evidențiază o formațiune imprecis delimitată *(săgeata)* de 1,2 cm, conținând microcalcificări în cadranul infero-intern. *C.* Examenul histopatologic al tumorii confirmă carcinomul ductal in situ (carcinom intraductal), cu situsuri de invazie stromală. Imaginea prezintă extensia completă a acestei leziuni precoce (1,2 cm) (hematoxilină-eozină x 32).

proliferativă înaltă a ADN, amplificarea oncogenei C-erbB-2 și supraexpresia activității oncogenei HER-2-neu. Aspectul aneuploid al ADN și anormalitățile cromozomiale care predomină în comedo DCIS sunt, de asemenea, corelate cu un potențial invaziv crescut și un prognostic nefavorabil. Activitatea receptorilor estrogenici este detectată, la această formă, la fel de frecvent ca și la carcinomul mamar invaziv. Considerarea tuturor factorilor intervine în stabilirea conduitei în această boală.

LCIS și DCIS pot coexista și similitudinile lor citologice pot conduce la confuzii diagnostice și terapeutice. Pentru a distinge cele două entități patologice, se folosesc studii histochimice și ultrastructurale, precum și tehnica anticorpilor monoclonali. Termenul de *carcinom intraductal* este frecvent

folosit pentru DCIS și exprimă caracteristicile patologice de bază ale elementelor ductale și limitarea lor la membrana bazală.

Istoria naturală a carcinomului in situ. Între 10 și 37% dintre femeile cu LCIS vor dezvolta malignități mamare, ceea ce reprezintă o rată de risc de 6-12 ori mai mare decât a populației de bază. Majoritatea cancerelor care se dezvoltă ulterior unui LCIS apar la mai mult de 15 ani după diagnostic și peste o treime apar 20 de ani mai târziu. Malignitățile care se dezvoltă mai târziu sunt detectate în oricare sân sau în ambii, indiferent în care sân a fost localizat LCIS. Cancerele invazive sunt detectate sincron cu LCIS în aproximativ 5% din cazuri.

Un parametru ce creează confuzie este faptul că 50-65% dintre malignitățile invazive ulterioare nu sunt carcinoame lobulare, ci au origine ductală. Acest lucru pune sub semnul întrebării validitatea teoriei tranziției. Carcinomul lobular invaziv apare, de asemenea, în această situație, de 8 ori mai frecvent decât rata așteptată și se presupune că această entitate se dezvoltă într-adevăr din LCIS. Caracteristicile patologice distinctive și comportamentale ale LCIS sunt considerate, mai degrabă, ca un „indicator" de risc crescut decât un precursor anatomic care se va transforma într-o leziune invazivă.

Deoarece DCIS a fost recunoscut ca o entitate distinctă de o perioadă mai scurtă de timp decât LCIS, sunt disponibile mai puține evidențe pentru istoria naturală a DCIS. Riscul pentru cancer invaziv după DCIS este considerat a varia între 30-50%, peste 10 ani. Riscul pentru o malignitate ulterioară este de 11 ori mai mare după diagnosticarea DCIS. Cancerele ulterioare sunt detectate în sânul ipsilateral, de obicei în același cadran ca și biopsia inițială, sugerând că DCIS este precursorul real al duplicatului invaziv. Tabelul 14-7 consemnează caracteristicile clinice și patologice dominante ale DCIS și LCIS. Un raport al American College of Surgeons indică o rată mai mică de supraviețuire pentru DCIS față de LCIS, sugerând necesitatea unei conduite distincte pentru cele două entități.

Studiile specimenelor de mastectomie ale pacientelor cu diagnosticul de DCIS confirmă existența bolii reziduale la nivelul regiunii biopsiate, la trei sferturi dintre paciente. Aceste date sugerează că o excizie mai completă a leziunii primare poate reduce riscul recurenței bolii. Dimpotrivă, s-a observat că rezecția pentru diagnostic a unui specimen de DCIS mai mic, nepalpabil, elimină complet acest risc.

Datele sugerează necesitatea de a diferenția formele de DCIS palpabile, macroscopice de cele nepalpabile, microscopice, pentru a planifica mai rațional tratamentul corespunzător. S-a observat că, în comparație cu formele nepalpabile sau microscopice, variantele de DCIS voluminoase, palpabile, au o rată de invazie ocultă de 46%, o rată mai mare de recurență locală, multicentricitate, metastaze limfatice axilare și rate de supraviețuire mai reduse. O apreciere mai precaută asupra DCIS sugerează importanța formei oculte, microscopice, care, nerezecată, poate duce la dezvoltarea carcinomului invaziv.

Bilateralitatea și multicentricitatea cancerului in situ. Frecvența bilateralității sincrone depinde de extensia investigațiilor, sugerând că ratele publicate subestimează probabil incidența reală. LCIS prezintă o rată cunoscută de bilateralitate, semnificativă statistic, raportată ca fiind peste 90%. Dimpotrivă, DCIS este asociat cu o incidență de bilateralitate de doar 10-15%, cu studii ocazionale care raportează o incidență de 30%.

Cancerul mamar ia naștere și se dezvoltă din multiple focare, diseminate în cuprinsul sânului. Acest lucru explică atât heterogenitatea histologică a formelor diagnosticate în tumorile individuale, cât și prezența altor focare de malignitate la nivelul sânilor ce prezintă cancere neinvazive. Această frecvență variază între 10-90%. Aceste focare de cancer constau, în mare măsură, în leziuni in situ, identificate ca leziuni primare și a căror frecvență nu depinde de histologie.

Multicentricitatea se referă la malignități ocultе, descoperite în alte cadrane decât leziunea primară; în vreme ce *multifocalitatea* și *boala reziduală* sunt termeni folosiți pentru localizări în același cadran cu leziunea primară. Studiile care iau în considerare definiția multicentricității evidențiază faptul că acest fenomen apare la aproximativ o

Tabelul 14-7

Caracteristicile specifice ale carcinomului mamar in situ ductal (DCIS) și lobular (LCIS)

	LCIS	*DCIS*
Vârstă(ani)	44-47	54-58
Incidență [a]	2%-5%	5%-10%
Semne clinice	Nu	Tumoră, durere, scurgere mamelonară
Semne mamografice	Nu	Microcalcificări
Premenopauză	2/3	1/3
Incidență sincronă cu carcinomul invaziv	5%	2%-46%
Multicentricitate	60%-90%	40%-80%
Bilateralitate	50%-70%	10%-20%
Metastaze axilare	1%	1%-2%
Carcinom ulterior		
Incidența	25%-35%	25%-70%
Lateralitate	Bilateral	Ipsilateral
Interval până la diagnostic	15-20 de ani	5-10 ani
Histologie	Ductal	Ductal

[a] prin biopsierea leziunilor mamare decelate mamografic

SURSA: Frykberg ER, Ames FC, Bland KI: Current concepts for management of early (in situ and occult invasive) breast carcinoma, în Bland KI, Copeland EM (eds): *The Breast*. Philadelphia, WB Saunders, 1991, p 736, cu permisiunea.

treime din pacientele cu DCIS; unele studii arată că LCIS are o rată mai mare de multicentricitate reală, care se poate apropia de 100%. O incidență mai mică a multicentricității este asociată cu cancer invaziv, în comparație cu boala in situ. Acest fapt susține teoria conform căreia malignitățile mamare se dezvoltă din focare multiple. Numărul mic de studii pe termen lung acceptate pentru tratamentul DCIS și frecvența mare a multicentricității leziunii sugerează precauție în recomandarea terapiei conservatoare, care a fost considerată și aplicată în boala invazivă.

Malignități invazive

Considerații generale. Cancerele ductelor mamare pot fi clasificate în funcție de histogeneză (ducte, lobuli, acini), caracteristici histologice (adenocarcinom, carcinom epidermoid, sarcom, etc.), caracteristici macroscopice (schiros, coloid, medular) și criterii de invazivitate (infiltrativ, in situ). Aproximativ trei sferturi dintre carcinoamele mamare invazive sunt incluse într-o categorie imprecis caracterizată: „invaziv ductal" sau „adenocarcinom, fără altă specificare" (NOS). Termenul de „adenocarcinom NOS" este preferat celui de „carcinom ductal", deoarce locul de origine a celor mai multe adenocarcinoame mamare rămâne neidentificat. Unitatea lobulară terminală ductală este cel mai probabil loc de origine pentru majoritatea adenocarcinoamelor de sân. Doar pe baza caracteristicilor morfologice, în absența evaluării obiective a gradelor nucleare și arhitecturale de diferențiere, de ex.: grad histologic, nu s-au observat diferențe, semnificative clinic, între carcinoamele mamare „nespecifice", mai puțin diferențiate, și variantele mixte.

Terminologia actuală descrie histologia bazată pe arhitectura dominantă a leziunii, dar în orice cancer mamar pot fi observate mai multe modele. Următoarea clasificare a fost propusă inițial de către Foote și Stewart:

I. Boala Paget a mamelonului
II. Carcinom de origine ductală
   A. Neinvaziv (in situ, intraductal)
   B. Invaziv
      1. Adenocarcinom cu fibroză productivă (schiros, simplex)
      2. Medular
      3. Comedo
      4. Coloid
      5. Papilar
      6. Tubular
III. Carcinom mamar lobular
   A. Neinvaziv (in situ)
   B. Invaziv
IV. Carcinoame relativ rare
V. Sarcomul mamar

Modelele histologice rar întâlnite sunt reprezentate de melanom, carcinom chistic adenoid, carcinom cu celule scuamoase, carcinom glandular sudoripar și carcinom cu metaplazie mezenchimală de tip condromatos sau osos.

Aproximativ 40-50% dintre carcinoamele mamare sunt localizate în cadranul supero-extern, datorită volumului relativ mai mare de țesut mamar din acest sector. Aproximativ un sfert apar în regiunea juxtaareolară; restul sunt distribuite aleatoriu între cadranele mediale și infero-extern ale sânului.

Boala Paget a mamelonului. Descrisă de sir James Paget în 1874, această leziune se prezintă ca o erupție cronică, eczematiformă, a mamelonului. Boala Paget constituie aproximativ 2% dintre tipurile histologice și este asociată, aproape întotdeauna, cu carcinom intraductal sau invaziv subiacent. Se prezintă ca o tumoră acoperită de cruste, hiperemică și voluminoasă, care ocupă suprafața complexului alreolo-mamelonar.

Simptomatologia este reprezentată de sensibilitate, mâncărime, arsură și hemoragie intermitentă. Adenocarcinoamele intraductale afectează adeseori epidermul mamelonului și a areolei, prin diseminare intraepitelială. Modificările fizice de la nivelul complexului areolo-mamelonar preced identificarea formațiunii palpabile din regiunea subareolară. 1/4-1/3 dintre paciente prezintă metastaze în ganglioni axilari în momentul diagnosticării. În general, acest cancer mamar are un prognostic mai bun decât majoritatea leziunilor, deoarece modificările areolo-mamelonare determină consultație precoce, biopsie și diagnostic.

Microscopic, boala Paget reprezintă o tumoră intraepitelială, alcătuită dintr-un grup unic sau din grupuri mici de celule clare, cu nuclei veziculari voluminoși și proeminenți. Adeseori, leziunea intraductală este multifocală; ductele de la nivelul întregului sân pot fi dilatate, datorită obstrucției ductelor colectoare centrale în regiunea ampulară mamelonară. Patognomonică pentru această boală este prezența celulelor vacuolare palide, foarte mari (celule Paget), în apropierea epiteliului. Leziunea poate fi confundată cu melanomul superficial; diferențierea între melanomul malign intraepitelial pagetoid și boala Paget a mamelonului este dificilă. Diagnosticul diferențial se face prin depistarea proteinei S-100 sau a imunoreactivității antigenice specifice melanomului, în melanomul malign. Studiile de imunohistochimie, în special depistarea antigenului carcinoembrionic (CEA) în celulele Paget, facilitează diagnosticul acestei leziuni. Melanomul nu conține CEA.

Originea celulelor Paget rămâne controversată și sunt considerate două ipoteze: (1) *epidermotropismul* celulelor unei tumori subiacente și (2) *metaplazia carcinomatoasă intraepitelială.* Prezența celulelor Paget tipice și modificările asociate sunt diagnosticate ca boală Paget a mamelonului, chiar și în absența tumorii subareolare. Malignitatea ductală este cel mai frecvent invazivă; dar boala Paget poate fi asociată cu carcinom in situ de origine ductală.

Carcinomul ductal invaziv cu fibroză productivă. Frecvența de 78% a adenocarcinomului mamar (carcinom ductal) cu fibroză productivă (*schiros, simplex, NOS*) este înregistrată în tabelul 14-8. O treime dintre aceste tumori au elementele, ușor de recunoscut, ale unui tip histologic specific, dar prezența tipurilor tumorale specifice în volume mici nu pare să afecteze prognosticul. Tipul clasic, comun, de adenocarcinom de sân apare la femeia în premenopauză sau postmenopauză, în a șasea decadă de viață, ca o tumoră unică, nedureroasă, fermă și imprecis delimitată.

În mod caracteristic, tumora are margini imprecis delimitate, care sunt, tipic, mai bine definite prin palpare decât prin inspecție. Suprafețele de secțiune evidențiază o tumoră centrală, stelată, cu prelungiri radiale albicioase sau gălbui, extinse în parenchimul înconjurător. Imaginea histologică poate evidenția grade celulare și nucleare variabile. Este observat un spectru foarte larg de forme, de la in situ la înalt anaplazică, sugerând o heterogenitate importantă (vezi fig. 14-26). Alte leziuni pot prezenta diferențiere celulară omogenă în întregul specimen. Celulele neoplazice sunt aranjate în grupuri mici sau într-o singură coloană (cu aspectul de

Tabelul 14-8

Relația dintre tipurile morfologice de cancer mamar invaziv, afectarea ganlionară limfatică și supraviețuirea pacientei

Tipul histologic	*Frecvență*	*Afectare limfatică %*	*Supraviețuire %*	
			La 5 ani	*La 10 ani*
Ductal cu fibroză productivă	78	60	54	38
Lobular	9	60	50	32
Medular	4	44	63	50
Comedo	5	32	73	58
Coloid	3	32	73	59
Papilar	1	17	83	56

SURSA: Modificat după McDivitt, RW, et al: Tumors of the breast, in *Atlas of Tumor Pathology*, seria a 2-a, fascicula 2. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1968, cu permisiune.

„șir indian"), care ocupă spațiile neregulate dintre punțile de colagen. (Fig. 14-27).

Fibroza și infiltrația tumorală rezultate prin răspunsul desmoplazic important, datorat creșterii tumorale, pot scurta ligamentele Cooper, care se întind de la stratul profund al fasciei clavicopectorale până la fascia superficială a dermului. Prin hialinizare, aceste ligamente sunt prinse în marginea desmoplazică, expansivă a tumorii. Prin continuarea creșterii, ligamentele Cooper sunt și mai mult scurtate, producând, la examenul fizic, aspectul clasic de tegument aderent la tumora subiacentă, în forma avansată locală și regională. Acest semn fizic este amplificat când brațele pacientei sunt ridicate deasupra capului. Această variantă de fixare a tegumentului nu reprezintă un semn de gravitate, deoarece nu implică o afectare directă a tegumentului adiacent tumorii. Prin infiltrarea cutanată progresivă, difuză, a plexurilor subdermale și afectarea specifică a ligamentelor Cooper apare edemul tegumentar extensiv, cunoscut sub denumirea de coajă de portocală.

Carcinomul medular. Acest cancer reprezintă 2-5% dintre tipurile histopatologice și își are originea în ductele mari. Macroscopic, tumora are un aspect caracteristic voluminos, moale, hemoragic. Frecvent această leziune este poziționată profund în sân și este mobilă. Tegumentul este adesea întins peste o formațiune sferică voluminoasă, care depășește 3 cm în diametru. Există, de obicei, o întârziere în progresiunea tumorii, deși poate apare secundar o creștere rapidă, prin necroza sau hemoragia acesteia. Localizarea bilaterală este raportată în mai puțin de 20 % dintre cazuri; mai puțin de 10 % dintre aceste neoplasme conțin receptori estrogenici și progesteronici detectabili.

Microscopic, carcinomul medular se caracterizează prin: (1) infiltrat limforeticular dens, alcătuit în special din limfocite și un număr variabil de celule plasmocitare; (2) nuclei pleiomorfi, voluminoși, slab diferențiați și însoțiți de mitoze celulare active și (3) un model de creștere sincițial reticular, cu diferențiere tubuloacinară minimă sau absentă (fig. 14-28). Aproximativ jumătate dintre aceste tumori sunt asociate cu cancer intraductal, cu componenta intraductală prezentă în mod caracteristic la periferia masei tumorale. În circumstanțe rare, se înregistrează metaplazie mezenchimală sau anaplazie transformațională.

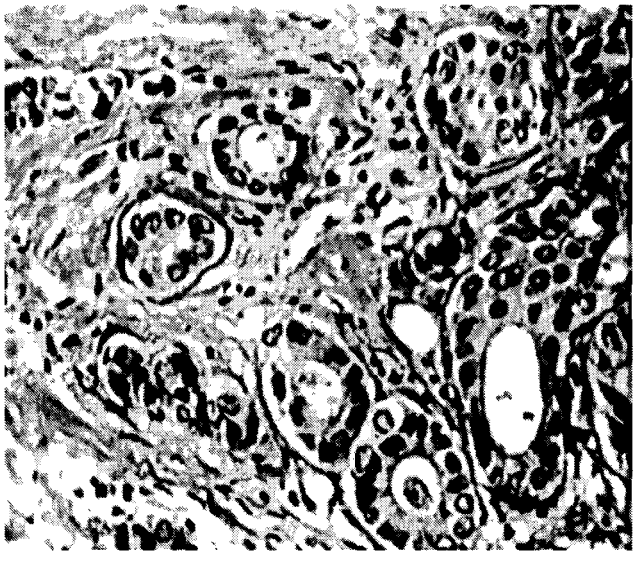


Fig. 14-27. Fotomicrografia unui carcinom ductal invaziv cu fibroză productivă (carcinom schiros) (x 62,5). Invazie stromală prezentă în multiple focare la nivelul formațiunii stromale. (*prin bunăvoința Dr. R. L. Hackett*)

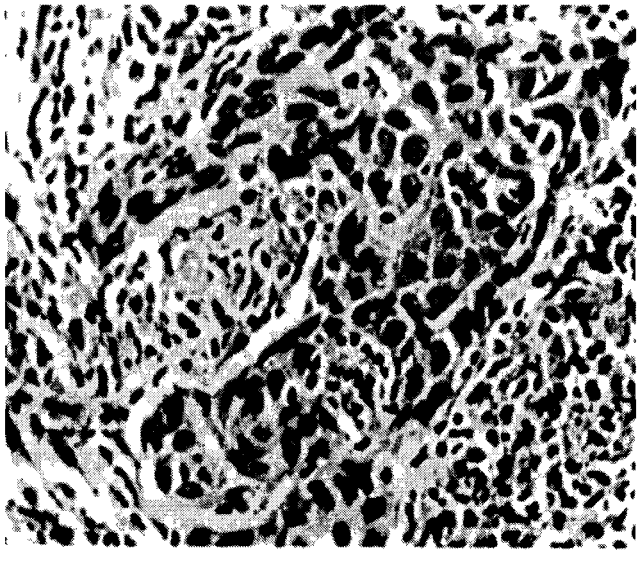


Fig. 14-28. Carcinom mamar medular (x 250). (*din Pierson KK, Wilkinson EJ: Malignant neoplasia of the breast: Infiltratin carcinomas, in Bland KI, Copeland EM III (eds): The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases, Philadelphia, WB Saunders, 1991, chap 9, p. 200.*)

Diagnosticarea acestei leziuni presupune o supraviețuire la cinci ani mai bună decât în carcinomul invaziv ductal pur sau lobular. Cel mai imporatant factor prognostic al carcinomului medular este prezența sau absența metastazelor ganglionare axilare. Datorită răspunsului limfohistiocitar intens la nivelul tumorii și în jurul ei, mărirea de volum benignă sau hiperplazică a ganlionilor axilari poate contribui la stadializarea clinică eronată. Metastazele în ganglionii limfatici axilari sunt înregistrate la peste 40% dintre paciente.

Carcinomul mucinos (carcinomul coloid). Acest adenocarcinom de origine ductală reprezintă aproximativ 2% dintre toate cancerele mamare și se prezintă, caracteristic, ca o tumoră mucinoasă (coloidă), voluminoasă care este diagnosticată, de obicei, la populația vârstnică. Caracteristicile patologice ale carcinomului mucinos sunt extrem de distinctive; suprafața de secțiune este strălucitoare, scânteietoare și gelatinoasă. Fibroza este variabilă și, atunci când este abundentă, conferă o consistență fermă tumorii. Aproximativ o treime dintre paciente au metastaze axilare și ratele de supraviețuire raportate la 5 ani și la 10 ani sunt de 73 % și respectiv 59%.

Caracteristicile microscopice dominante, ușor de identificat, sunt reprezentate de acumulări mari de mucină, care înconjoară diverse grupe de celule tumorale. Celulele tumorale pot să nu fie evidente pe toate secțiunile. În general, celulele în inel cu pecete nu sunt identificate în adenocarcinoamele mamare producătoare de mucină. Aproximativ 2/3 din adenocarcinoamele mamare pure, producătoare de mucină, conțin receptori estrogenici detectabili.

Leziunea trebuie diferențiată de *mioblastomul cu celule granulare* benign. Pentru a confirma caracteristicile maligne ale carcinomului coloid, sunt esențiale secțiuni microscopice multiple. Analiza secțiunilor congelate este rareori diagnostică; stabilirea certitudinii prin această tehnică nu este recomandată.

Carcinomul tubular. Această leziune este o variantă bine diferențiată de carcinom mamar, cu o incidență de aproximativ 2%. Din ce în ce mai mult diagnosticată mamografic, această tumoră este depistată la o cincime dintre femeile al căror cancer este depistat prin screening. Microscopic, diferențierea tubulară este caracteristică. Printr-o mărire redusă, sunt identificabile elemente tubulare mici, dispuse la întâmplare, într-o formă dezorganizată. Modelul microglandular (tubular) și stratul unicelular ce căptușește tubulii neoplazici sunt caracteristici histologice importante ale tumorii. Absența celulelor mioepiteliale și membrana bazală bine definită ajută la diferențierea leziunilor microglandulare proliferative obișnuite și a celor de adenoză sclerozantă de carcinomul tubular. Cel mai adesea, leziunea este diagnosticată la populația în perimenopauză sau menopauză precoce. Aceste leziuni sunt, în mod tipic, descoperite mamografic, având dimensiuni reduse (de ex. diametrul maxim sub 1 cm).

Aproximativ 10% dintre pacientele cu leziuni tipice, dezvoltă metastaze axilare. Supraviețuirea pe termen lung atinge 100% când carcinomul conține 90% sau mai mult componente tubulare. Metastazele sunt în general limitate la un număr mic de ganglioni axilari inferiori (nivelul I). Rosen și colaboratorii confirmă o recurență redusă (3,5%) la pacientele tratate pentru această boală.

Carcinomul papilar. Carcinomul papilar reprezintă mai puțin de 2% dintre toate cancerele mamare și este, de obicei, diagnosticat în a șaptea decadă de viață. Leziunea a fost observată la un număr disproporționat de paciente necaucaziene. Tipic, cancerul papilar este redus dimensional și rareori atinge un diametru maxim de 2-3 cm. Morfologic, aceste cancere sunt bine circumscrise; diferențierea papilară sub formă de papile cu axe fibrovasculare bine definite și epiteliu multistratificat poate prezenta celule cu pleiomorfism moderat. McDivitt și colaboratorii au observat că această tumoră determină cea mai mică frecvență de implicare a ganglionilor axilari și cele mai bune rate de supraviețuire la 5 și 10 ani. Intervalul liber de boală este similar cu cel pentru carcinomul mucinos și tubular. În ciuda prezenței metastazelor axilare, care pot apărea la mai mult de o treime dintre paciente, carcinomul papilar este o boală mai indolentă, care progresează mai lent decât carcinomul comun.

Carcinomul chistic adenoid. Această leziune este foarte rară, reprezentând mai puțin de 0,1% dintre cancerele mamare. În mod tipic, este imposibil de diferențiat de carcinomul chistic adenoid, mai comun, care apare la nivelul glandelor salivare. Distribuția pe grupe de vârstă este similară cu cea pentru adenocarcinomul obișnuit. Aceste cancere se prezintă ca leziuni mici, cu diametrul de 1-3 cm, caracteristic bine circumscrise, cu margini bine definite. La o inspecție atentă a tumorii, se descoperă material mucoid dens, conținut în spațiile glandulare și care imită, ultrastructural, lamina densa a membranei bazale. Metastazele axilare sunt rare în carcinomul chistic adenoid. Au fost confirmate doar 7 decese prin metastaze pulmonare având ca punct de plecare această tumoră.

Carcinomul apocrin. Aceste leziuni prezintă un model de creștere ductal sau acinar cu o tendință puțin obișnuită de a afecta epiteliul lobular și sunt bine diferențiate, cu nuclei veziculari rotunzi și nucleoli proeminenți. Rata mitotică este foarte mică, cu o diversitate redusă a caracteristicilor citomorfologice. Aceste leziuni pot prezenta un comportament potențial agresiv biologic; frecvent, receptorii pentru estrogeni și progesteron sunt puțini sau absenți.

Carcinomul de origine lobulară. Trăsăturile histopatologice caracteristice sunt reprezentate de celulele mici, cu nuclei rotunzi, nucleoli aproape invizibili și citoplasmă redusă, greu detectabilă (fig. 14-29). Colorațiile speciale confirmă prezența ocazională a mucinei intracitoplasmatice. La fel ca în carcinomul coloid, aceasta poate deplasa nucleul, amintind de carcinomul în inel cu pecete de la nivelul tractului gastrointestinal. Aceste carcinoame au originea în ductulii lobulari terminali și posedă trăsături caracteristice, care le diferențiază de leziunile ductelor galactofore mai mari. Varianta neinvazivă este cunoscută sub denumirea de carcinom lobular in situ (LCIS). În LCIS lobulii sunt plini până la refuz cu celule hiperplazice mici, uniforme, aranjate în șiruri sau straturi, cu mitoze puține. Hipercromatismul, anaplazia nucleară și alte variante de cancer mamar invaziv sunt caracteristice pentru malignitate. Incidența formei in situ este de aproximativ 3% din cancerele mamare; carcinomul lobular invaziv reprezintă aproximativ 10% din cancerele de sân.

Macroscopic, forma inazivă lobulară merită atenție, întrucât aceste leziuni pot varia de la tumori microscopice, inaparente clinic, la tumori imprecis delimitate, cu o consistență fermă, care înlocuiesc întregul sân. Uneori, acest cancer imită leziuni inflamatorii sau benigne. Deoarece aceste leziuni au o tendință crescută pentru bilateralitate, multicentricitate, multifocalitate, problemele ridicate de ele sunt uneori complexe.

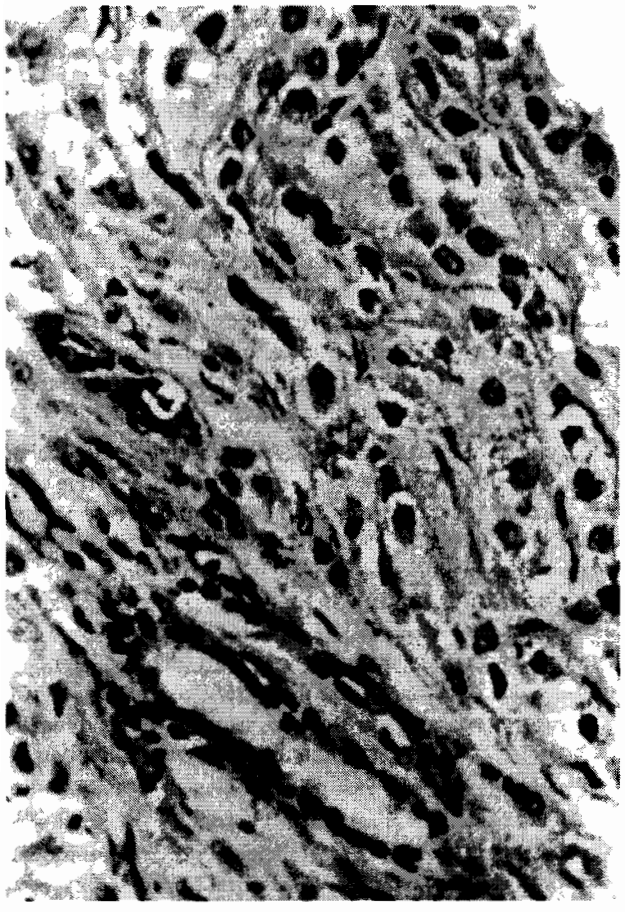


Fig. 14-29. Carcinomul lobular al sânului (x250). Se observă celulele tumorale uniforme, relativ mici, ale carcinomului lobular aranjate într-o singură direcție (în șir indian) (*După: Pierson KK, Wilkinson EJ: Malignant neoplasia of the breast: Infiltratin carcinomas, in Bland KI, Copeland EM III (eds): The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases, Philadelphia, WB Saunders, 1991, cap 9, p. 204.*)

Carcinomul cu celule scuamoase (epidermoid). Acest cancer de origine epitelială, puțin frecvent, se dezvoltă din metaplazia sistemului ductal galactofor. În mod tipic, aceste cancere sunt lipsite de caracteristici distinctive, clinice sau radiologice. La fel ca în carcinomul epidermoid tegumentar, metastazele apar aproape exclusiv prin diseminare limfatică și sunt evidente la aproximativ un sfert dintre paciente.

Sarcoamele. Sarcoamele de origine mamară reprezintă un grup heterogen de leziuni. Aceste tumori includ *fibromatoza (fibrosarcom de grad mic sau tumoră desmoidă), fibrosarcomul, histiocitomul fibros malign, liposarcomul, leiomiosarcomul, sarcomul osteogenic și condrosarcomul. Sarcomul stromal* este un termen ce definește o varietate de tumori din acest tip, care sunt identice histologic cu tumori comparabile de țesuturi moi, cu originea în situsuri extramamare.

Prezentarea clinică se face, tipic, sub forma unei tumori mamare nedureroase, voluminoase, cu creștere rapidă. Mamografia de rutină nu reprezintă un element diagnostic util; ratele fals negative sunt mari.

Morfologic, tumorile sunt predominant de tip solid, deși pot fi observate mici chisturi în ariile degenerative. Sarcomul tipic nu are aspectul specific de „varză tăiată" sau de suprafață laminată frunzoasă al chistosarcomului phyllodes benign. Unele sarcoame sunt bine cicumscrise, în timp ce alte au margini infiltrative imprecis definite. Histologic, aceste leziuni prezintă caracteristici celulare identice cu cele ale malignităților din alte părți ale corpului. Acest neoplasm cu celule fusiforme se dezvoltă ca o formațiune solidă, expansivă, cu margini care microscopic sunt netede, agresive sau infiltrative. În consecință, leziunile invadează grăsimea și au tendința de a se interpune structurilor glandulare ale parenchimului mamar, dilatând lobulii și spațiile interlobulare. Tumorile sunt clasificate pe baza celularității, a gradului de pleiomorfism celular și atipie nucleară, a evidențierii diferențierii și a activității mitotice.

Angiosarcomul. În 1948, Stewart și Treves au descris sindromul de limfangiosarcom la paciente cu limfedem omolateral după mastectomie radicală. Termenul preferat este de angiosarcom. Se dezvoltă la nivelul extremității limfedemațiate, care inițiază local un mecanism imun alterat. Intervalul mediu de timp între mastectomie și debutul angiosarcomului este 10,5 ani; 60% dintre paciente au antecedente de radioterapie postoperatorie a regiunii operate. Iradierea este considerată un cofactor în dezvoltarea angiosarcomului, numai datorită faptului că ea contribuie la apariția limfedemului. Incidența generală a limfedemului după mastectomia radicală este de 15-25%, comparativ cu 5,5% după mastectomia radicală modificată.

Formele slab diferențiate se dezvoltă ca și formațiuni tumorale solide, cu celule fusiforme sau epiteloide, primele imitând sarcomul Kaposi, iar cele din urmă, carcinomul. Activitatea miotică exuberantă, necroza și hemoragia sunt evidente în tumorile cu grad înalt. Tumorile mai puțin bine diferențiate se dezvoltă ca proliferări papilare complexe de celule maligne, formând canale vasculare anastomotice. Prezentarea tipică este reprezentată de un spectru de diferențiere cu vase capilare de dimensiuni mici, formate din celule endoteliale atipice.

Caracteristicile ultrastructurale ale angiosarcomului postmastectomie sunt identice cu cele ale altor tipuri de angiosarcoame. Factorul VIII-determinat antigenic, o proteină produsă de celulele endoteliale, a fost identificat în această tumoră și reprezintă un marker important. Acest marker nu este util în diferențierea proliferării vasculare benigne de cea malignă; cu toate acestea, evidențierea factorului VIII în neoplasmele cutanate anaplazice exclude diagnosticul de carcinom și melanom.

Prognosticul pentru pacientele cu angiosarcom este nefavorabil; supraviețuirea medie este de 19 luni. Nu s-au observat corelații între caracteristicile histologice și supraviețuire. Amputația radicală interscapulotoracică a membrului implicat a fost propusă în conduita complicațiilor ulcerative ale brațului și ale axilei și pentru tratamentul paleativ al limfedemului masiv progresiv. Supraviețuirile la cinci ani sunt extrem de reduse.

Limfoamele. Limfoamele primare ale sânului sunt rare. Se prezintă ca leziuni voluminoase (diametru maxim 4 cm), la paciente în postmenopauză. DeCosse și colaboratorii au observat o incidență crescută a ganglionilor axilari pozitivi tumoral. O leziune mamară ocultă poate fi diagnosticată după decelarea unei limfadenopatii axilare palpabile.

Limfoamele mamare sunt identice cu alte limfoame maligne, cu celule tumorale care sunt extrem de infiltrative în parenchimul mamar. Există o predominanță a limfoamelor histiocitare difuze. Mastectomia totală și samplingul ganglio-

nilor axilari sunt indicate pentru limfoamele voluminoase ale sânului. Boala locală recurentă sau progresivă și /sau boala regională sunt cel mai bine tratate prin radioterapie și chimioterapie sistemică multimodală, utilizând protocoalele standard pentru limfomul nonhodgkinian. Prognosticul este favorabil, cu rate de supraviețuire la 5 ani și la 10 ani de 74% și respectiv 51%.

Carcinomul inflamator. Prezența invaziei limfatice sau vasculare prevestește o scădere a ratei de supraviețuire și o reducere a intervalului liber de boală. În carcinomul inflamator, trăsăturile clinice caracteristice evidente sunt: eritemul, coaja de portocală și încrețirea tegumentului, cu sau fără prezența unei tumori palpabile. Această entitate, relativ rară, constituie aproximativ 1,5-3% dintre cancerele mamare. Nu s-a înregistrat predominanța vreunui tip histologic specific.

În mod caracteristic, tegumentul supraiacent leziunii este cald, difuz solzos și încrețit, indurat. Se poate prezenta sub aspectul celulitei. O perioadă de tratament cu antibiotice, recomandată de un clinician care a confundat leziunea cu un abces mamar, este frecventă. Masa tumorală poate fi difuză sau greu delimitabilă. Sânul este „musculos" difuz și mamelonul este deseori retractat, când leziunea primitivă este situată subareolar. Diagnosticul se stabilește prin biopsierea unei zone mari de tegument, țesut subcutanat și parenchim.

Patologic, limfaticele subdermale și canalele vasculare sunt străpunse de focare microscopice de tumori înalt diferențiate. 15% dintre pacientele fără metastaze axilare au emboli tumorali microscopici în țesutul ce înconjoară neoplasmul primar. Carcinomul inflamator este o entitate clinicopatologică caracterizată prin absența leucocitelor polimorfonucleare și a limfocitelor din vecinătatea tumorii.

Boala progresează rapid și, în momentul prezentării la medic, mai mult de trei sferturi dintre paciente au metastaze axilare palpabile. Este importantă diferențierea carcinomului inflamator de extensia prin contiguitate a carcinomului schiros, care invadează spațiile limfatice subdermale și tegumentul, producând aspectul caracteristic de coajă de portocală și limfangita bolii avansate locale (fig. 14-30). Pacientele cu carcinom inflamator au boală metastatică la distanță evidentă cu o frecvență mai mare decât în cancerele mamare comune. Taylor și Metzer au constatat metastaze osoase și viscerale la 36% dintre pacientele lor. Un raport vast al Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), prezentat de Levine și colaboratorii a înregistrat prezența bolii metastatice, în momentul diagnosticării, la un sfert dintre cele 3171 de paciente albe cu carcinom inflamator.

Tratament

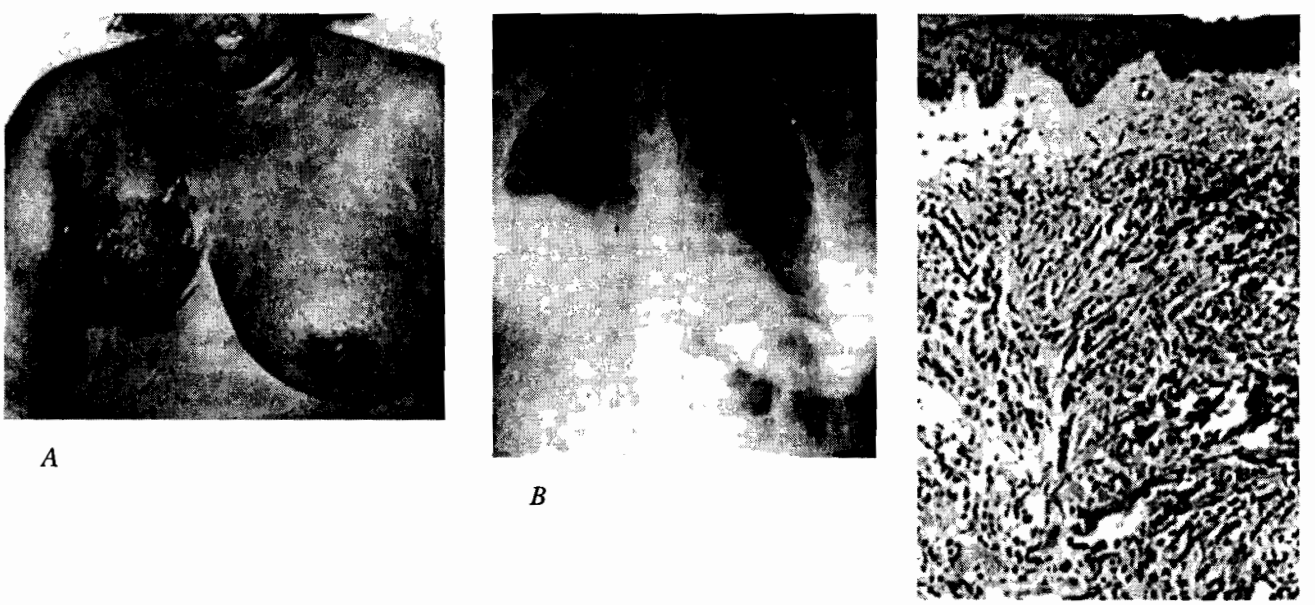
Aspecte istorice

Primul document care s-a referit la carcinomul mamar a fost Edwin Smith Surgical Papyrus (3000-2500 î.Ch.). Leziunea era prezentată la un bărbat, dar descrierea cuprindea majoritatea caracteristicilor clinice ale carcinomului mamar. Concluzia autorului papirusului a fost că „nu există tratament (pentru cancerul de sân)". Până în primul secol d.Ch., puține scrieri s-au referit la tumorile mamare. Referirea directă la tratamentul cancerului de sân este o absență remarcabilă în Corpus Hippocraticum.

În primul secol d.Ch., în scrierile lui din perioada romană, Celsus recunoaște valoarea intervențiilor chirurgicale în cancerul mamar precoce. O traducere specifica: „Nici una dintre acestea nu poate fi îndepărtată, cu excepția cacoetes [leziune precoce], restul sunt iritate de orice metodă de tratament. Cu cât sunt mai violente intervențiile, cu atât mai agresivă este creșterea". În al doilea secol d.Ch., Galen a făcut una dintre observațiile clinice clasice:

Observăm adesea în sân o tumoră ce seamănă izbitor cu crabul. Așa cum crabul are picioare pe ambele părți ale corpului său, tot așa, în această boală, venele se extind divergent față de această creștere nenaturală, luând forma picioarelor de crab. Am vindecat adesea această boală, în stadiile ei precoce, dar după ce atinge o dimensiune mare, nimeni nu poate să o vindece fără operație. În toate operațiile, încercăm să excizăm tumora patologică într-un cerc cu marginile în țesut sănătos.

Sistemul galenic de medicină atribuie neoplasmele unui exces de „bilă neagră" și concluzionează că excizia unei



A *B* *C*

Fig. 14-30. *A.* Carcinom inflamator avansat. *B.* Pleurezie dreaptă. *C.* Adenocarcinom invaziv în dermă, fără afectarea epiteliului (x 100).

izbucniri locale nu poate vindeca dezechilibrul sistemic. Teoria expusă de Galen a dominat medicina până în timpul Renașterii. Intervențiile chirurgicale erau considerate canalizate greșit, inutile, nerecomandabile, de majoritatea clinicienilor consacrați și respectați.

Începând cu sistemul lui Morgagni, au fost acceptate modalități diferite de cele expuse de Galen. Au devenit acceptabile modalități mult mai radicale de tratament al sânului, inclusiv unele încercări, precoce și primitive, de mastectomie totală și disecție axilară. Procedura a evoluat încet, de la simpla amputație a sânului. LeDran a repudiat teoria umorală a lui Galen în secolul al 18-lea, considerând cancerul de sân ca o boală locală, care se răspândește pe calea limfaticelor în ganglionii regionali. În operațiile lui asupra pacientelor cu cancer, a îndepărtat ganglionii axilari voluminoși.

În secolul al 19-lea, Moore de la Middlesex Hospital din Londra a accentuat importanța exciziei largi a sânului și a considerat că și conținutul axilar trebuie îndepărtat în bloc, împreună cu sânul, când neoplasmul este evident în axilă. Într-o prezentare în fața Britsh Medical Association în 1877, Banks a susținut conceptul lui Moore și, de asemenea, a sprijinit rezecția în bloc a conținutului axilar împreună cu sânul, chiar și atunci când nu sunt evidenți ganglioni palpabili. Banks recunoștea posibilitatea implicării oculte a ganglionilor axilari.

În 1894, Halsted și Meyer, simultan, au comunicat operațiile lor pentru tratamentul cancerului de sân. Demonstrând rate superioare de control local și regional după rezecția radicală în bloc, acești chirurgi eminenți au stabilit mastectomia radicală drept cel mai modern procedeu pentru acea perioadă. Atât Halsted cât și Meyer au susținut disecția axilară completă, a tuturor nivelurilor ganglionare, de la mușchiul latissimus dorsi lateral până la nivelul spațiului dintre claviculă și prima coastă, medial. Amândoi rezecau de rutină nervul toracic lung și pedicului neurovascular toracodorsal, în bloc cu conținutul axilar.

D.H.Patey, de la Middlesex Hospital din Londra, este cel care a demonstrat avantajul tehnicii de „mastectomie radicală modificată". În anii 1930, Patey a combătut postulatele nedemonstrate, conform cărora operațiile radicale originale erau fundamentale pentru cazurile în care boala locală avansată nu era evidentă. După aceea, Patey și colaboratorii au dezvoltat tehnica de îndepărtare a sânului și a conținutului axilar printr-o singură incizie, cu prezervarea mușchiului pectoral mare. Îndepărtarea pectoralului mic și retracția marelui pectoral permite accesul și excizia conținutului axilar. Madden și Auchincloss au susținut procedeul radical modificat, cu conservarea ambilor mușchi pectorali, mare și mic. Acest fapt a restricționat disecția ganglionilor apicali (nivelul III) și evidarea ganglionară este mai mică decât în tehnica Patey modificată.

Selecția pacientelor. În anii 1960, mastectomia radicală era singura procedură utilizată pentru tratamentul cancerului de sân. Chirurgii încercau să excludă de la operație pacientele care urmau să dezvolte, în mod aproape sigur, metastaze la distanță. Aceste concepte au condus la adoptarea principiilor general acceptate, promovate de Haagensen, pe care el le-a denumit „criterii de inoperabilitate". Aceste criterii generale includ fixarea cancerului mamar local la peretele toracic, fixarea ganglionilor limfatici axilari invadați și carcinomul inflamator. Această listă detaliată de criterii conținea:

1. edemul extensiv al tegumentului care acoperă sânul (fig. 14-31)
2. nodulii sateliți în tegumentul ce acoperă sânul
3. carcinomul de tip inflamator (vezi fig. 14-30)
4. nodulii tumorali parasternali
5. metastazele supraclaviculare documentate
6. edemul brațului
7. metastazele la distanță
8. oricare două sau mai multe dintre următoarele semne grave de carcinom local avansat:
   a. ulcerație tegumentară
   b. edem tegumentar cu extindere limitată (implică mai puțin de o treime din tegumentul sânului)
   c. fixația solidă a tumorii la peretele toracic
   d. ganglioni limfatici axilari măsurând 2,5 cm sau mai mult în diametrul transversal
   e. fixarea ganglionilor axilari la tegument sau la structurile profunde ale axilei

La momentul în care au fost susținute aceste criterii, mai mult de un sfert dintre paciente erau excluse de la tratamentul chirurgical. Astăzi, mai mult de 10% dintre paciente sunt descoperite cu asemenea tumori avansate și utilizarea terapiei modale combinate permite reconvertirea majorității lor la o procedură simplă extinsă. Succesul chimioterapiei adjuvante moderne și al radioterapiei a modificat profund abordarea terapeutică; majoritatea pacientelor (80%), pot spera, cel puțin, la controlul locoregional, în ciuda metastazelor sistemice.

Terapia actuală

Atât pacienta cât și medicul trebuie să aibă o perspectivă clară asupra evoluției tratamentului planificat. Medicul trebuie să discute cu pacienta posibilitatea ca leziunea suspectă să fie cancer, care să necesite un regim terapeutic, inclusiv intervenții chirurgicale și terapie multimodală. Durata tratamentului și problema iradierii trebuie, de asemenea, formulate.

Biopsia. Morbiditatea și mortalitatea legate de procedurile biopsice mamare sunt reduse la un nivel acceptabil. Poate

Fig. 14-31. Cancer avansat al sânului, cu retracția mamelonului, edem tegumentar și câțiva noduli de permeație.

fi utilizată anestezia locală. În 1980, un studiu asupra raportului cost-eficiență în conduita pentru cancer mamar a demonstrat că cea mai eficientă măsură pentru limitarea economică a morbidității bolii este selecția țintită a pacientelor cu risc înalt pentru biopsia sub anestezie locală. Deși cea mai mare parte a biopsiilor (60-80%) pentru leziuni mamare „suspecte " se dovedesc a fi benigne, caracteristicile specifice, clinice și mamografice, sunt asociate cu o probabilitate înaltă de malignitate.

Antecedentele medicale, examenul clinic și rezultatele stadializării clinice, fiecare influențează momentul indicației și metoda de biopsie mamară. Corespunzător realizată, biopsia are o valoare imensă în stabilirea conduitei ulterioare și a terapiei definitive. Dimpotrivă, informațiile neconcludente, obținute printr-o biopsie inadecvată, sau o incizie tegumentară bioptică plasată necorespunzător la nivelul conturului sânului, sau a unui cadran, pot limita opțiunile terapeutice și pot modifica tratamentul ulterior.

Leziunile nepalpabile. Leziunile nepalpabile, detectate mamografic, pot apărea într-un sân „normal", fără semne clinice ale cancerului subiacent. În ultimele decade, utilizarea largă a mamografiei pentru screening a determinat detectarea unui număr crescut de leziuni nepalpabile. Criteriile specifice, care conduc frecvent la diagnosticarea formațiunilor mamare nepalpabile, sunt reprezentate de: (1) masă tisulară localizată, cu consistență redusă, în parenchimul mamar; (2) distorsionarea arhitecturală, inclusiv contractarea trabeculară, care produce leziuni stelate și asimetrice, cu îngroșarea arhitecturii lobulare sau periductale și (3) microcalcificări grupate.

În ciuda simplicității tehnicilor mamografice, care utilizează incidența craniocaudală și mediolaterală, localizarea intraoperatorie, cu excizie corespunzătoare, constituie o provocare ce a condus la dezvoltarea câtorva metode de localizare, neinvazive și invazive. *Tehnicile neinvazive de localizare* includ estimarea vizuală, marcajul extern al sânului, stereomamografia, coordonatele trasate pe o diagramă a sânului și dispozitivele de compresie cu grilă. *Metodele de localizare invazivă* s-au îmbunătățit remarcabil în ultima decadă, prin utilizarea unor repere mici, radiopace, care pot fi ghidate sub control radiologic în leziunea suspectă. După inserarea reperului de localizare, mamografiile consecutive vor înregistra orientarea vârfului acestuia în formațiunea suspectă. Această tehnică necesită cooperare și comunicare între radiolog și chirurg; este necesară radiografia specimenului chirurgical. Figura 14-32 prezintă tehnica operativă pentru biopsia localizată cu ac.

Biopsia stereotaxică a devenit tot mai acceptată, ca o alternativă la biopsia localizată cu ac, pentru detectarea mamografică a leziunilor mamare nepalpabile. Avantajele acestei tehnici sunt reprezentate de o rată mai mică a complicațiilor, traumatizarea redusă a pacientei, evitarea lezării și a desfigurării sânului și un cost mai redus. Acuratețea biopsiei stereotaxice este mai mare decât a aspirației stereotaxice cu ac fin și a fost îmbunătățită semnificativ prin utilizarea unor ace mai mari și a unui număr mai mare de eșantioane per probă. Incidența probei insuficiente este neglijabilă. Stabilirea imediată a diagnosticului de cancer mamar permite conduita chirurgicală definitivă a bolii, printr-o singură intervenție chirurgicală.

Leziuni palpabile. Tehnica de biopsiere a leziunilor palpabile este, adeseori, influențată de caracteristicile fizice, dimensiunea și localizarea leziunii suspecte, de tipul de anestezie dorită de pacientă și de terapia planificată, în cazul confirmării ma-

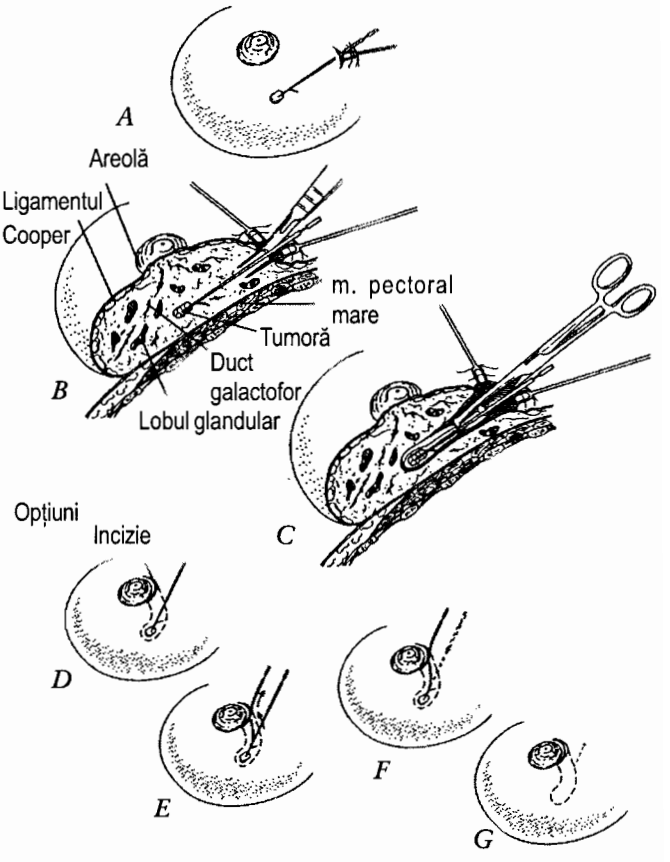


Fig. 14-32. Biopsie localizată prin ac, leziunea este „localizată" pe mamografie imediat înaintea intervenției chirurgicale. *A.* Un reper servește drept ghidaj pentru realizarea biopsiei, cu extinderea planurilor tisulare circumferențial și paralel cu sonda de localizare. *B.* disecția controlată a sondei, cu leziunea suspectă încorporată în disecție. Radiografia specimenului confirmă excizia leziunii suspecte nepalpabile, identificată mamografic. *C.* Excizia specimenului. *D., E., F, G.*, abordarea circumareolară opțională.

lignității. O *biopsie incizională* a unei formațiuni mamare voluminoase poate fi realizată sub anestezie locală, dacă pacienta prezintă metastaze osoase. Această tehnică asigură confirmarea histologică a malignității și țesut corespunzător pentru analiza receptorilor hormonali, înaintea inițierii iradierii sau a chimioterapiei. *Aspirația cu ac fin* a unei leziuni suspecte palpabile mici este realizabilă în ambulator, pentru pacientele cu cancer mamar în stadiu clinic I. Indiferent de metodă, este esențial ca proba de biopsie să fie manipulată urgent și corespunzător pentru a furniza un specimen valid pentru analiza histologică și a receptorilor hormonali.

Aspirația cu ac fin (FNA). Această tehnică este folosită, de obicei, când formațiunea palpabilă este evidentă. Combinația examenului clinic cu mamografia și FNA furnizează o acuratețe diagnostică de aproximativ 100%. O citologie FNA negativă, în prezența unei formațiuni palpabile, nu exclude, în concluzie, carcinomul. Când o tumoră este suspicionată clinic și mamografic, sensibilitatea (rezultate adevărat pozitive) FNA este de 80-98%. Rata rezultatelor fals negative ale FNA este de 2-10%. Sensibilitatea și eficacitatea sunt influențate, în primul rând, de rezultatele fals negative. Specificitatea și valoarea predictivă a FNA sunt de aproape 100%, deoarece rezultatele fals pozitive sunt rare. Aspirația cu ac fin a unei

leziuni mamare nepalpabile, detectate mamografic, poate fi realizată prin tehnica stereotaxică. Cu toate acestea, aspirația stereotaxică cu ac fin are o acuratețe și o certitudine mai mică decât biopsia stereotaxică și, de aceea, cea de-a doua este preferabilă pentru leziunile mamare nepalpabile.

Biopsia cu trocar. Acul Tru-Cut standard (Travenol, Deerfield, IL) este cel mai frecvent utilizat trocar pentru biopsierea formațiunilor tumorale. Ratele de diagnostic fals pozitive sunt mai reduse pe țesutul procurat prin trocarizare decât pe specimenele FNA, deoarece se supune analizării mai mult țesut. Un specimen de biopsie cu trocar fără țesut malign nu poate fi considerat, în concluzie, o biopsie „negativă", întrucât el poate reprezenta o probă greșită.

Biopsia incizională și excizională. Ambele tehnici excizează țesutul mamar suspect pentru a fi supus examinării microscopice. *Tehnica incizională* este indicată pentru pacientele cu leziuni primare mari (4 cm sau mai mari), la care chimioterapia și/sau radioterapia preoperatorii sunt de dorit. Chirurgul trebuie să incizeze cu atenție țesuturile care nu sunt necrozate pentru a permite analiza histologică și a receptorilor hormonali. Țesutul procurat, atât prin tehnici incizionale, cât și excizionale, trebuie obținut folosind un bisturiu rece, deoarece electrocauterul poate distorsiona caracteristicile histologice ale tumorii și reduce la zero nivelurile tisulare ale receptorilor hormonali.

Biopsia excizională presupune îndepărtarea întregii leziuni și, în general, o margine de parenchim mamar normal în jurul leziunii suspecte. Chirurgul trebuie să evite transsecția sau dezmembrarea leziunii, de teama implanturilor tumorale. Când volumul de țesut excizat este redus (sub 1 cm^3), trebuie planificate secțiuni histologice permanente, deoarece poate fi dificil de diferențiat, din punct de vedere patologic, un carcinom invaziv de o atipie severă sau de o leziune in situ, pe secțiunile congelate ale specimenelor. Atât biopsiile incizionale, cât și cele excizionale pot fi suturate multistrat, cu materiale absorbabile.

Planificarea inciziilor. Figura 14-33 ilustrează abordarea neradială, pentru obținerea unor cicatrice mamare acceptabile din punct de vedere cosmetic. Nu sunt recomandate inciziile radiale în jumătatea superioară a sânului, datorită contracturii cicatriceale și deplasării asimetrice a complexului areolomamar și a parenchimului. Inciziile trebuie trasate cosmetic, de vreme ce aproximativ 70% dintre biopsii evidențiază leziuni benigne (proliferative și neproliferative). Liniile de tensiune de la nivelul tegumentului mamar (liniile Langer) sunt, în general, concentrice cu mamelonul. Inciziile paralele cu aceste linii produc, de obicei, cicatrice fine, acceptabile cosmetic. Este importantă menținerea inciziilor în limitele inciziilor potențiale pentru mastectomia ulterioară, ori a unei excizii locale mai largi, care pot fi necesare pentru tratamentul definitiv (fig. 14-34). Cele mai acceptabile cicatrice, din punct de vedere cosmetic, apar în urma inciziilor circumareolare (curbilinii). Leziunile centrale, localizate subareolar, sunt cel mai bine abordate în această manieră.

Biopsia este mai bine realizată cu bisturiu decât cu electrocauter, întrucât trebuie obținut profilul receptorilor hormonali din țesutul tumoral primitiv. Utilizarea tumorii reziduale din specimenul de mastectomie pentru studierea receptorilor estrogenici și progesteronici poate furniza receptori hormonali inoperanți, în special când timpul de ischemie caldă este prelungit, în cursul intervenției.

După îndepărtarea cu bisturiu a leziunii, pentru a realiza hemostaza, se utilizează electrocauterizarea punctelor hemoragice sau ligaturi cu materiale de sutură absorbabile. Drenajul plăgii cu tuburi de dren Penrose, din cauciuc moale (aprox. 7 mm) este opțional. Deși sutura defectului tisular mamar nu este obligatorie, recomandăm închiderea cu catgut cromic absorbabil întrerupt 2-0 sau 3-0 sau cu materiale de sutură poliglicolice. Țesutul subcutanat poate fi închis cu fire absorbabile 3-0 sau 4-0. Se realizează o sutură subcuticulară continuă a tegumentului, utilizând fire sintetice 5-0, urmată de aproximarea defectului cu benzi adezive (Steri-Strips). Se aplică un pansament ușor compresiv.

Pentru cele mai multe formațiuni mamare, palpabile și nepalpabile, anestezia locală și sedarea asigură morbiditatea minimă și absența mortalității. Când este necesară anestezia generală pentru biopsierea unei formațiuni mamare suspecte, înainte de începerea procedurii, pentru a evita o operație secundară, trebuie realizate investigații largi, cu stadializare clinică, și planuri de aplicare a terapiei complete. Dacă este necesară localizarea cu ac, personalul sălii de operație trebuie să aranjeze, preoperator, aparatura pentru ca *radiografia spe-*

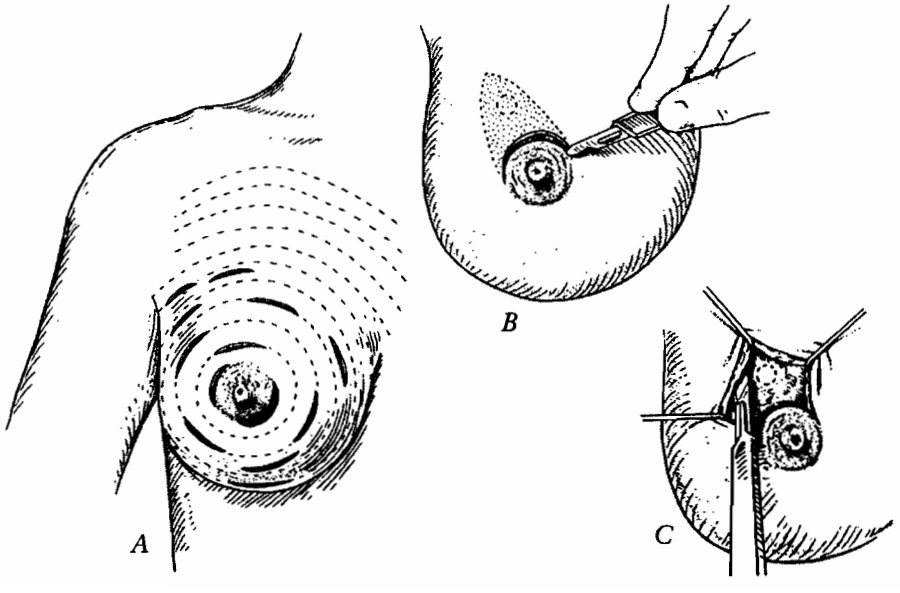
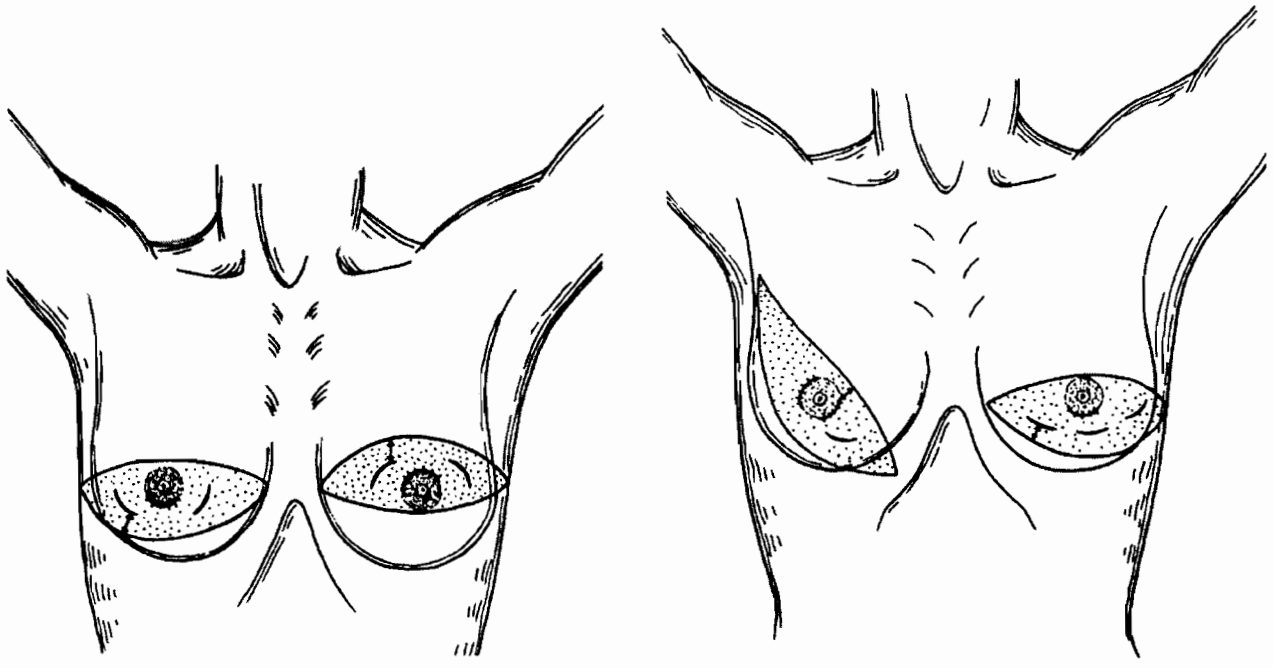


Fig. 14-33. Localizările recomandabile pentru inciziile biopsice mamare. Lambourile musculare fine trebuie evitate pentru a asigura țesuturi viabile și conturate cosmetic în jurul areolei. (După: *Souba WW, Bland KI: Indication and tehniques for biopsy, în Bland KI, Copeland EM III (eds): The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases, Philadelphia, WB Saunders, 1991, chap 28, p. 535.*)



A B

Fig.14-34. Incizii pentru biopsia mamară plasate între limitele lambourilor tegumentare. Inciziile pentru mastectomie sunt trasate la cel puțin 3 cm de marginile biopsiei mamare *(săgeți).* (După: *Souba WW, Bland KI, 1991, p 536.*)

cimenului să fie realizată imediat ce țesutul a fost excizat. În cazul leziunii suspecte, trebuie obținut consimțământul, în cunoștință de cauză, pentru acceptarea tratamentului înaintea intervenției chirurgicale. Dacă secțiunea congelată confirmă neoplasmul invaziv, acesta permite chirurgului să continue tratamentul definitiv. După biopsia excizională a țesutului mamar, trebuie marcate și înregistrate cu atenție trei dimensiuni ale tumorii, folosind fire sau clipsuri; chirurgul trebuie să orienteze patologul, prin aceste constatări, dacă marginile ulterioare sunt discutabile la evaluarea patologică finală.

Opțiuni terapeutice. Ultimele trei decade au confirmat progresul semnificativ în terapia multimodală pentru tratamentul cancerului de sân și integrarea acestor modalități, pentru creșterea supraviețuirii și, la paciente selectate, pentru funcționarea principiilor chirurgicale conservatorii. În plus, cancerele mamare voluminoase (>3 cm), cu metastaze axilare semnificative, sunt, de obicei, tratate cu chimioterapie preoperatorie pentru a iniția un efect citoreductiv la nivelul tumorii primitive și al metastazelor. Această abordare permite chirurgului realizarea completă a mastectomiei planificate, fără utilizarea grefelor tegumentare. După mastectomie, iradierea peretelui toracic și a ganglionilor mamari interni elimină boala reziduală microscopică în lamboul tegumentar și în ganglionii regionali din afara câmpului operator. Această abordare multimodală crește controlul locoregional al tumorii primare avansate și aduce un beneficiu suplimentar în tratamentul potențialelor metastaze sistemice prin chimioterapie preoperatorie.

Obiectivul terapeutic al chirurgului și al terapeutului radiolog este controlul locoregional; obiectivul clinicianului oncolog este controlul bolii sistemice. Deși agenții citotoxici, în special în combinație, sunt eficienți pentru metastazele cancerului mamar, *eradicarea completă* a metastazelor documentate este teoretic imposibilă, datorită citochineticii de tipul log-kill a chimioterapicelor. O fracțiune mică a celulelor, care intră în faza G_0 din afara ciclului celular și nu se replică, pot dezvolta rezistență sau pot deveni refractare, când sunt expuse la acești agenți citotoxici. Trialurile prospective realizate în America de Nord și Europa permit clinicianului predicția ratelor de control, a ratelor de supraviețuire și a toxicităților preponderente. Integrarea chirurgiei, a radioterapiei și a chimioterapiei a realizat o rată de răspuns fără precedent, la îndemâna pacientelor cu această boală.

Terapia cancerului mamar precoce și a bolii in situ

Adenocarcinoamele mamare cu diametru mai mic de 5 cm, limitate la regiunea laterală a sânului și cu implicarea fasciei pectorale sau fixare tegumentară (T1a, T2a) sunt, adesea, tratate doar prin intervenție chirurgicală, dovedindu-se că metastazele limfatice ganglionare sunt absente în specimenul patologic. Carcinoamele in situ ductale și lobulare nu sunt leziuni invazive și, de aceea, nu au metastaze ganglionare. Acestea sunt, de asemenea, tratate doar pe cale chirurgicală și, în multe clinici, nu se realizează disecția ganglionilor axilari. Dimpotrivă, când metastazele limfatice sunt evidente patologic și când adenocarcinomul este localizat medial sau central în sân, combinația de chirurgie și radioterapie postoperatorie este adesea utilizată pentru a asigura controlul local și regional la nivelul peretelui toracic.

Carcinomul lobular in situ (LCIS). LCIS este considerat, mai degrabă, un *indicator* de risc crescut decât un *precursor* inevitabil al bolii invazive. Scopul supravegherii este de a detecta cancerele invazive ulterioare, care se dezvoltă la o minoritate dintre aceste paciente. Dacă se dezvoltă cancere invazive ulterioare, mastectomia bilaterală are o probabilitate crescută de curabilitate. Nu există un beneficiu demonstrabil pentru excizia largă a LCIS și obținerea marginilor clare, dacă a fost aleasă urmărirea neoperativă, deoarece se presu-

pune că boala afectează difuz întregul țesut mamar, la fel ca și sânul controlateral.

O rată de 5% a asocierii cu carcinomul invaziv și o rată înaltă de multicentricitate și bilateralitate sunt argumentele majore, care susțin terapia chirurgicală a acestei boli. Mastectomia bilaterală de rutină pare a fi o abordare radicală agresivă pentru o leziune care are un risc potențial scăzut. Biopsia controlaterală de rutină, în absența indicațiilor standard, nu este justificată, deoarece probabilitatea de a identifica o leziune care să necesite tratament (de ex. carcinom invaziv sau DCIS) este minimă și semnificația clinică a altor focare de LCIS este neglijabilă. Dacă se optează pentru operație, orice procedură în afara mastectomiei totale este inadecvată, deoarece procesul patologic este difuz și adeseori bilateral. În anumite cazuri, sunt realizabile mastectomia bilaterală și reconstrucția. Incidența metastazelor ganglionare axilare este, în general, mai mică de 1%; disecția de rutină nu este recomandabilă, dar samplingul ganglionilor nivelului I, combinat cu mastectomia, nu crește realmente morbiditatea acestei proceduri.

Carcionomul ductal in situ. (DCIS). Pentru această leziune, mulți ani s-a folosit mastectomia unilaterală. Mastectomia este considerată încă „standardul de aur", față de care procedurile mai puțin extinse trebuie evaluate. În date combinate din 14 studii, un total de 1061 de femei cu DCIS au fost tratate prin mastectomie; s-a înregistrat o rată de recurență locală de doar 0,75% și o mortalitate de 1,7%. Deoarece incidența generală a bolii oculte (10-15%) este, în esență, echivalentă cu cea a carcinomului invaziv, terapia ipsilaterală este indicată. Reconstrucția mamară poate fi realizată în timpul mastectomiei ipsilaterale (fig 14-35).

Rezultatele excelente obținute în tratamentul mamar conservator al bolii invazive au determinat utilizarea acestuia pentru DCIS. Rosner și colaboratorii au arătat că, în ceea ce privește supraviețuirea generală, rezecția sectorială a DCIS este echivalentă cu mastectomia. Intervalele de urmărire, de până la 14 ani, pentru DCIS tratat doar prin excizie locală, sugerează rate de recurență locală cu limite între 10-63%. Lagios și colaboratorii și Gump și colaboratorii au constatat că recurența este cea mai mare pentru tumorile palpabile de dimensiuni mari (>25 mm), când criteriile de confirmare ale marginilor curate patologic sunt mai puțin riguros aplicate și când histologia este de tip comedo. Recurențele sunt observate, cel mai adesea, la locul de realizare a biopsiei inițiale, implicând, mai degrabă, margini inadecvate patologic, decât un comportament biologic intrinsec al DCIS. Date combinate din 14 studii de chirurgie conservatoare asociată cu radioterapie postoperatorie, cuprinzând 1098 de femei cu DCIS, au arătat o recurență generală de 9,1%, 45% din leziunile recurente fiind carcinoame invazive.

Rezultatele trialurilor prospective randomizate au demonstrat că valoarea radioterapiei în tratamentul DCIS este relativ limitată. Primul trial publicat, conținând asemenea rezultate, a fost raportul asupra Protocolului 6 al National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Deși trialul a fost conceput pentru a studia valoarea radioterapiei asociată lumpectomiei pentru cancer mamar invaziv, 51 de paciente incluse în studiu au fost, mai târziu, identificate ca având doar DCIS. Dintre cele 51 de paciente, 22 au fost tratate doar prin lumpectomie, iar 29 prin lumpectomie urmată de iradierea sânului. Rata de recurență în grupul tratat doar prin lumpectomie a fost de 23%, comparativ cu 7% în grupul tratat prin lumpectomie plus iradiere. Perioada de urmărire scurtă, de doar 39 de luni, combinată cu dimensiunea relativ mare a tumorilor și anumite incertitudini privind siguranța marginilor tumorale negative, a creat anumite dubii cu privire la validitatea acestor rezultate. Rezultatele Protocolului 17 al NSABP, care a fost conceput pentru a compara lumpectomia singură cu lumpectomie plus radioterapie pentru tratamentul DCIS, au sugerat o supraviețuire liberă de boală, la

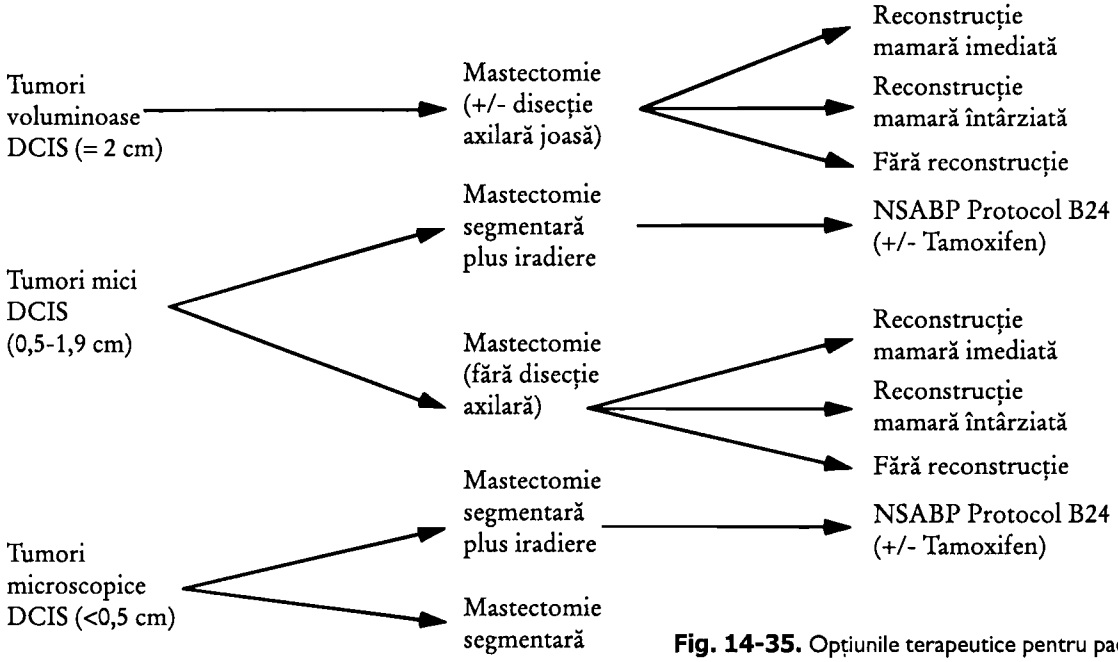


Fig. 14-35. Opțiunile terapeutice pentru pacientele cu DCIS. Dimensiunea tumorii este parametrul primar pentru selectarea opțiunilor de tratament. La anumite paciente, pot fi folosite combinațiile chirurgiei, radioterapiei și terapiei hormonale. (După: *Balch CM, Singletary SE, Bland KI: Clinical decision – making in early breast cancer. Ann Surg 217:207-225, 1993*)

Tabelul 14-9

Distribuția pacientelor după intervențiile chirurgicale

Operație	*Vârsta medie*	*Stadiu necunoscut (%)*	*Stadiul pAJCC (%)*							
			0	*I*	*IIA*	*IIB*	*IIIA*	*IIIB*	*IV*	
<Totală, fără ganglioni	69,2	34,6	22,2	4,7	2,5	1,1	0,7	4,8	19,4	3,319
<Totală, ganglioni	59,4	6,2	7,9	19,8	11,9	8,2	3,7	3,6	5,7	5,095
Subcutanată	56,5	0,6	2,0	0,2	0,2	0,3	0,2	0,4	0,6	157
Totală, fără ganglioni	71,8	9,6	11,0	2,0	2,2	1,3	0,9	7,5	8,5	1,519
Totală, ganglioni	63,0	21,2	52,4	71,0	81,1	87,6	90,3	75,5	39,6	28,960
Radicală	60,8	0,8	0,4	0,5	0,9	1,0	2,2	3,1	1,8	392
Extinsă	55,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,2	0,3	0,2	17
Tip chirurgical	62,4	26,1	3,8	1,3	0,9	0,5	1,5	4,4	22,5	1,863
Numărul total de paciente	–	3.980	2.484	13.600	10.614	5.871	1.786	1.527	1.773	–

Fiecare coloană reprezintă procentul de paciente cu acel stadiu al bolii care au avut operația listată pe rând, ceea ce înseamnă că 22,2% dintre pacientele cu stadiu 0 de boală au fost tratate prin intervenții mai mici decât mastectomie totală, fără disecție ganglionară.

PAJCC, Pathologic American Joint Committee on Cancer

SURSĂ: Ostten RT, Cady B et al: 1991 National Survey of Carcinoma of the Breast by the Commission on Cancer. *J Am Col Surg* 178:213-219,1994

5 ani, crescută pentru femeile tratate prin lumpectomie urmată de iradierea sânului. Incidența cumulativă, la 5 ani, a cancerului mamar ipsilateral a fost redusă prin iradierea sânului, de la 10,4% la 7,5% pentru cancerele neinvazive ($p<0,05$) și de la 10,5% la 2,9% pentru cancerele invazive ($p<0,001$). Durata medie a supravegherii a fost de 43 de luni. Aceasta este o perioadă de supraveghere relativ scurtă pentru pacientele cu DCIS și va fi necesară o perioadă mai lungă de evaluare, înainte de stabilirea concluziilor definitive. O limită suplimentară a acestui studiu a fost faptul că 42-45% dintre tumori au fost mai mici de 0,1 cm, 30-31% au fost de 0,1-1,0 cm și numai 8% au fost mai mari de 2 cm. Întrucât majoritatea tumorilor din acest studiu au fost mai mici de 1 cm sau microscopice, extrapolarea rezultatelor tratamentului la tumori mai mari trebuie făcută cu precauție. De asemenea, Protocolul 17 nu s-a adresat histologiei sau gradului DCIS, care sunt considerate factori predictivi ai recurenței, în alte studii. Nu a fost stabilit dacă rezultatele tratamentului conservator mamar sunt comparabile cu rezultatele excelente obținute prin mastectomie.

O problemă importantă, adiacentă utilizării tratamentului conservator mamar pentru DCIS, este faptul că peste jumătate dintre recurențe sunt invazive. Studiile sugerează că recurența locală după tratament conservator poate fi tratată cu succes prin „mastectomie de salvare", o tehnică lipsită de prognosticul nefavorabil, documentat după recurența ulterioară mastectomiei. Alte studii sugerează că recurența locală/regională în această situație poate determina reducerea supraviețuirii. În absența unei concluzii, este necesară precauție, întrucât siguranța și eficacitatea tratamentului conservator mamar pentru DCIS sunt puțin certe. Până când datele traialurilor prospective în desfășurare vor fi disponibile, este prudentă realizarea mastectomiei pentru leziuni care sugerează un risc substanțial de recurență locală/regională și de supraviețuire redusă (formațiune palpabilă > 25 mm, histologie de tip comedo, multicentricitate extensivă, multifocalitate, grad nuclear înalt, receptori estrogenici și progesteronici negativi, aneuploidia ADN, index proliferativ înalt, etc.). Terapia conservatoare mamară poate fi oferită femeilor cu DCIS, când riscurile și dubiile sunt pe deplin discutate. Mastectomia este recomandată când încercările de excizie locală largă evidențiază focare extensive de DCIS rezidual și când marginile nu pot fi curate patologic. Continuăm să recomandăm radioterapie postoperatorie după tratamentul conservator. În mod obișnuit, chimioterapia citotoxică nu are nici un rol în această boală. Disecția ganglionilor axilari, dincolo de nivelul I, nu este recomandată, datorită incidenței reduse a ganglionilor pozitivi (< 2%). La femeile anterior tratate pentru DCIS, este recomandată supravegherea complexă, pe toată durata vieții.

Cancerul mamar în stadiul I și stadiul II. În 1972, în Statele Unite, pentru 45,3% dintre pacientele înregistrate, s-a practicat mastectomie radicală de tip Halsted. În 1981, 3,4% dintre paciente au fost supuse aceastei proceduri, iar în 1990 numai 0,4%. Dimpotrivă, mastectomia parțială a fost realizată la numai 3,4% dintre paciente în 1972, 7,2% în 1981 și 25,4% în 1990. Aceste modificări în distribuția pacientelor pe tipuri de operație realizată sunt prezentate în tabelul 14-9. Deși chirurgia conservatoare a sânului a fost utilizată cu o frecvență în creștere, mastectomia radicală modificată a rămas tratamentul chirurgical cel mai frecvent utilizat pentru carcinomul de sân. În ultimele trei decade, proporția pacientelor care au primit radioterapie adjuvantă a rămas în jur de o cincime sau o șesime, în vreme ce proporția celor care au primit chimioterapie citotoxică, tamoxifen sau amândouă a crescut constant, de la 17,6% în 1976 la 46,6% în 1990 (tabelul 14-10).

Tabelul 14-10

Procentul de paciente care au primit tratamente adjuvante, anual

	1976	*1981*	*1983*	*1990*
Chimioterapie citotoxică sau tamoxifen sau ambele	17,6	24,6	33,5	46,6
Iradiere	19,8	16,3	18,2	21,9

SURSĂ: Osteen RT, Cady B, et al: 1991 National Survey of Carcinoma of the Breast by the Commission on Cancer. *J Am Col Surg* 178:213-219,1994

Evaluarea mastectomiei radicale modificate

Ratele de supraviețuire la 5 ani, în funcție de stadiu, tipul de tratament și tipul de terapie adjuvantă au fost evaluate de American College of Surgeons Survey în 1982. Au fost observate rate similare de supraviețuire pentru pacientele cu boală localizată, obținute prin tratamentul doar cu mastectomie parțială și cu mastectomie parțială plus iradierea sânului, a axilei sau a amândurora. Ratele de supraviețuire la cinci ani pentru pacientele tratate prin mastectomie radicală modificată au fost identice cu cele ale pacientelor tratate prin mastectomie radicală tip Halsted. Wilson și colaboratorii au constatat că ratele de supreviețuire au fost similare pentru cele care au primit radioterapie sau chimioterapie adițională, cu oricare dintre cele două proceduri.

A existat o tranziție în cadrul procedurilor chirurgicale curative utilizate de chirurgii americani, de la operația radicală Halsted la mastectomia radicală modificată. Tranziția a fost evidentă în raportul prezentat în 1977 de Nemoto și colaboratorii și analizele din 1981 au confirmat faptul că marea majoritate a pacientelor tratate au fost supuse mai degrabă unei mastectomii modificate decât uneia radicale (77% versus 3%). Această schimbare a fost susținută de concluzia că extirparea mușchiului pectoral mare nu este esențială pentru a asigura controlul local/regional pentru stadiul I și stadiul II de boală. De asemenea, nici mastectomia radicală modificată, nici operația Halsted *singure* nu sunt intervenții adecvate pentru a realiza controlul local/regional pentru stadiul III TNM și tumorile C și D Columbia Clinical Classification.

Trialurile prospective ulterioare, care compară mastectomia radicală modificată cu operația radicală, sunt reprezentate de Manchester Trial, realizat de Turner și colaboratorii și University of Alabama Trial realizat de Maddox și colaboratorii. În ambele studii, ratele de recurență pentru pacientele în stadiul I și stadiul II au fost comparabile la 5 ani. În analiza prezentată de Maddox și colaboratorii, supraviețuirea liberă de boală a fost diferită la 10 ani, tinzând să favorizeze procedura mai radicală.

Fisher, Saffer și Fisher confirmă faptul că factorii biologici, mai degrabă dacât cei anatomici, sunt responsabili pentru diseminarea metastatică. Ei au demonstrat că celulele tumorale transportate pe cale hematogenă pătrund în ganglionii limfatici, concluzionând că sistemele hematopoetic și limfatic sunt unificate, ca rute de diseminare celulară tumorală. Deoarece mastectomia totală (simplă) este destinată să trateze boala locală sau regională, unii autori au sugerat că disecția adițională a ganglionilor regionali *nu* influențează supraviețuirea. Aceste studii au comparat mastectomia totală, cu și fără iradiere.

Ratele de supraviețuire la cinci ani pentru tumorile cu stadiu I clinic TNM variază între 51-78%; pentru cancerele stadiul II clinic TNM, variază între 33,7-71%. Radioterapia radicală, administrată limfaticelor periferice în aceste 9 studii, pare a avea un beneficiu general mic la 5 ani. La 10 ani, supraviețuirea absolută pare a fi îmbunătățită, pentru pacientele care au făcut iradiere radicală a limfaticelor periferice. Ratele de supraviețuire obținute prin mastectomie totală (cu sau fără radioterapie) sunt comparabile cu cele obținute prin mastectomie radicală.

În raportul original al Cancer Research Campaign of the United Kindom, Kyle și colaboratorii au comparat rezultatele regimului terapeutic „radical" (mastectomie totală plus radioterapie) cu cele ale metodei conservatoare (doar mastectomie totală) într-un studiu prospectiv de control, cuprinzând 2268 de paciente. Deși la supravegherea timp de 5 ani nu au fost evidențe că radioterapia postoperatorie de rutină afectează cicatrizarea plăgii, s-a constatat că această modalitate nu conferă nici un beneficiu adițional pentru supraviețuire sau recurența la distanță. Cu toate acestea, radioterapia reduce semnificativ incidența recurenței locale/regionale. Mai mult decât atât, în grupul de tratament a fost evidentă reducerea de patru ori a recurenței la nivelul peretelui toracic și reducerea de trei ori a recurenței supraclaviculare, la 5 ani. Tendințe similare au fost observate pentru recurența la nivelul ariei operatorii.

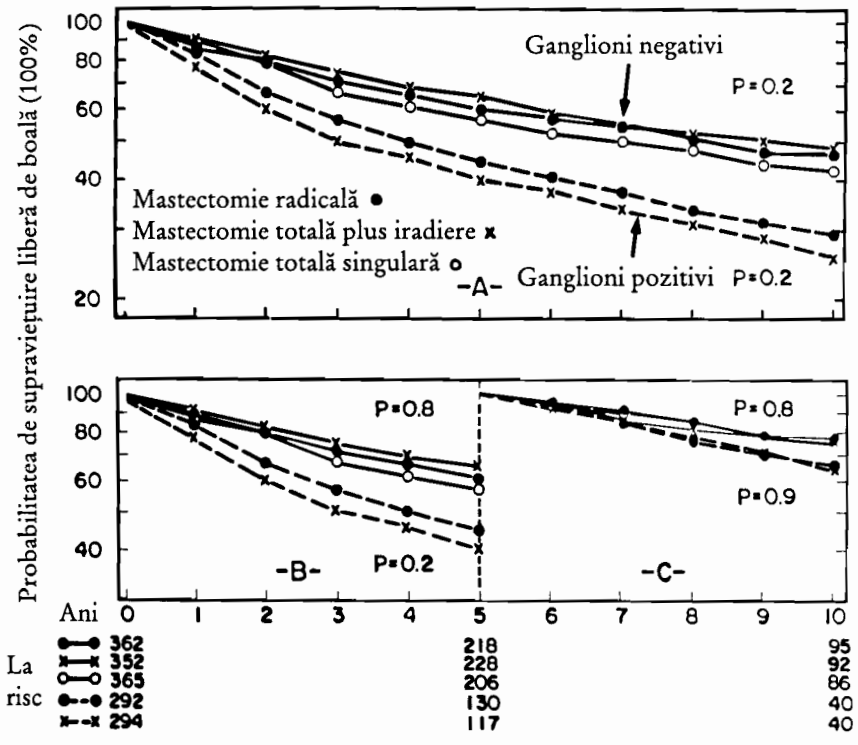
Un trial identic a fost realizat de Berstock și colaboratorii, cu perioade de urmărire variind între 9-14 ani (în medie 11,4 ani). Analiza a confirmat că nu există diferențe semnificative în supraviețuire și recurența la distanță între cele două grupuri de tratament. Radioterapia profilactică postoperatorie a redus riscul dezvoltării recurenței locale.

Într-un trial randomizat, realizat de Langlands, Prescott și Hamilton, mastectomia simplă și radioterapia au determinat o supraviețuire generală echivalentă cu mastectomia radicală. Supravegherea la 12 ani a confirmat că supraviețuirea în grupul tratat cu mastectomie radicală a fost semnificativ mai bună, dar numai pentru pacientele cu boală clinică stadiul I. A existat o prelungire semnificativă a supraviețuirii, după depistarea recurenței în grupul cu mastectomie radicală; aceasta a fost mai mare când recurența locală și metastazele la distanță au coincis.

Trialul B-04 al National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project realizat de Fisher și colaboratorii a comparat tratamentele locale și regionale pentru cancer mamar. S-au obținut indicatorii de supraviețuire pentru 1665 de femei înregistrate, pentru o durată medie de 120 de luni. Acest trial NSABP randomizează pacientele cu axilă *negativă clinic* în trei grupuri: (1) mastectomie radicală Halsted (RM); (2) mastectomie totală (simplă) plus radioterapie locală/regională (TM+RT) și (3) mastectomie totală singulară (TM). Îndepărtarea ganglionilor axilari regionali s-a realizat doar când aceștia au devenit clinic pozitivi. Pacientele cu ganglioni *clinic pozitivi* au fost tratate cu RM sau TM+RT. Nu s-a administrat chimioterapie adjuvantă pacientelor din nici unul dintre grupurile randomizate.

Pentru pacientele tratate prin mastectomie totală și radioterapie regională spre deosebire de cele tratate doar prin mastectomie, nu s-a observat nici o diferență între grupurile de tratament pentru pacientele cu ganglioni clinic pozitivi sau ganglioni clinic negativi, cu respectarea supraviețuirii libere de boală, a supraviețuirii libere de boală la distanță sau a supraviețuirii generale, la urmărirea timp de 10 ani. Supraviețuirea la zece ani a fost de aproximativ 57% pentru pacientele cu ganglioni negativi și 38% pentru cele cu ganglioni pozitivi. Aceste cercetări concluzionează că *variațiile terapiei locale și regionale nu sunt importante în determinarea supraviețuirii la pacientele cu cancer mamar*. În plus, rezultatele obținute la cinci ani au o rată bună de predicție pentru rezultatele la 10 ani. În ciuda supraviețuirii similare, recurențele parietale toracice au fost semnificativ mai mari la supravegherea la 10 ani, pentru pacientele cu stadiu I, tratate doar prin mastectomie (5,2%), față de cele tratate prin mastectomie și iradiere radicală (0,9%).

Figura 14-36 confirmă că nu există diferențe semnificative în supraviețuirea liberă de boală, în timpul întregii perioade de supraveghere, între grupurile de paciente *cu ganglioni clinic negativi* tratate prin RM, TM+RT sau TM (graficul A



Supraviețuirea liberă de boală timp de 10 ani (A), în timpul primilor 5 ani (B), și în timpul următorilor 5 ani, pentru paciente fără boală evidentă la sfârșitul celui de-al cincilea an (C).

Fig. 14-36. Supraviețuirea liberă de boală la pacientele tratate prin mastectomie radicală *(cerc plin)*, mastectomie totală plus iradiere *(x)* sau mastectomie totală singulară *(cerc gol)*. (După: *Fisher B, Redmond C, et al: Ten-year result of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. New Engl J Med 312:674-81, 1985, cu permisiunea*)

din figura 14-36). Când au evaluat supraviețuirea liberă de boală în prima și a doua perioadă de 5 ani a supravegherii, Fisher și colaboratorii nu au observat diferențe între grupuri în primii 5 ani după chirurgie (grafic B). Graficul C din fig. 14-36 confirmă absența diferențelor statistice în probabilitatea de eșec, între cele 3 grupuri, în timpul celei de-*a doua perioade de 5 ani* a supravegherii. Pentru fiecare grup, aproximativ 75% dintre pacientele libere de boală la sfârșitul a 5 ani au rămas la fel, la sfârșitul a 10 ani. Pacientele tratate prin TM+RT au avut, de asemenea, o incidență mai mică a recurenței locale și regionale decât pacientele din celelalte două grupuri de tratament.

În continuare, fig. 14-36 confirmă absența diferențelor semnificative în supraviețuirea liberă de boală dintre pacientele tratate cu RM sau TM+RT, pentru cele care au prezentat *ganglioni clinic pozitivi*. Aceste date au fost compatibile pentru primul și al doilea interval de supraveghere de 5 ani. În plus, s-au observat diferențe mici între cele două grupuri, în apariția bolii la distanță, locale sau regionale. (fig. 14-37).

Figura 14-38 ilustrează probabilitatea de supraviețuire a pacientelor cu ganglioni negativi și cu ganglioni pozitivi. Pentru pacientele cu ganglioni negativi din cele trei grupuri de tratament, nu s-au înregistrat diferențe semnificative pentru supraviețuirea generală sau pentru supraviețuirea liberă de boală la distanță. Aceste date au fost, de asemenea, confirmate pentru cele două grupuri de tratament, cu ganglioni pozitivi. Aproximativ 75% dintre pacientele cu ganglioni negativi, care au supraviețuit supravegherii de 5 ani, au rămas în viață la 10 ani și aproximativ 65% dintre cele cu ganglioni pozitivi, care trăiau la 5 ani, au supraviețuit încă cinci ani.

Figura 14-39 confirmă, încă o dată, relația tratament-supraviețuire în funcție de *localizarea* tumorală în studiul NSABP B-04. Pentru pacientele cu ganglioni negativi clinic cu tumori localizate medial,central sau lateral, nu s-au observat diferențe în rezultatele obținute în cele trei grupuri de tratament. Asemănător, pentru pacientele cu ganglioni clinic pozitivi, nu s-a observat afectarea supraviețuirii de către tratament, la pacientele cu tumori laterale sau medial centrale. Astfel, localizarea tumorii mamare nu influențează prognosticul, iar iradierea lanțului mamar intern, la pacientele cu leziuni în cadranele interne, nu îmbunătățește supraviețuirea. Acest studiu a servit la reiterarea principiului important, conform căruia, variațiile parametrilor de tratament local și regional au mai puțină importanță în determinarea supraviețuirii pacientei cu cancer mamar, decât s-a presupus inițial.

Mastectomia

Atât mastectomia radicală tip Halsted, cât și mastectomia radicală modificată tip Patey necesită rezecția în bloc a sânului, a limfaticelor axilare și a tegumentului supraiacent tumorii, cu margini de 3-5 cm curate histologic în jurul tumorii. Mastectomia tip Patey recunoaște importanța disecției axilare complete și necesitatea anatomică de prezervare a nervilor pectorali medial și lateral (anterior toracic), care asigură inervația dual a mușchiului mare pectoral. Mastectomia tip Halsted presupune rezecția marelui pectoral, în virtutea dimensiunii leziunilor (T 2, T 3, T 4), care prezintă infiltrația macroscopică (fixarea) a tegumentului sau a pectoralului mare, sau a leziunilor periferice (localizate superior), din apropierea claviculei, la paciente care altfel nu sunt candidate pentru radioterapie. Majoritatea considerațiilor pentru operații mai puțin extensive decât mastectomia clasică tip Halsted sunt bazate pe conservarea țesuturilor pentru a obține un rezultat cosmetic. Mastectomia radicală modificată, cu îndepărtarea mușchiului mic pectoral (disecția Patey), permite accesul la

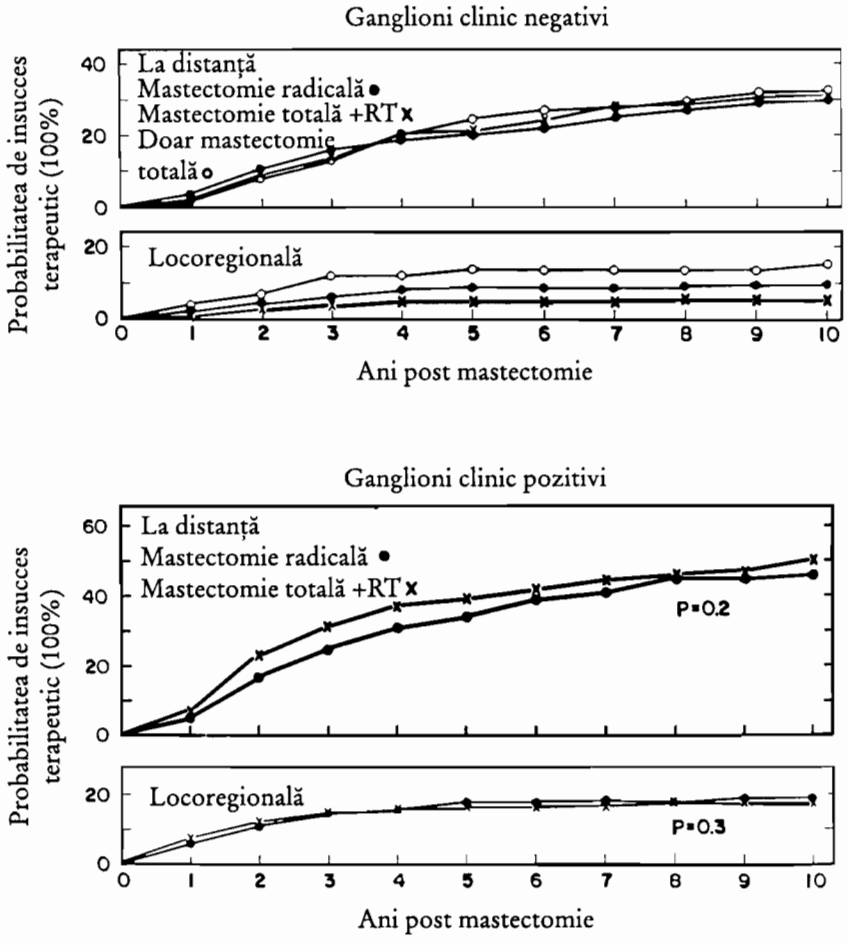


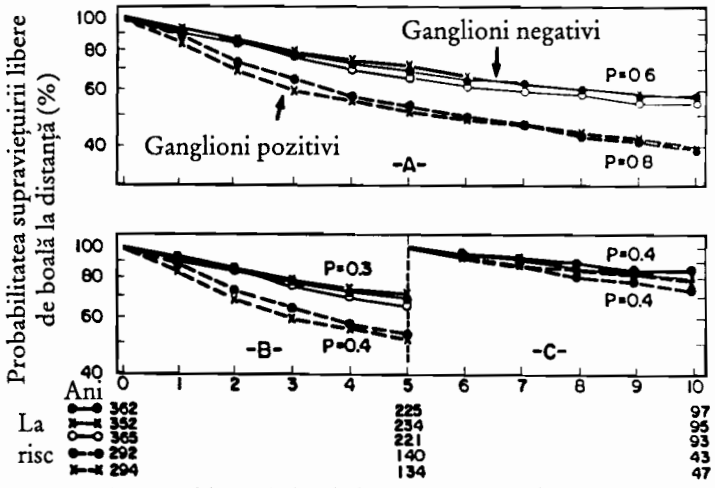
Fig. 14-37. Insuccesele terapeutice locale sau regionale și la distanță, ca primă manifestare a bolii, la paciente cu ganglioni clinic negativi și pozitivi, care au fost tratate prin mastectomie radicală (cerc plin), mastectomie totală și iradiere (x) sau doar mastectomie totală (cerc gol) (după: *Fisher B, Redmond C, et al: Ten-year result of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. New Engl J Med 312:674-81, 1985, cu permisiunea*)

nivelul ganglionar III. Tehnica Patey modificată este destinată leziunilor ce nu pot fi îndepărtate cu margini de siguranță prin mastectomie segmentară și leziunilor de dimensiuni mari (> T 2, > 5 cm), în care nu pot fi realizate reconstrucția cosmetică și controlul regional. Tehnica radicală modificată nu este destinată tumorilor largi, cu fixare evidentă tegumentară sau la mușchiul pectoral, în care rezecția musculară este necesară pentru a obține margini adecvate.

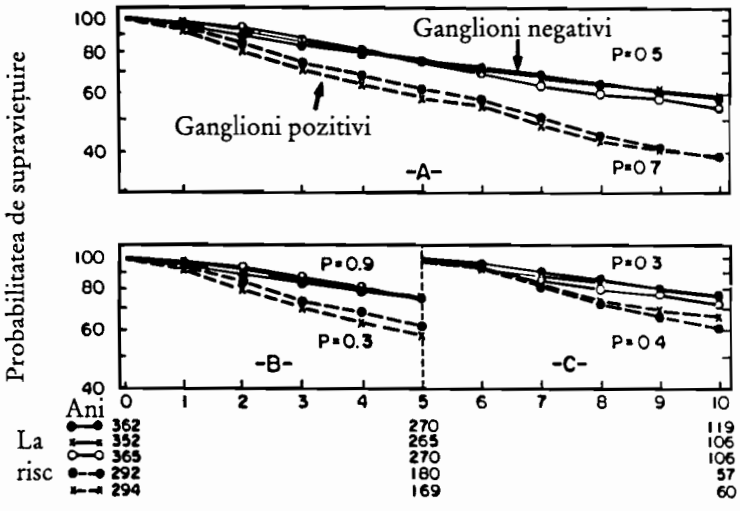
Mastectomiile tip Madden și Auchincloss susțin conservarea ambilor mușchi pectorali, mare și mic, ceea ce permite accesul adecvat la nivelul II limfatic, cu disecția incompletă (sau prezervarea) ganglionilor apicali (nivelul III). Aceste abordări (figurile 14-40, 14-41, 14-42, 14-43) necesită mastectomie totală asociată, cel puțin, cu disecție parțială a ganglionilor limfatici axilari. Prin limitarea disecției grupului ganglionar apical (subclavicular), intervențiile tip Auchincloss și Madden asigură o probabilitate mai mare de conservare a nervului pectoral medial (toracic anterior), care face parte din pachetul neurovascular lateral al axilei și, de obicei, străbate pectoralul mic, pentru a inerva marginea laterală a marelui pectoral.

Indiferent de incizia tegumentară aleasă, limitele mastectomiei radicale modificate sunt reprezentate *lateral* de marginea anterioară a mușchiului latissimus dorsi, *medial* de linia mediană a sternului, *superior* de mușchiul subclavius și *inferior* de extensia caudală a sânului, la 2-3 cm sub șanțul inframamar (vezi fig. 14-40 *în chenar*). Chirurgul trebuie să recunoască nervul toracodorsal, a cărui origine este situată medial de artera și vena toracodorsală, și care inervează latissimus dorsi. Prin disecție medială, se evidențiază peretele toracic profund în spațiul axilar medial și se identifică nervul toracic lung (nervul respirator Bell), în stratul profund al fasciei mușchiului serratus anterior. Acest nerv este constant localizat anterior de mușchiul subscapular și situat în apropierea compartimentului fascial. Nervul toracic lung trebuie conservat cu orice efort; altfel, denervarea mușchiului serratus anterior este urmată de invaliditate permanentă, cu „scapula alata" și apraxie de umăr.

După extirparea completă a țesutului mamar de la nivelul peretelui toracic, întregul specimen de mastectomie și conținutul axilar sunt supuse în bloc analizei patologice. Se obțin studii asupra activității receptorilor estrogenici (ER) și a receptorilor progesteronici (PR), pe toate specimenele patologice de cancer mamar, pentru a facilita planificarea tratamentului de substituție endocrină, în cazul apariției bolii metastatice. De asemenea, rezultatele acestor studii vor ghida conduita ulterioară în terapia neoadjuvantă. În ciuda importanței activității ER și PR în stabilirea terapiilor ulterioare, procesarea țesutului neoplazic pentru examinarea patologică trebuie să aibă, în toate cazurile, întâietate față de determinarea activității receptorilor steroizi. Utilizarea bisturiului rece asigură, cel mai bine, procurarea de țesuturi pentru diagnosticul patologic și determinarea activității calitative și cantitative a receptorilor steroizi. Spre deosebire de electrocauter, această tehnică evită posibilitatea artefactelor induse de căldură, a necrozei celulare, a morții celulare și a inactivării dependente de temperatură a activității receptorilor steroizi și a țesuturilor furnizate.



Supraviețuirea liberă de boală la distanță timp de 10 ani (A), în timpul primilor 5 ani (B) și în timpul următorilor 5 ani, la paciente libere de boală la distanță la sfârșitul celui de-al cincilea an (C).



Supraviețuirea timp de 10 ani (A), în timpul primilor 5 ani (B) și în timpul următorilor 5 ani, pentru paciente în viață la sfârșitul celui de-al cincilea an.

Fig. 14-38. Supraviețuirea liberă de boală la distanță și supraviețuirea generală, la paciente tratate prin mastectomie radicală *(cerc plin)*, mastectomie totală și iradiere *(x)* sau doar mastectomie totală *(cerc gol)*. (După: *Fisher B, Redmond C, et al: Ten-year result of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. New Engl J Med 312:674-81, 1985, cu permisiunea.*)

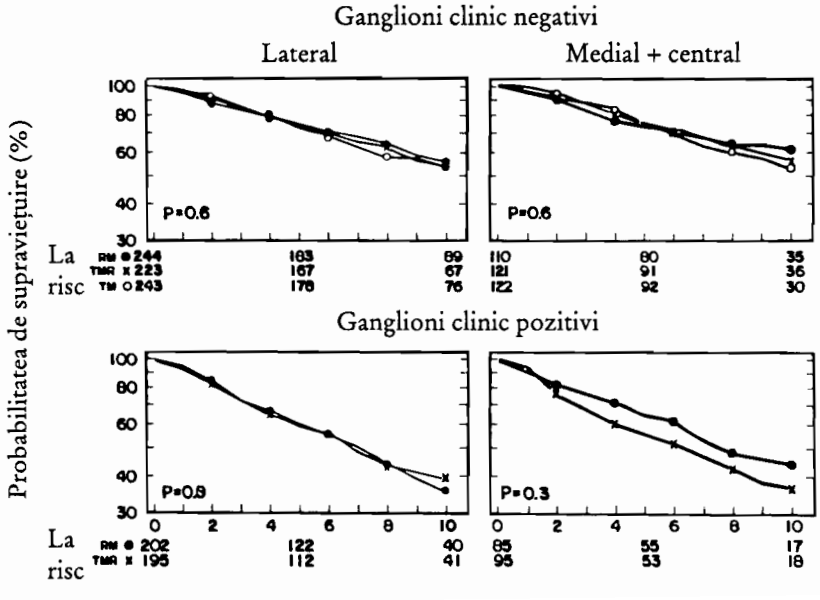


Fig. 14-39. Relația tratament-supraviețuire în funcție de localizarea tumorală. Pacientele au fost tratate prin mastectomie radicală *(cerc plin)*, mastectomie totală și iradiere *(x)* sau doar mastectomie totală *(cerc gol)*. (După: *Fisher B, Redmond C, et al: Ten-year result of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. New Engl J Med 312:674-81, 1985, cu permisiunea.*)

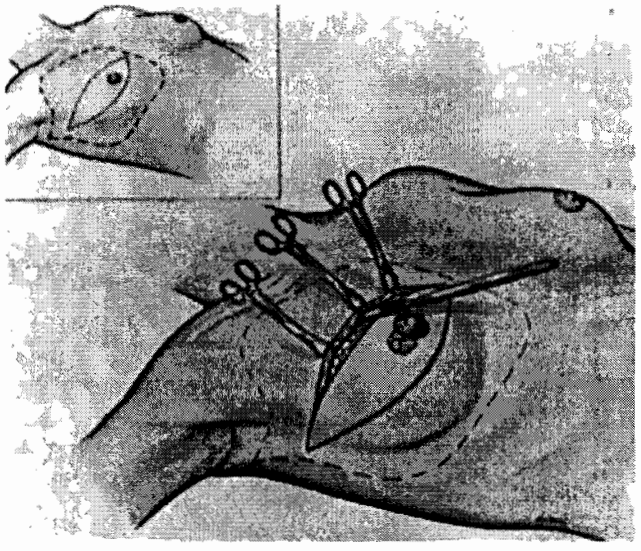


Fig. 14-40. În chenar: limitele mastectomiei radicale modificate. Lambourile trebuie să aibă grosimea de 7-8 mm, inclusiv tegumentul și tela subcutanea. (După: *Bland KI, Copeland EM III (eds): The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases, Philadelphia, WB Saunders, 1991, chap 29, p. 616, cu permisiunea.*)

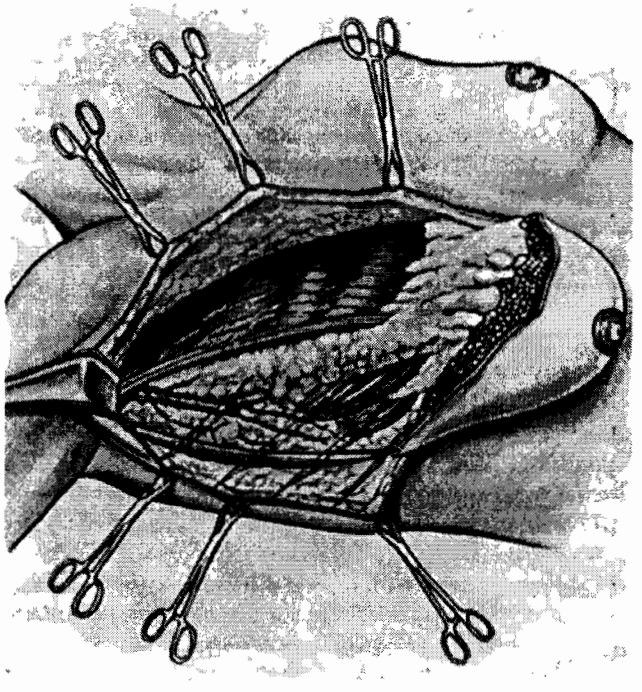


Fig. 14-41. Lambourile complete, superior și inferior, cu parenchimul mamar intact, prelungirea axilară Spence și conținutul axilar. Mușchiul pectoral mare este complet decolat de pe fascia sa, în bloc cu parenchimul mamar. Mușchiul latissimus dorsi a fost disecat pe suprafața sa anterioară pentru a delimita marginea laterală a disecției. Este ilustrată în această imagine inervația cutanată a tegumentului toracelui lateral, a axilei și a feței mediale a brațului, prin nervii senzitivi intercostobrahiali. (După: *Bland KI, Copeland EM III (eds): The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases, Philadelphia, WB Saunders, 1991, chap 29, p 618, cu permisiunea.*)

Responsabilitatea chirurgului și a radioterapeutului este de a asigura pacientei cea mai mare probabilitate de control a bolii la nivelul peretelui toracic și de a asigura morbiditatea și mortalitatea minime, raportate la tratament. Nu trebuie utilizată iradierea axilară după disecția completă axilară a ganglionilor din nivelurile I, II și III, deoarece incidența limfedemului extremității ipsilaterale este de 6-8 ori mai mare, folosind aceste terapii combinate. Limfaticele majore sunt îndepărtate chirurgical și colateralele limfatice reziduale pot fi distruse prin iradiere. În plus, axila disecată pentru boală operabilă n-ar trebui să necesite iradiere după mastectomie radicală sau radicală modificată, în absența infiltrării extracapsulare a limfaticelor sau a invaziei tumorii în țesuturile moi ale axilei.

Chirurgia conservatoare

Chirurgia conservatoare a sânului implică rezecția unui volum minim de țesut mamar afectat pentru a realiza rate de control echivalente cu cele realizate prin mastectomie. Ea are scopul de a prezerva aspectul și funcția. Aceste intervenții chirurgicale au denumiri variate: rezecție segmentară, lumpectomie sau „tylectomie".

Sânul poate fi conservat când îndepărtarea adecvată a cancerului mamar primar poate fi realizată fără incizie în țesutul canceros, la paciente atent selecționate.În toate circumstanțele, trebuie realizate examenul marginilor de rezecție, pe secțiuni congelate și pe secțiuni permanente, pentru a avea siguranța îndepărtării în întregime a cancerului mamar, în bloc cu specimenul. Marginile cu cancer mamar rezidual necesită excizie ulterioară. Dacă nu se pot realiza margini tumorale curate sau boala este evident multicentrică, se indică mastectomie totală.

După reconstrucția țesuturilor mamare periferice la nivelul plăgii operatorii, se realizează samplingul ganglionilor limfatici ipsilaterali. Trebuie determinat statusul limfaticelor axilare pentru a stabili necesitatea chimioterapiei adjuvante. Disecția corespunzătoare se realizează printr-o incizie curbilinie, între marginile laterale ale mușchilor pectoral mare și latissimus dorsi, la 4-6 cm sub apexul axilar. Conținutul axilar lateral, îndepărtat prin mastectomie extinsă simplă (nivelul I) conține 10-15 ganglioni limfatici. Acest volum ganglionar limfatic asigură o probă adecvată, care este sugestivă pentru statusul ganglionar regional. Unele clinici solicită disecția axilară completă, de la nivelul I la nivelul III. Nu va fi realizată iradierea ulterioară a axilei pentru a evita limfedemul extremității ipsilaterale.

Indicațiile de lumpectomie, sampling axilar și iradiere lărgită a sânului ipsilateral sunt reprezentate de: (1) cancer mamar puțin voluminos, (<4 cm în diametrul transversal); (2) ganglioni limfatici axilari negativi clinic; (3) volumul mamar de dimensiune adecvată, care să permită dozajul uniform al iradierii și (4) un radioterapeut experimentat în această tehnică. Dozele excesive de iradiere sau distribuția neomogenă a câmpului radioterapeutic pot provoca durere, edem, ulcerație și /sau fibroză la nivelul țesutului mamar rezidual. O dată cu creșterea experienței în această modalitate de tratament, indicațiile au fost extinse cu succes la femeile cu sâni voluminoși și la femeile cu ganglioni limfatici axilari pozitivi clinic, dar de dimensiuni reduse.

Responsabilitatea chirurgului este de a îndepărta complet cancerul de la nivelul sânului. Dacă rămân celule canceroase viabile în parenchimul mamar de la periferia rezecției, ele vor fi încorporate într-un răspuns desmoplazic de cicatrizare și vor fi slab oxigenate. Celulele anoxice marginale sau slab

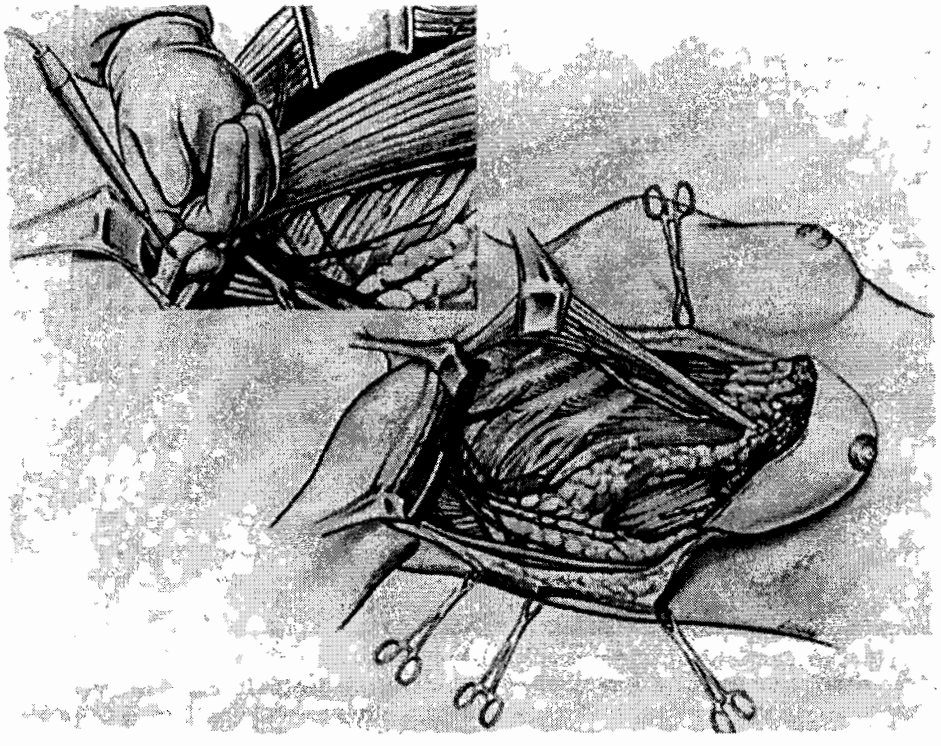


Fig. 14-42. În chenar: protecția digitală a plexului brahial la disecția inserției mușchiului pectoral mic de pe procesul coracoid. Disecția începe din lateral către medial, cu vizualizarea completă a părților anterioară și ventrală ale venei axilare. Nu este recomandabilă disecția cranial față de vană axilară, datorită riscului de lezare a plexului brahial și constatării infrecvente a țesutului ganglionar palpabil în regiunea cefalică față de vană. Caudal față de vană, țesutul areolar lax de la joncțiunea venei cu marginea anterioară a latissimusului este disecat inferomedial, împreună cu grupul ganglionar lateral (axilar) (nivelul I). Se prezervă cu atenție artera, vena și nervul toracodorsal în spațiul axilar profund. Grupele ganglionare axilare laterale sunt retractate inferomedial și anterior de acest mănunchi, pentru disecția în bloc cu grupul ganglionar subscapular (nivelul I). De preferință, disecția începe superomedial, înainte de disecția completă a grupului ganglionar mamar extern (nivelul I). Disecția superomedială, deasupra venei axilare, permite extirparea grupului ganglionar central (nivelul II) și a grupului apical (subclavicular) nivelul III. Limita superomedială a disecției este fascia clavipectorală (ligamentul Halsted.). În tehnica Patey, acest nivel de disecție permite chirurgului să marcheze, cu clipuri metalice sau fire, extinderea superioară a disecției. Întregul țesut areolar lax situat inferior de grupurile ganglionare apicale este îndepărtat de pe peretele toracic, păstrând intactă fascia serratusului anterior. Prin disecția paralelă cu nervul toracic lung (nervul respirator Bell), se incizează stratul profund al fasciei serratusului și se conservă nervul. (După: *Bland KI, Copeland EM III (eds): The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases, Philadelphia, WB Saunders, 1991, chap 29, p. 619, cu permisiunea.*)

oxigenate, prinse în țesutul cicatriceal, pot să nu fie distruse prin iradiere. Se anticipează, astfel, recurența cancerului mamar la nivelul cicatricei. Datele confirmă că marginile chirurgicale curate ale leziunii primitive sunt necesare pentru a reduce riscul de recurență locală și pentru a crește ratele de vindecare și control. În cele mai multe clinici din America de Nord și Europa, la aceste paciente se reexcizează cicatricea și se completează disecția axilară. Dacă nu se poate realiza reexcizia cu margini negative histologic, aceste paciente sunt cel mai bine tratate prin mastectomie totală. S-a constatat că, aproximativ jumătate dintre pacientele la care s-a reexcizat cicatricea, prezintă celule canceroase viabile la nivelul marginilor plăgii, după ce inițial s-a considerat adecvată mastectomia segmentară. La pacientele la care reexcizia cicatricei nu a fost indicată, s-a utilizat iradierea externă în doze mari, prin implantare de ace de iridium (Ir^{192}) în regiunea cicatricei.

Chirurgia conservatoare la pacientele care au îndeplinit condițiile de mai sus a determinat rate de supraviețuire și de control al bolii, pe termen lung, echivalente cu cele obținute la pacientele tratate prin mastectomie radicală modificată. Protocolul B-06 al National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project a comparat mastectomia totală și lumpectomia, cu sau fără radioterapie, în tratamentul cancerului mamar stadiul I și stadiul II. Rezultatele acestui studiu, după o urmărire de 5 și 8 ani, au arătat că lumpectomia, cu sau fără iradierea sânului, determină rate de supraviețuire liberă de boală, supraviețuire liberă de boală la distanță și supraviețuire generală care nu sunt diferite semnificativ de ratele obținute după mastectomie totală. Rezultatele au arătat, de asemenea, că nu există diferențe semnificative statistic între ratele de supraviețuire, cu sau fără radioterapie, la femeile care au fost tratate prin lumpectomie, deși incidența recurenței tumorale mamare ipsilaterale a fost mai mare în grupul neiradiat. Aceste constatări au susținut utilizarea lumpectomiei în tratamentul cancerului de sân stadiul I și stadiul II și au arătat, de asemenea, că iradierea sânului reduce probabilitatea de recurență locală, după tratamentul cancerului mamar prin lumpectomie.

S-a făcut reanalizarea acestui studiu după 12 ani de urmărire, după descoperirea falsificării informațiilor asupra pacientelor cuprinse în studiu de către una dintre instituțiile participante. Au fost realizate bilanțuri separate și rezultatele au fost recent comunicate. Din nou, nu s-au constatat diferențe semnificative statistic în supraviețuirea generală liberă de boală și supraviețuirea liberă de boală la distanță după mastectomie și după lumpectomie, asociată sau nu cu radioterapie. În orice caz, incidența cumulativă a recurenței tumorale ipsilaterale a fost semnificativ mai mare în grupul tratat

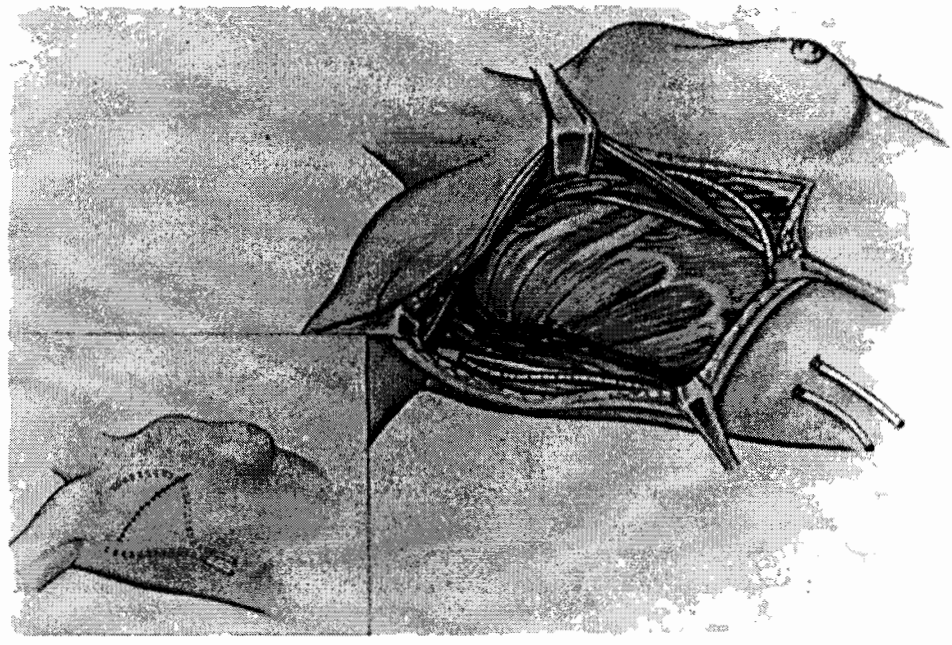


Fig. 14-43. Varianta de disecție axilară completă Patey a tehnicii radicale modificate. Disecția include mușchiul pectoral mic, de la origine până la inserția pe coastele 2-5. Sunt conservați ambii nervi pectorali, medial și lateral, pentru a asigura inervația porțiunii laterale și mediale a mâinii și respectiv a mușchiului pectoral mare. În completarea acestei proceduri, porțiunile restante ale acestui mușchi sunt îndepărtate, împreună cu conținutul axilar, inclusiv grupele ganglionare interpectoral Rotter și retropectoral. În chenar: după lavaj abundent, sunt poziționate tuburi de dren Silastic închise (18-20 French), prin incizii realizate în lamboul inferior, pe linia axilară inferioară. Cateterul lateral este plasat la aproximativ 2 cm inferior de vena axilară. Cateterul superior, mai lung, plasat printr-o incizie medială, este poziționat pe fața superomedială a depresiunii situate anterior de mușchiul pectoral mare, sub lamboul tegumentar. Plaga este închisă în 2 straturi, cu fire sintetice absorbabile 2-0, plasate în planuri subcutanate. Tegumentul este închis opțional cu fire absorbabile sintetice 4-0 subcuticular sau cu clipuri din oțel inoxidabil.(După: *Bland KI, Copeland EM III (eds): The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases, Philadelphia, WB Saunders, 1991, chap 29, p. 621, cu permisiunea.*)

doar prin lumpectomie (35%), în comparație cu grupul tratat prin lumpectomie plus radioterapie (10%, p<0,001). Aceste constatări sugerează că lumpectomia urmată de iradierea sânului este un tratament adecvat pentru pacientele cu cancer mamar cu diametru de 4 cm sau mai puțin, cu ganglioni limfatici axilari negativi sau pozitivi. Aceste constatări sunt detaliate în tabelul 14-11 și fig 14-44.

Nu se cunosc, încă, efectele pe termen lung ale iradierii sânului și pacientele care doresc chirurgie conservatoare trebuie avertizate asupra incertitudinii efectelor prelungite ale injuriei radiologice. Realizate corespunzător, lumpectomia, samplingul axilar și iradierea lărgită a sânului restant pot asigura un rezultat funcțional și cosmetic extrem de satisfăcător. Cu toate acestea, cancerul de sân nu poate fi considerat vindecat doar prin lumpectomie. Mai multe studii au arătat potențialul multicentric al bolii în sânul ipsilateral, necesitând iradiere pentru sterilizarea focarelor reziduale de boală invazivă microscopic.

Dacă ganglionii limfatici îndepărtați în timpul disecției axilare confirmă metastaze histologice, trebuie avută în vedere *chimioterapia adjuvantă* pentru perioada postoperatorie. Aproximativ 20-30% dintre pacientele cu ganglioni limfatici axilari clinic negativ se dovedesc a avea ganglioni pozitivi patologic. În multe clinici, se utilizează administrarea concomitentă a terapiei adjuvante (CMF-ciclofosfamidă, metotrexat și 5-flourouracil) cu iradierea lărgită, cu efecte toxice sistemice minime.

Procedura QU.A.RT. (quadrantectomie, disecția axilară și radioterapie). Quadrantectomia presupune rezecția cadranului mamar care conține carcinomul. Rezecția unui întreg cadran, într-un sân de dimensiune medie sau mică, poate produce un rezultat cosmetic inacceptabil. Această intervenție realizează un control local și rate de supraviețuiere excelente, când este urmată de radioterapie și disecție axilară. Scopul acestei tehnici este de a îndepărta întregul cadran mamar, inclusiv tegumentul și fascia pectoralis superficială. Obiectivul constă în îndepărtarea radicală a tumorii primare și a focarelor potențiale de infiltrare, printr-o excizie în bloc a unei pătrimi din întregul sân. Veronesi a observat că este dificil să realizezi o operație corespunzătoare pentru tumori cu diametre mai mari de 2-3 cm, dacă sânul nu este voluminos. În orice caz, mastectomia segmentară a fost realizată pe sâni de dimensiune moderată, pentru leziuni mai mari de 4 cm, obținând margini histologice de 1 cm. Tehnica QU.A.RT asigură o rezecție mai radicală (= 2 cm de la incizia biopsică) a tumorii.

Veronesi a sugerat că disecția axilară poate fi realizată în continuitate; excizia inciziei biopsice realizate anterior permite expunerea adecvată a axilei. În general, operația în bloc este realizată când tumora primară este situată în cadranul superoextern, în apropierea axilei. Pentru leziunile primare situate în alte cadrane, quadrantectomia este realizată separat de disecția axilară, care încorporează ganglionii nivelurilor I-III (figurile 14-45 și 14-46). Iradierea lărgită a sânului intact este o componentă importantă a terapiei. Se administrează o doză de 50 Gy pe două câmpuri tangențiale opuse, cu fotoni cu energie înaltă (unitate de cobalt sau accelerator linear de 6MeV) și o altă doză de 10 Gy este administrată prin radioterapie de ortovoltaj, suplimentar, tegumentului din jurul cicatricei.

Figura 14-47 prezintă curbele de supraviețuire liberă de boală, echivalente pentru tehnica QU.A.RT și mastectomia

Tabelul 14-11

Protocolul B-06 NSABP: comparație între mastectomia totală, lumpectomie și lumpectomie plus radioterapie; supraviețuirea estimată după 12 ani de supraveghere

Cohortă și tratament	*Supraviețuire generală (%)*[a]	*Valoarea p*	*Supraviețuire liberă de boală*	*Valoarea p*
A(n=2105)				
Mastectomie totală	62		51	
Lumpectomie	60	0,57	48	0,27
Lumpectomie + iradiere	62	0,80	50	0,53
B (n=1851)				
Mastectomie totală	60		50	
Lumpectomie	58	0,66	47	0,43
Lumpectomie + iradiere	62	0,49	49	0,39
C (n=1529)				
Mastectomie totală	59		49	
Lumpectomie	58	0,95	45	0,50
Lumpectomie + iradiere	63	0,12	50	0,21

[a]estimările de supraviețuire au fost ajustate în funcție de numărul ganglionilor pozitivi (0,1-3,4-9,>10).

Cohorta A: toate pacientele randomizate, analizate în funcție de principiul terapeutic.

Cohorta B: pacientele din cohorta A cu status ganglionar cunoscut, care au acceptat terapia recomandată.

Cohorta C: pacientele din cohorta B minus 322 de paciente eligibile de la St.Luc Hospital.

SURSA: Modificat după Fisher B, Anderson S, Redmond C, et al: Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with or without irradiation in the treatment of the breast cancer. *N Engl J Med* 333: 1456, 1995, cu permisiunea.

radicală clasică tip Halsted. Aceste date se aplică pentru cazurile cu ganglioni negativi și ganglioni pozitivi, confirmate prin disecția axilară (fig 14-48). Figura 14-49 prezintă un algoritm al opțiunilor de tratament, pentru cancerul mamar în stadiu precoce.

Proiecte viitoare. Trialurile prospective, realizate de Veronesi pentru tehnica QU.A.RT. și Fisher și colaboratorii de la NSABP pentru mastectomia segmentară, arată că chirurgia conservatoare determină supraviețuire generală și supraviețuire liberă de boală comparabile cu cele determinate de procedurile mai radicale. Veronesi a stabilit două concluzii

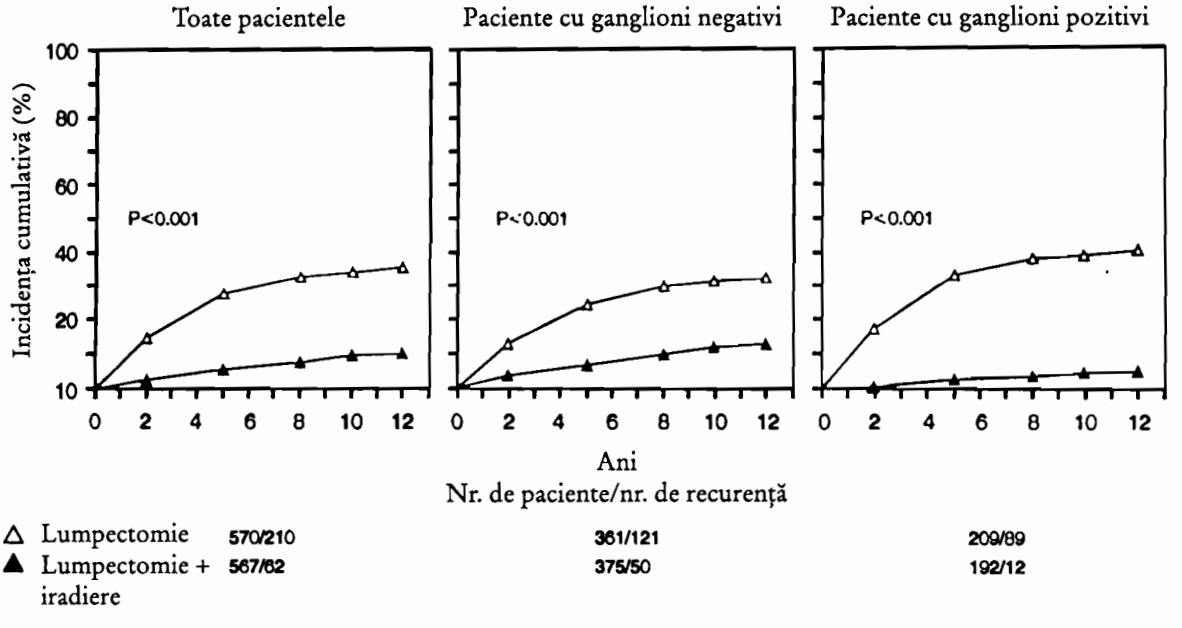


Fig. 14-44. Analiza supraviețuirii arată incidența cumulativă a recurenței tumorale în sânul ipsilateral, după lumpectomie sau lumpectomie și iradiere mamară, la 1137 de paciente într-o cohortă actuală (cohorta B), care conține paciente cu ganglioni pozitivi și negativi și margini tumorale negative ale specimenului chirurgical. Valorile p au fost calculate din ratele medii anuale de recurență în sânul ipsilateral. Numărul recurențelor include pe cele apărute după o perioadă de urmărire de 12 ani. (După: *Fisher B, Anderson S, et al: Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with or without irradiation in the treatment of the breast cancer. N Engl J Med 333: 1456-1461, 1995, cu permisiunea.*)

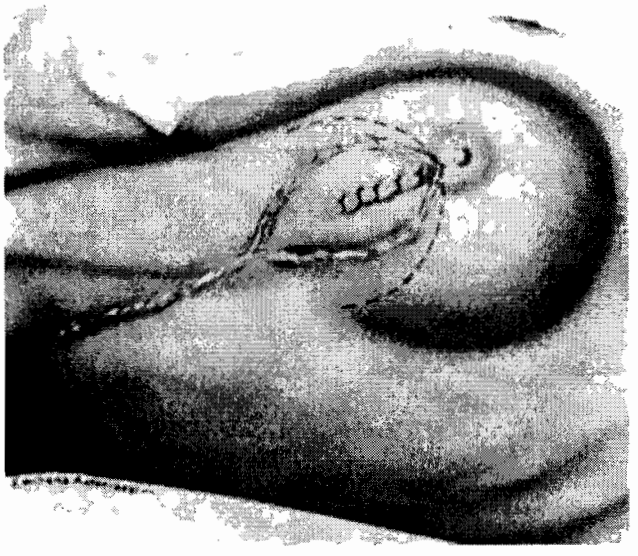


Fig. 14-45. Quadrantectomie și linia de incizie tegumentară pentru disecția axilară în continuitate. (După: *Veronesi U: Quadrantectomy, în Bland KI, Copeland EM III (eds): The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases, Philadelphia, WB Saunders, 1991, chap 29, p. 632, cu permisiunea.*)

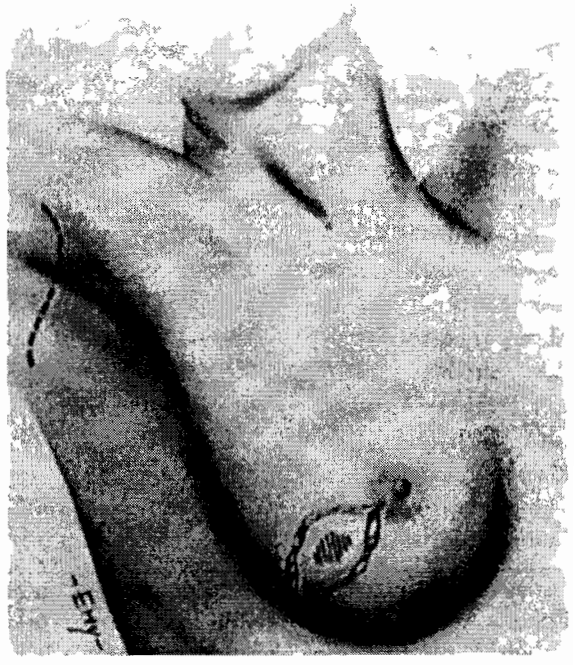


Fig. 14-46. Quadrantectomie și disecție axilară pe incizie separată. (După: *Veronesi U: Quadrantectomy, in Bland KI, Copeland EM III (eds): The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases, Philadelphia, WB Saunders, 1991, chap 29, p. 633, cu permisiunea.*)

importante despre valoarea acestor proceduri: (1) cu trimitere specifică la QU.A.RT, operația pare a fi sigură și permite conservarea celei mai mari părți a substanței și formei mamare și (2) pacienta tratată prin chirurgie *inadecvată* locoregional sau radioterapie *inadecvată* prezintă un risc mai mare de recurențe locoregionale și, de aici, supraviețuirea generală și liberă de boală.

Tendințele internaționale favorizează o reducere a intervențiilor radicale, cu selecționarea crescută a conservării mamare. O constatare tot mai frecventă este faptul că lumpectomia fără iradiere poate fi indicată pentru o proporție nedefinită de paciente cu cancer mamar precoce. După 12 ani de monitorizare, protocolul B-06 al NSABP a demonstrat că nu există o reducere semnificativă statistic a supraviețuirii (liberă de boală la distanță sau generală) pentru pacientele la care s-a practicat *doar* excizie locală, comparativ cu cele la care s-a practicat excizie locală cu radioterapie, pentru cancere cu diametru transversal mai mic sau egal cu 4 cm. Tendința de conduită pentru această boală, în ultima decadă, a înclinat spre proceduri selective mamare limitate, cu restricția radioterapiei (de ex. eliminarea iradierii situsurilor ganglionare axilare, supraclaviculare și mamare interne) și administrarea mai liberală a terapiei sistemice adjuvante.

Ne așteptăm ca grupul pacientelor tratate prin excizie locală fără radioterapie să crească. Aceste paciente vor beneficia de detecție precoce, de stabilirea riscului de recurență

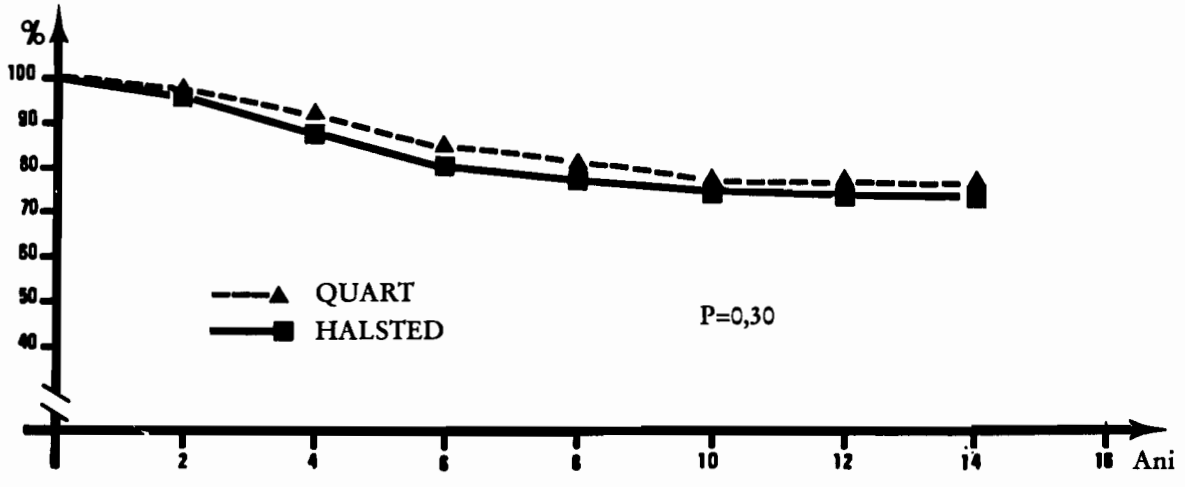


Fig. 14-47. Curbele de supraviețuire liberă de boală, în funcție de tipul de tratament (Milan Trial I). (După: *Veronesi U: Postoperative irradiation following breast-conserving surgical procedures in Bland KI, Copeland EM III (eds): The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases, Philadelphia, WB Saunders, 1991, chap 38, p. 806, cu permisiunea.*)

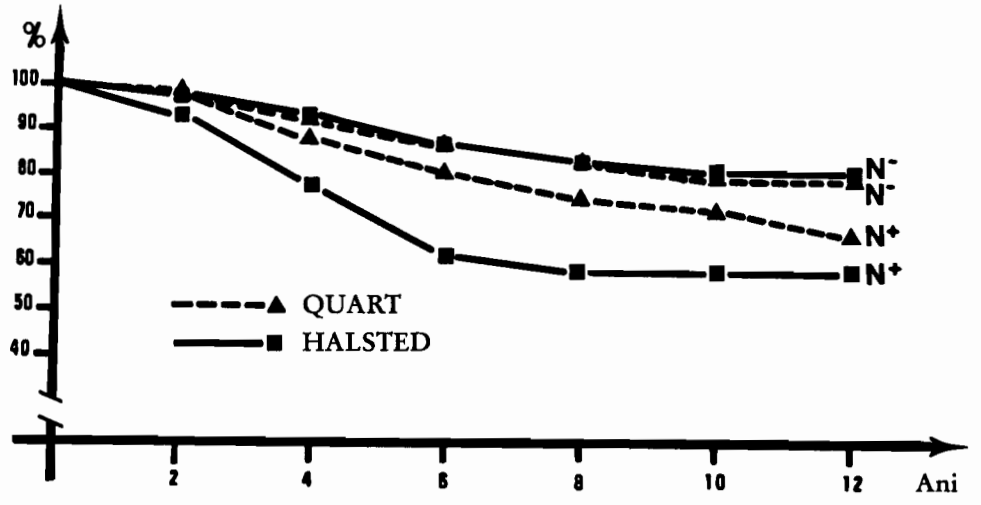


Fig. 14-48. Curbele de supraviețuire liberă de boală, la paciente tratate prin mastectomie tip Halsted și prin quadrantectomie, disecție axilară și radioterapie (QU.A.RT.), în funcție de absența (N-) sau prezența (N+) metastazelor în ganglionii axilari (Milan Trial I). (După: *Veronesi U: Postoperative irradiation following breast-conserving surgical procedures în Bland KI, Copeland EM III (eds): The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases, Philadelphia, WB Saunders, 1991, chap 38, p. 806, cu permisiunea.*)

locală, de analiza patologică și de administrarea medicației antiestrogenice adjuvante de tipul tamoxifenului. Regimurile terapeutice extinse vor recurge la utilizarea indicatorilor prognostici genetici, biochimici și patologici pentru verificarea și predicția recurenței, după utilizarea parametrilor terapeutici conservatori.

Rolul limfadenectomiei axilare în tratamentul cancerului mamar precoce a fost pus în discuție în ultimii ani, cu toate că aceasta rămâne o componentă constitutivă a conduitei chirurgicale în cancerul de sân. În trialul realizat de o singură instituție, s-a arătat că harta limfatică și limfadenectomia ganglionului santinelă asigură stadializarea cu acuratețe a cancerului mamar, în absența morbidității asociată limfadenectomiei axilare. Este în desfășurare un trial multiinstituțional care să evalueze această tehnică.

Limite. Kurtz și colaboratorii și Recht și colaboratorii au identificat pacientele cu risc de insucces după tehnicile conservatoare mamare. Există motive serioase de a aștepta reducerea recurenței după chirurgia conservatoare, cu aproximativ 3% la pacientele care nu prezintă *componente intraductale extensive* (EIC) și care sunt mai în vârstă de 35 de ani (fig 14-50). Caracteristicile morfologice și histochimice de certitudine permit selecționarea pacientelor la care poate fi realizată conservarea mamară, cu siguranță crescută: (1) leziuni detectate mamografic; (2) cancer invaziv primar de dimensiuni reduse și (3) ADN flowcitometria evidențiază componentă redusă de fază S.

Indiferent de importanța conservării sânului în asigurarea rezultatului cosmetic și de posibilitatea realizării ratelor de supraviețuire și de control echivalente cu cele ale procedurilor radicale, anumite femei vor dori mastectomie totală, dintr-o varietate de motive economice și psihosociale. Pacientele mai puțin interesate de importanța cosmetică și funcțională a sânului pot considera mastectomia totală drept cea mai promptă și de dorit opțiune terapeutică, în special în comparație cu morbiditatea economică și inconvenientele radioterapiei. Pacientele cu EIC în și în jurul leziunii primare vor fi tratate prin mastectomie totală, datorită ratei foarte înalte de insucces local în sânul restant iradiat. Rata mare de recurență locală pentru EIC a fost înregistată în ciuda lumpectomiei extensive și a evidențierii marginilor negative patologic la controlul secțiunilor congelate din specimenul colorat.

Pentru leziunile mari, care ocupă porțiunea centrală subareolară a sânului, obținerea marginilor adecvate pentru a asigura controlul local necesită sacrificarea unui volum mare din țesutul mamar, care poate determina o deformare insatisfăcătoare cosmetic. Aceste paciente sunt cel mai bine tratate prin mastectomie și reconstrucție cu țesuturi autologe. Pacientele cu două sau mai multe leziuni primare în același sân au o probabilitate mai mare de recurență locală după excizie locală și iradiere. Pacientele cu tumori primare multiple sincrone au o probabilitate mai mare de EIC. Pacientele foarte tinere (sub vârsta de 35 de ani) au, de asemenea, o incidență mai mare a recurenței în prezența EIC, după excizie locală și radioterapie (vezi fig 14-50).

Boala locală avansată (stadiu IIIA, IIIB, și carcinomul inflamator). *Carcinomul mamar inflamator* (vezi fig 14-30) este o variantă clinicopatologică cu prognostic prost, cu rată de supraviețuire la 5 ani de 3-5%. Tratamentul chimioterapic combinat (de ex. CAF-ciclofosfamidă, doxorubicină și 5-fluorouracil) determină regresia importantă a leziunii mamare, la aproximativ 60-70% dintre aceste paciente. Leziunea primară și modificările mamare asociate, de tipul infiltrării limfatice subdermale, ca și metastazele axilare pot dispărea. Datorită răspunsului indus în urma a 2-6 cicluri terapeutice cu CAF, se realizează o mastectomie extinsă simplă (inclusiv nivelul ganglionar I) pentru a îndepărta leziunea malignă reziduală de la nivelul peretelui toracic. După aceea, limfaticele periferice, lambourile cutanate și ganglionii axilari centrali apicali (nivelurile II și III) sunt tratate prin radioterapie lărgită. În cancerul mamar inflamator, această abordare multimodală poate determina rate de supraviețuire la 5 ani de aproximativ 30%.

Polichimioterapia este valoroasă în tratamentul stadiului III de boală. La pacientele cu metastaze axilare voluminoase și semne de gravitate (edem, ulcerație, coajă de portocală sau fixare la tegument sau mușchiul pectoral mare), se poate ca mastectomia simplă extinsă să nu fie tehnic realizabilă. Chimioterapia preoperatorie permite reducerea dimensiunii leziunii primare și a metastazelor axilare. Infiltrația tumorală și fixarea la tegument, cu ulcerație, pot, de asemenea, regresa.

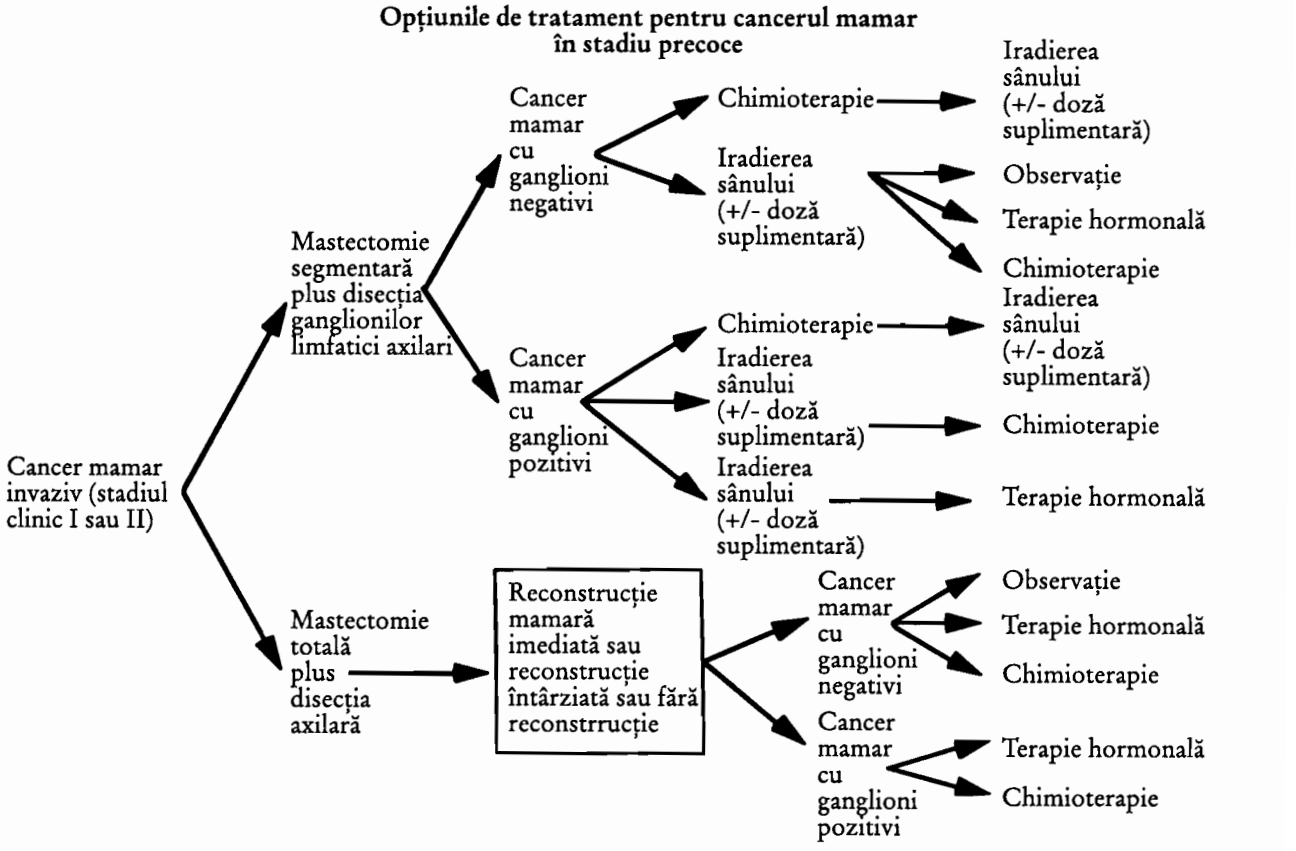


Fig. 14-49. Algoritmul prezintă opțiunile de tratament pentru cancerul mamar în stadiu precoce. Deciziile pentru primul nivel de tratament implică opțiuni de tratament locoregional. Alegerea se face între chirurgia conservatoare a sânului plus iradiere și mastectomia radicală modificată, cu posibilitate de chirurgie reconstructivă mamară. Un al doilea nivel de decizie este postoperator, privind utilizarea chimioterapiei adjuvante sau a terapiei hormonale. (După: *Balch CM, Singletary SE, Bland KI: clinical decision–making in early breast cancer. Ann Surg 217:207-225, 1993.*)

Ulterior, poate fi realizabilă o mastectomie simplă extinsă. Iradierea lărgită a peretelui toracic afectat și a limfaticelor periferice este importantă pentru asigurarea controlului locoregional. Această terapie multimodală poate reduce recurența la nivelul peretelui toracic la 4-10%; ratele de supraviețuire la 5 ani și la 10 ani sunt de 45% și respectiv 28%.

Reconstrucția mamară

A crescut utilizarea imediată a reconstrucției peretelui toracic în același timp cu mastectomia pentru carcinom invaziv. În majoritatea cazurilor, când este planificată radioterapie sau chimioterapie, reconstrucția mamară poate fi întârziată până la realizarea acestor tratamente. Din ce în ce mai des, iradierea peretelui toracic este utilizată la pacientele cu implanturi, deși planificarea și realizarea radioterapiei sunt mai puțin precise. În mod optim, reconstrucția ar trebui amânată după realizarea radioterapiei, deoarece cicatrizarea capsulară în jurul protezei mamare poate fi stimulată prin iradiere și diverse tipuri de chimioterapice, în mod particular de doxorubicină. În 1992, Food and Drug Administration a permis implantarea protezelor cu soluții coloidale doar în scop reconstructiv, la pacientele cu boală neoplazică. Utilizarea crescută a transferului de țesuturi autologe pentru reconstrucție nu pare dăunătoare pentru radioterapie.

Reconstrucția mamară imediată poate fi luată în considerație, de asemenea, pentru pacientele la care s-a practicat mastectomie totală pentru carcinom ductal in situ sau

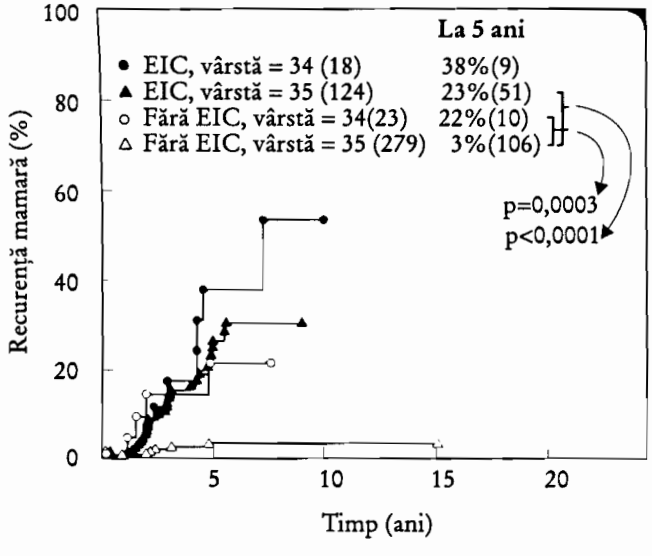


Fig. 14-50. Recurența în cancerul de sân, în funcție de vârsta în momentul diagnosticului și de prezența unei componente intraductale extensive (EIC). (După: *Retch A. Connoly JC, et al: the effect of young age on tumor recurrence in the treated breast after conservative surgery and radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 14:3, 1988, cu permisiunea.*)

carcinom lobular in situ, la fel ca și pentru cele la care, datorită riscului crescut, se realizează mastectomie profilactică. În aceste situații clinice, este preferabilă utilizarea țesuturilor autologe pentru reconstrucție.

Mastectomia este ideal realizată printr-o incizie transversală sau oblică (vezi fig. 14-34). Dacă se utilizează incizia oblică, pot fi purtate rochiile fără umeri, fără ca porțiunea medială a cicatricei să fie vizibilă. În orice caz, cicatricea oblică nu trebuie să se extindă lateral până în vîrful axilei, întrucât cicatrizarea poate limita mobilitatea brațului și a umărului.

Majoritatea criticelor aduse reconstrucției mamare se datorează potențialului de întârziere în diagnosticul bolii recurente la nivelul peretelui toracic. În cancerul de sân stadiul I, este neobișnuită recurența la nivelul peretelui toracic, ca prim semn de insucces. Când terapia locală corespunzătoare pentru cancerul mamar este complet realizată, ratele de recurență la nivelul peretelui toracic, pentru boala în stadiul I și II precoce, sunt de 0-2%. Când proteza mamară este plasată în poziție subpectorală, recurența superficială tegumentară și a țesutului conjunctiv subdermal este, de obicei, palpabilă și nu este mascată, clinic sau radiologic, de implantul prostetic.

Terapia adjuvantă

Nici o tumoră solidă nu a fost mai larg studiată, pentru determinarea efectelor terapiei sistemice, decât carcinomul de sân. Trialurile clinice au arătat că *terapia citotoxică adjuvantă* și, posibil, *terapia hormonală,* când sunt utilizate la paciente cu metastaze axilare, dar fără metastaze la distanță, prelungesc intervalul liber de boală și pot crește ratele de supraviețuire. Pentru pacientele cu metastazele la distanță (stadiul IV), terapia cu mai multe medicamente, care sunt mai puțin eficiente în tratament unic, determină rate de răspuns de peste 50% când sunt utilizate în combinații (polichimioterapie). Cele mai utilizate și mai studiate combinații polichimioterapice sunt (1) ciclofosfamidă, metotrexat și 5-fluorouracil (CMF) și (2) ciclofosfamidă, doxorubicină și 5-fluorouracil (CAF). Uneori, la aceste regimuri se adaugă prednison și vincristină. Cu toate acestea, utilizarea liberală a vincristinei nu este justificată, datorită neurotoxicității ei ridicate.

Ratele de răspuns la combinațiile citotoxice variază între 20-70%. Răspunsurile complete (paciente la care au dispărut toate semnele de boală) sunt rare, cu rate sub 20%. Răspunsurile complete la terapia combinată citotoxică sunt rare, deoarece populația heterogenă de celule canceroase mamare adeseori nu răspunde, datorită celulelor aflate în faza de repaus (G_0) a ciclului celular. La reintrarea în ciclul celular, creșterea celulelor neoplazice și mitozele sunt evidente. Populațiile celulare heterogene au rate variabile de răspuns la medicamentele administrate. Această heterogenitate a populațiilor celulare poate explica de ce combinațiile medicamentoase multiple, cu diferite locuri de acțiune citotoxică celulară, au o rată de răspuns general mai bună decât cea asociată cu terapia medicamentoasă unică.

Toxicitatea constatată la medicamentele citotoxice pentru cancerul mamar este similară cu cea înregistrată la chimioterapia altor malignități și include greață, vomă, mielosupresie, alopecie, trombocitopenie și intoleranță fizică. Aceste manifestări toxice pot fi reversibile, la întreruperea agenților citotoxici. Doxorubicina declanșează cardiomiopatie severă și predictibilă, cu efecte adverse cumulative limitate de doză. Se administrează pacientei doar 550 mg/m^2, deoarece o dată apărută, cardiomiopatia este ireversibilă.

Receptori hormonali. În citosolul celulelor mamare canceroase există proteine specifice, care leagă și transferă structurile steroide în nucleul celular pentru a-și exercita efectele hormonale specifice. Proteinele receptoare cel mai atent studiate și disponibile sunt proteinele receptoare pentru estrogeni (ER) și proteinele receptoare pentru progesteron (PR). Pentru a obține o evaluare hormonală cantitativă a ambilor receptori hormonali, este esențială obținerea a 1 g de țesut tumoral proaspăt; receptorii sunt labili termic și ischemic. Trebuie evitată utilizarea electrocauterului în apropierea tumorii proaspete, în timpul exciziei, întrucât activitatea ER și PR va fi anulată. Pentru obținerea țesuturilor necesare unei analize valide, se utilizează bisturiul rece.

Pentru evaluarea ER și PR, specimenele trebuie rapid congelate (-70°C), întrucât alterarea activității lor este evidentă la 20-30 min. după extirparea neoplasmului. Prin omogenizarea și centrifugarea specimenului preparat, care este incubat cu 17-ß estradiol marcat cu H^3-tritium, se obține citosolul tisular. Hormonul marcat, nelegat, este îndepărtat din amestecul incubat și se măsoară sedimentul estrogenic legat, prin titrare multipunctică cu trusă de analiză Scatchard. Capacitatea de legare este exprimată în femtomoli (fmoli) de țesut legat de estradiol -H^3/mg de proteină citosolică.

Valori de 10 fmol/mg sau mai mari indică *receptori pozitivi*; valori sub 3-4 fmol/mg indică *receptori negativi.* Valorile intermediare sunt considerate *borderline*. În toate cazurile, valorile analizelor de laborator trebuie revăzute pentru a avea certitudinea interpretării corecte.

Gradul de pozitivitate este proporțional cu diferențierea și subtipul histologic al leziunii. 90% sau mai mult dintre carcinoamele ductale și lobulare bine diferențiate au ER pozitivi. Studii ulterioare asupra activității ER, la aceeași pacientă, nu evidențiază, de obicei, diferențe semnificative între leziunile primare și metastatice. Se pare, de asemenea, că nu există evoluție sau schimbare în activitatea situsurilor metastatice față de leziunea primară.

Răspunsul clinic la diverse forme de manipulare endocrină este evident la pacientele cu activitate ER. Mai puțin de 10% dintre pacientele ER negative răspund; mai mult de 60% dintre pacientele ER pozitive răspund la estrogeni exogeni sau la tratamentul endocrin ablativ.

În trecut, ovarectomia, adrenalectomia și/sau hipofizectomia erau *procedurile endocrine ablative* primare, utilizate în tratamentul focarelor metastatice. *Ovarectomia* a fost inițial utilizată la pacientele în premenopauză, care prezentau metastaze tegumentare sau osoase, cu un interval liber de boală prelungit, care depășea 18 luni, între tratamentul bolii primare și descoperirea metastazelor. Răspunsul metastazelor viscerale (de ex. pulmonare, hepatice) a fost rareori observat, indiferent de forma de manipulare hormonală. S-au administrat doze farmacologice de estrogeni la femeile în postmenopauză, care au avut un interval liber de boală de 18 luni și metastaze, în primul rând, osoase sau tegumentare. Ratele de răspuns, pentru fiecare dintre aceste subgrupe, au fost de aproximativ 30%. *Adrenalectomia și hipofizectomia* au fost eficiente la pacientele care au răspuns anterior fie la ovarectomie, fie la terapia cu estrogeni exogeni. În populația tratată, ratele de răspuns la aceste tehnici ablative adiționale au fost, de asemenea, de 30%.

Activitatea receptorilor este parametrul cel mai frecvent folosit pentru determinarea aplicabilității și selecția tehnicilor hormonale aditive sau endocrine ablative. Există corelații între

caracteristicile diferențierii hormonale și reactivitatea ER. Într-o trecere în revistă, numai 8% dintre pacientele cu tumori ER pozitive au fost înregistrate cu recăderi. 91% dintre pacientele cu tumori ER pozitive au fost libere de boală la 24 de luni, comparativ cu doar 62% dintre pacientele ER negative.

În diferențierea ratelor de recurență, în funcție de activitatea ER, intervin probabil și alte variante prognostice. S-a observat că pacientele mai tinere au tendința de a prezenta ganglioni pozitivi și o necesitate mai mare de chimioterapie adjuvantă și au mai frecvent tumori ER negative.

Activitatea PR în citosol este, de asemenea, un parametru al responsivității hormonale a tumorii primare sau a focarelor metastatice de boală. Acest receptor este măsurat concomitent cu ER, la nivelul tumorii primare. Pacientele în premenopauză au o incidență mai mică a activității ER pozitive (30%) decât pacientele în postmenopauză (60%). Aceste date sugerează că pacientele în premenopauză au o responsivitate mai redusă la manipularea hormonală. Cu toate acestea, ratele de răspuns sunt similare pentru pacientele în premenopauză și postmenopauză și activitatea PR poate fi mai elocventă pentru oportunitatea manipulării hormonale la pacientele în premenopauză. De obicei, pacientele în premenopauză au tumori puternic PR pozitive, deși sunt ER negative. Acest profil poate arăta o corelație clinică puternică a răspunsului tumoral la terapia de manipulare hormonală.

Pacientele în premenopauză cu ER nedetectabil prezintă o creștere a PR, comparativ cu grupele în postmenopauză. Întrucât estrogenii endogeni, în concentrații mari la pacientele în premenopauză pot masca ER în biopsiile tumorale, pare avantajoasă determinarea PR pentru identificarea unui procent suplimentar de 15% femei cu cancer mamar metastatic, care pot beneficia de terapia endocrină (tabelul 14-12). McGuire a observat o corelație între nivelul ER (fmol/mg proteină citosolică) în neoplasmele mamare și rata de răspuns la terapia endocrină. El a observat că sinteza PR este strict dependentă de estrogeni și este produsul final al căilor stimulate de estradiol în țesuturile mamare canceroase. S-a înregistrat un răspuns obiectiv de 80%, la pacientele cu ER de 100 fmol/mg proteină citosolică sau mai mult. La femeile cu valori mai mici, s-a înregistrat o rată de răspuns de 46%. Această rată de răspuns obiectiv la terapia endocrină în funcție de conținutul de ER a fost confirmată și de alții. De asemenea, studiile au arătat o tendință către valori cantitative mai mari ale ER și PR în tumori care sunt histologic bine diferențiate. Aceste corelații au fost confirmate de valori medii crescute ale ER și PR în țesuturile care conțin neoplasme de grad mic (gradul I), în care ambii receptori sunt pozitivi.

Terapia antiestrogenică

Tamoxifenul, medicamentul care inhibă fertilitatea, a fost primul înregistrat cu activitate antiestrogenică și care determină regresia cancerului mamar. Aproximativ o treime dintre pacientele tratate inițial cu acest medicament au înregistrat regresia obiectivă a bolii metastatice. Activitatea antitumorală a fost strâns corelată cu activitatea ER și/sau PR. Antiestrogenii blochează interacțiunea estrogenilor cu țesutul țintă, după legarea citosolică de ER. Responsivitatea redusă la o doză poate fi contracarată prin creșterea dozei.

Cel mai remarcabil avantaj al tamoxifenului, în comparație cu chimioterapia, este absența toxicității și a efectelor adverse severe. Se poate înregistra un „puseu" de durere osoasă, prin hipercalcemia indusă la inițierea tratamentului; acest efect este, de obicei, de scurtă durată. În plus, pot apărea greață, vomă și retenție de fluide. Un risc important, pe termen lung, al utilizării tamoxifenului este dezvoltarea cancerului endometrial. Manifestările trombotice apar rareori, la 1-3% dintre pacientele tratate.

O trecere în revistă a trialurilor de terapie sistemică adjuvantă pentru cancer mamar precoce, realizată de Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, a arătat că terapia adjuvantă cu tamoxifen determină reduceri extrem de semnificative ale ratelor anuale de recurență și deces (reducerea cu 25% a riscului anual de recurență și reducerea cu 17% a mortalității anuale). De asemena, această analiză a

Tabelul 14-12

Opțiunile terapeutice sugerate și frecvența receptorilor steroizi pentru pacientele cu cancer mamar în premenopauză și în postmenopauză

Status receptor	*Premenopauză*		*Postmenopauză*	
	Nr. (%)	*Terapie sugerată*	*Nr. (%)*	*Terapie sugerată*
ER+/PR+	222 (45)	O,A,H,T, T+CT, Horm	520 (63)	T,A,H,CT Horm
ER+/PR-	58 (12)	O,A,H, T→T+CT, Horm	128 (15)	T,A,H, T+CT Horm
ER-/PR-	136 (28)	CT	137 (17)	CT
ER-/PR-	72 (15)	O,A,H,T, ?T+CT, ? Horm	41 (5)	CT, T+CT Horm

O = ovarecomie; T = tamoxifen; A = adrenalectomie; H = hipofizectomie;ER = receptor estrogenic; PR = receptor progesteronic; Horm = hormonală (estrogeni, progesteron, androgeni); CT = chimioterapie citotoxică; + = ≥ 10 fmol/mg proteină citosolică; - = <10 fmol/mg proteină citosolică.

SURSA: Adaptat după Bland KI, et al: Menopausal status as a factor in the distribution of estrogen and progestin receptors in breast cancer. *Surg Forum* 32:410,1981, cu permisiunea.

înregistrat o reducere cu 39% a riscului de a dezvolta cancer mamar controlateral. De obicei, terapia cu tamoxifen este întreruptă după 5 ani.

Adrenalectomia

Indicația inițială de adrenalectomie a fost stabilită la femeile în postmenopauză, după ablația tuturor celorlalte surse de estrogeni, în special la pacientele care au răspuns inițial la estrogenii exogeni. După menopauză, glandele suprarenale reprezintă locul major de producere a estrogenilor endogeni. Aminoglutetimida blochează enzimatic conversia colesterolului în 5-γ pregnenolon și inhibă conversia androstendionului în estrogen, în țesuturile periferice. După tratamentul cu acest agent, supresia suprarenală este evidentă, cu reducerea secreției de cortisol și creșterea, prin feedback, a ACTH, care poate depăși inhibiția aminoglutetimidei. După aceea, tratamentul cu glucocorticoizi este necesar pentru supresia secreției de ACTH de către corticosuprarenală. Acest tratament constituie o „adrenalectomie medicamentoasă" și a fost comparat prospectiv cu adrenalectomia și hipofizectomia chirurgicală. Terapia medicamentoasă este echivalentă cu ablația chirurgicală și reprezintă o alternativă. Nu au fost observate nici insuficiență suprarenaliană permanentă, nici crize acute. Efectele adverse sunt reprezentate de ataxie, vertij și letargie; aceste efecte au fost dependente de doze și tranzitorii.

Aplicații

Fisher și colaboratorii și Bonadonna și colaboratorii au sugerat că supraviețuirea generală și supraviețuirea liberă de boală pot fi îmbunătățite, dacă terapia adițională este începută înainte de apariția bolii la distanță detectabile clinic. Scopul terapiei este eradicarea micrometastazelor deja constituite, dar încă neidentificate. Recomandările originale au fost pentru chimioterapia adjuvantă utilizând combinații multiple, la femeile în premenopauză, cu trei sau mai mulți ganglioni limfatici axilari pozitivi. Datele sugerează că această abordare poate fi aplicată și pentru femeile cu 1-3 ganglioni pozitivi, indiferent de statusul menopauzal. Adăugarea unui agent antiestrogenic, de tipul tamoxifenului, la schema chimioterapică pentru pacientele cu ER pozitiv, pare să asigure o protecție chiar mai bună împotriva dezvoltării bolii la distanță.

În cele mai multe trialuri clinice, s-a realizat o îmbunătățire a supraviețuirii, cu cel puțin 15-20% peste anticipările pentru pacientele netratate, în stadiul II sau III de boală.

O trecere în revistă a trialurilor de tratament sistemic adjuvant pentru cancerul mamar precoce, realizată de Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, a arătat că chimioterapia combinată a produs o reducere de 28% a ratei anuale de recurență și o reducere de 6% a mortalității. Aceste reduceri ale riscului de recurență și mortalitate au fost observate atât la pacientele cu ganglioni pozitivi, cât și la cele cu ganglioni negativi. Reducerile riscurilor, realizate de chimioterapie, au fost extrem de semnificative la pacientele de toate vârstele, dar la pacientele mai tinere s-a înregistrat o eficiență semnificativ mai mare (reducerea anuală cu 36% a riscului de recurență și reducerea cu 24% a mortalității anuale la femeile mai tinere de 50 de ani, comparativ cu 24% și respectiv cu 13% pentru femeile mai în vârstă de 50 de ani). Deși nu s-a dovedit, prin comparații randomizate, atât directe, cât și indirecte, că polichimioterapia pe termen lung (12 luni) este mai eficientă decât tratamentul pe termen scurt (6 luni), s-a constatat că polichimioterapia este semnificativ mai eficace decât chimioterapia cu un singur agent. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative între diferitele regimuri polichimioterapice sau între diferitele doze de tamoxifen. În orice caz, s-a demonstrat că tratamentul de lungă durată cu tamoxifen este mult mai eficient decât tratamentul cu o durată mai scurtă.

Cancerul mamar cu ganglioni negativi. Datele de la NIH Consensus Conference, din 1991, au arătat că (1) majoritatea pacientelor cu cancere cu ganglioni negativi sunt vindecate prin tratament conservator mamar sau mastectomie totală și disecție axilară; (2) evidențe convingătoare sugerează că rata de recurență locală și recurență la distanță este scăzută, atât prin chimioterapie citotoxică combinată adjuvantă, cât și prin tratament adjuvant cu tamoxifen. 10 trialuri randomizate confirmă că terapia sistemică adjuvantă reduce rata înregistrată de recurență, cu aproximativ o treime.

În prezent, trialurile randomizate prospective sunt prea precoce și, adesea, în număr insuficient pentru a evalua cu precizie acceptabilă corelația dintre statusul menopauzal sau reactivitatea steroidiană și efectele terapiei adjuvante la aceste paciente cu ganglioni negativi. Puține paciente cu tumori ER negative au fost incluse în studiile cu tamoxifen. Cu toate acestea, în aproape toate trialurile s-a înregistrat o mortalitate redusă, deși aceasta nu a atins, în majoritatea trialurilor, o importanță statistică. Rata de deces la pacientele cu ganglioni negativi este redusă; astfel încât, o reducere importantă clinic a mortalității va necesita prelungirea monitorizării și un număr mare de paciente pentru a dobândi semnificație statistică.

Beneficiile majore ale chimioterapiei sunt înregistrate când antimetaboliții (5-fluorouracil și metotrexat) sunt administrați intravenos, mai degrabă decât în administrarea orală. Trialurile cu tamoxifen sugerează că utilizarea acestui medicament mai mult de 2 ani (de obicei 5 ani) determină o reducere mai mare a riscului de recurență.

La toate pacientele cu ganglioni negativi, incluse în studii prospective, tamoxifenul reduce incidența clinică a cancerului mamar primar controlateral. Beneficiile generale ale tamoxifenului, la pacientele în postmenopauză, depășesc, în mod clar, efectele adverse toxice provocate. Pentru pacientele în premenopauză, administrarea de tamoxifen poate declanșa anormalități endocrine, care nu au fost definite de analizele pe termen lung (de ex. carcinom endometrial, efecte asupra fătului în dezvoltare). Nu există date asupra efectelor determinate de combinarea agenților citotoxici cu tamoxifen, pentru tratamentul pacientelor cu cancer mamar și ganglioni negativi.

NIH Consensus Conference a recomandat ca pacientele care nu sunt candidate pentru trialurile prospective, sau care nu doresc să participe la aceste trialuri, să fie avertizate asupra beneficiilor și riscurilor terapiei sistemice adjuvante. Terapia adjuvantă constă, la aceste paciente, fie în chimioterapie combinată, fie în tratament cu tamoxifen (20 mg/zi pentru cel puțin 2 ani). Studiile prospective largi nu au comparat direct tamoxifenul și chimioterapia (cu sau fără tamoxifen), pentru subgrupul cu ganglioni negativi.

Factori prognostici. Majoritatea pacientelor cu ganglioni negativi ar trebui să fie vindecate după terapia locoregională. Factorii considerați importanți pentru riscul de recurență sunt reprezentați de mărimea tumorii, statusul ER și PR, gradul tumoral, tipul histologic, rata proliferativă (indicii marcați cu timidină, fracția în faza S) și alți parametri de risc, incomplet definiți (proteaza, catepsina, HER-2/neu, receptorii EGF, proteinele de răspuns la stres). În ciuda

proliferării factorilor de risc definibili și a markerilor biologici, dimensiunea tumorii și statusul ganglionilor axilari rămân cele mai importante dintre aceste variabile de risc (tabelul 14-13).

Încorporarea acestor parametri prognostici în ecuații care evaluează matematic proporția de risc câștigă atenție și pot avea valoare investigațională, teoretică și clinică. Cu excepția trialurilor clinice, nu este motivată tratarea pacientelor cu tumori de 1 cm sau mai puțin în diametru, deoarece riscul de recurență la 10 ani este mai mic de 10%. O dată cu creșterea diametrului tumoral, cu sau fără ganglioni pozitivi, trebuie considerate alte variabile prognostice în decizia utilizării terapiei adjuvante.

Trialuri de terapie sistemică pentru cancerul mamar precoce. Chirurgia cancerului mamar precoce permite îndepărtarea în întregime a bolii aparente clinic (macroscopice). Postoperator, trebuie avute în vedere diverse forme de terapie sistemică adjuvantă, cum ar fi terapia antiestrogenică (tamoxifen) și acelea care implică un agent citotoxic sau o combinație între aceste două medicamente. Analiza datelor înregistrate de Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group confirmă reducerile semnificative ale ratelor anuale de recurență și deces la pacientele tratate cu tamoxifen, la pacientele cu ablație ovariană înainte de împlinirea vârstei de 50 de ani și la pacientele tratate cu chimioterapie și nici o îmbunătățire în supraviețuirea sau reducerea ratelor de recurență la pacientele tratate cu imunoterapie.

De asemenea, s-a arătat că tamoxifenul reduce riscul de dezvoltare a cancerului de sân controlateral cu 39%. Beneficiile deosebite în reducerea *recurenței* prin polichimioterapie și tamoxifen s-au înregistrat îndeosebi în timpul primilor 4 ani postoperator; reducerea *mortalității* a fost semnificativă, atât în timpul primilor 4 ani, cât și după aceea, în cazul acestor tratamente relativ scurte. Informațiile oferite de Cancer Trial Collaborative Group au fost puține în ultimii 10 ani, cu excepția celor despre ablația ovariană, care determină reduceri semnificative ale mortalității în timpul primilor 9 ani postoperator și după aceea. Acești autori au constatat că polichimioterapia pe termen lung (12 luni) nu a fost mai eficientă decât regimurile mai scurte (6 luni). Polichimioterapia asigură reducerea recurențelor și supraviețuirea generală superioare chimioterapiei cu un singur agent. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative între diversele forme de polichimioterapie sau între diversele doze de tamoxifen, dar tratamentul pe termen lung cu tamoxifen (de ex. 2 ani sau chiar 5 ani) a fost semnificativ mai eficient decât cel pe termen scurt.

Tamoxifenul a fost eficient la pacientele mai în vârstă (peste 70 de ani); chimioterapia nu a fost evaluată corespunzător

Tabelul 14-13

Factori prognostici pentru cancerul mamar, care influențează recurența și supraviețuirea generală

Factori prognostici	*Status*	*Efect asupra recurenței (R) sau supraviețuirii (S)*
Dimensiunea tumorii	≤ 1 cm	R= <10%, 10 ani
	1,1-2 cm	R= 10-30%, 10 ani
	> 5 cm	S=41%, 5 ani
Status ganglionar [a] (metastaze)	0	S=65%, 10 ani
	1-3	S= 38%, 10 ani
	>4	S= 13%, 10 ani
Receptori pentru estrogeni - progesteron	Status pozitiv versus negativ	R= 8-10%
Tip histologic	Schiros	R= mare
	Tubular, coloid	R= redusă
	Papilar	R= redusă
Rata proliferativă (ADN flowcitometrie)	Ploidie:	Nedeterminată
	Faza S redusă	Favorabilă
	Aneuploidie	Nefavorabilă
Factori de creștere și anormalități cromozomiale/oncogene		
A. defect cromozomial	Ștergere /alterare 1, 3, 6, 7, 9	Nefavorabile
	Micșorarea alelei pe cromozomul 11	Extrem de nefavorabilă
B. protooncogene (când sunt exprimate)	c-myc	Necunoscute
	c-erb-B (EGF)	Nefavorabil
	c-erb-B 2(neu/HER 2)	Nefavorabil
	c-H-ras	Foarte nefavorabil
C. factori de creștere prezenți	EGF	Nefavorabil
	TGF-α	Nefavorabil
	TGF-ß	Foarte favorabil
	IGF-I	Nefavorabil
	PDGF	Nefavorabil
	FGF	Necunoscut

[a] National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project data.

EGF = factor de creștere epidermal; TGF = factor de transformare a creșterii; IGF = factor de creștere insulin-like; PDGF = factor de creștere derivat din trombocit; FGF = factor de creștere fibroblastică.

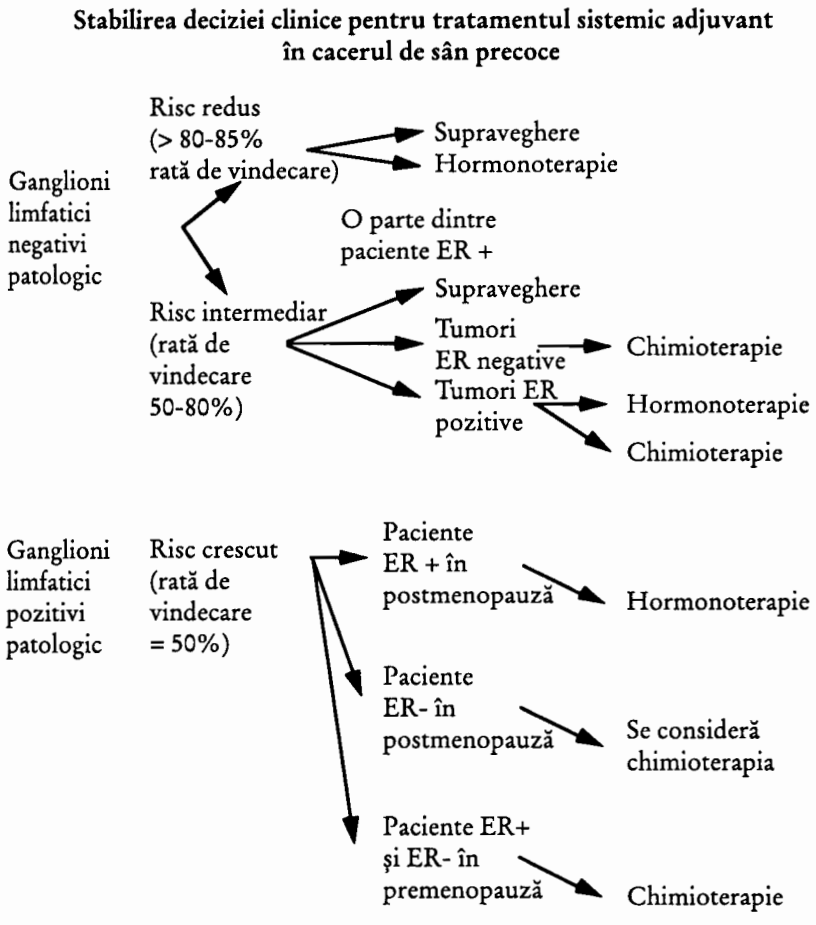


Fig. 14-51. Algoritmul prezintă opțiunile de tratament pentru terapia sistemică adjuvantă. Clinicianul trebuie să estimeze probabilitatea vindecării doar prin tratament chirurgical și apoi să considere terapia sistemică adjuvantă ca o recomandare, când beneficiile potențiale depășesc toxicitatea și riscurile.

în acest grup geriatric. La pacientele din grupa de vârstă 50-69 de ani, comparațiile directe au confirmat superioritatea chimioterapiei *plus* tamoxifen față de chimioterapia singură sau tamoxifenul singur, atât pentru recurență, cât și pentru supraviețuire. La femeile mai tinere (sub 50 de ani), chimioterapia și ablația ovariană au efecte comparabile. Se sugerează că ablația ovariană și chimioterapia combinate pot fi superioare fiecăreia în parte.

S-a înregistrat o reducere proporțională a riscului, cu 30-40%, prin terapie combinată chemoendocrină, la pacientele de vârstă mijlocie. Reducerea riscului a fost evidențiată pentru pacientele cu ganglioni pozitivi și pentru cele cu ganglioni negativi. Îmbunătățirea supraviețuirii absolute la 10 ani a fost de 2 ori mai mare pentru pacientele cu ganglioni pozitivi decât pentru pacientele cu ganglioni negativi (vezi tabelul 14-13). Un algoritm de opțiuni de tratament pentru terapia sistemică adjuvantă este prezentat în figura 14-51.

Boala metastatică. Polichimioterapia a fost concepută pentru tratamentul metastazelor osoase, hepatice, în țesuturi moi, pulmonare și, ocazional, cerebrale. Combinațiile de agenți citotoxici cel mai frecvent utilizate cuprind 5-fluorouracil, ciclofosfamidă, metotrexat, vincristină și doxorubucină. Trialurile randomizate care compară agenții citotoxici au arătat o creștere a ratelor de răspuns de la aproximativ 25%, pentru un singur agent, la 50-60% pentru terapia combinată. În plus, supraviețuirea medie pentru terapia combinată, la acele paciente care nu răspund, este mai mare decât cea obținută prin terapia cu un singur agent. În vreme ce relațiile dintre responsivitatea la chimioterapie și statusul ER-PR sunt controversate, studiile mult mai recente confirmă că datele privind receptorii hormonali, folosite corespunzător, anticipează ratele de răspuns. Heterogenitatea populației celulare din leziunile canceroase mamare primare și metastatice determină, probabil, citochinetica răspunsului terapeutic și moartea celulară, în funcție de ciclul celular. În momentul actual, nu sunt disponibili parametri reproductibili pentru evaluarea heterogenității populației celulare. Majoritatea trialurilor a constatat, la pacientele care au răspuns anterior la terapia hormonală și care au tumori ER pozitive, o prelungire semnificativă a răspunsurilor induse de chimioterapie.

Vârsta, statusul menstrual, antecedentele familiale, numărul ganglionilor pozitivi, dimensiunea tumorii și tipul de intervenție chirurgicală sunt predictorii slabi ai răspunsului la chimioterapie. Un interval liber de boală prelungit nu indică, de obicei, un beneficiu al răspunsului. Durata medie a răspunsului la chimioterapia combinată variază între 12-18 luni. În caz de eșec, utilizarea unei combinații adiționale de medicamente poate iniția o remisie (parțială sau completă). Pacientele în stadiul IV, care, în cele din urmă, realizează o remisie completă, au o supraviețuire medie de 32 de luni.

Pacientele ce prezintă recăderi după terapia combinată sunt candidate la tratament hormonal, în special dacă tumorile lor au receptori hormonali pozitivi și nu au fost tratate anterior prin tratament hormonal. Pacientele cu o boală rapid progresivă și un interval liber de boală scurt trebuie tratate inițial cu o combinație de agenți citotoxici, înaintea terapiei de manipulare hormonală. Întrucât s-a dovedit că tamoxifenul are un avantaj terapeutic când este combinat cu chimioterapia la grupa de vârstă 50-69 de ani, el poate, de asemenea, prelungi supraviețuirea, în boala avansată.

La agenții citotoxici utilizați există o corelație între *doză* și *răspunsul* la chimioterapie, dar există și toxicitatea limitată de doză. Pentru majoritatea agenților chimioterapici, acest factor de toxicitate este reprezentat de mielosupresie. Pentru a depăși această limitare, trialurile recente au permis regimuri chimioterapice cu doze mari, prin utilizarea transplantului de celule medulare normale autologe.

În cazul bolii locale avansate (stadiul III), doza citotoxică poate fi crescută de 10 ori, în funcție de toxicitatea determinată. Anteman și Gale au reevaluat 27 de trialuri de terapie cu doze mari, în care 172 de paciente au primit o terapie unică sau multimedicamentoasă, radioterapie sau ambele. Cele mai multe au fost tratate extensiv, cu multipli agenți, înainte de a primi terapie intensivă în doze mari după transplantul de măduvă. Agenții alchilanți multipli determină cea mai bună rată de răspuns (76%). Cu toate că ratele de răpuns sunt mari, durata răspunsului poate fi scurtă și este adesea mai mică de 6 luni.

Într-un trial cu doze mari de ciclofosfamidă, cisplatin, carmostin și melfalan, cu suport medular ca terapie inițială, s-a obținut un *răspuns complet de* 55%, cu o rată de *răspuns general* de 73%. Durata medie de răspuns la pacientele care au înregistrat remisie completă a fost de 9 luni. Aceste studii sugerează că se poate obține o distrugere celulară largă prin terapie intensivă unică, utilizând transplantul autolog de măduvă. Cu toate acestea, această terapie pare inadecvată pentru a elimina populații celulare suficiente, încât să asigure răspunsuri remisive durabile. Utilizarea factorilor de creștere hematopoetică (GM-CSF-factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și macrofage) poate permite utilizarea regimurilor intensive, cu doze multiple, pentru a obține o distrugere celulară crescută, cu transplant autolog de măduvă. În viitor, succesul intervențiilor terapeutice pentru stadiul IV de boală depinde de abordarea novatoare, care să asigure distrugeri celulare mari, cu reducerea mielosupresiei și a toxicității sistemice.

Au fost evaluați noi agenți, care produc rate înalte de răspuns în tratamentul cancerului de sân metastatic. Aceștia sunt reprezentați de inhibitorii de fus de tipul paclitaxel, docetaxel și vinorelbine, inhibitori de topoizomeraze și antifolați recenți. Tratamentele hormonale recente includ utilizarea noilor inhibitori de aromataze, agoniști GnRH, antiprogestine și antiestrogeni recenți. În cele din urmă, s-au dezvoltat terapiile biologice îndreptate împotriva factorilor de creștere și a receptorilor pentru factorii de creștere, de tipul HER – 2/ neu și receptori pentru factorul epidermal de creștere (EGFR) și sunt în desfășurare trialuri utilizând aceste modalități.

Carcinomul de sân la bărbat

Mai puțin de 1% dintre toate cancerele mamare apar la bărbați. Incidența pare a fi cea mai mare la nord-americani și britanici, la care reprezintă 0,4-1,5% dintre toate cancerele masculine. Bărbații evrei și negri au o incidență mai mare. Ginecomastia precede aproximativ o cincime dintre aceste malignități. Cancerul de sân la bărbat a fost asociat cu sindrom Klinefelter (XXY), terapie estrogenică, niveluri ridicate de estrogeni endogeni legate de sindroamele testiculare feminizante, iradiere și traumatisme.

Această tumoră este rareori întâlnită la bărbații tineri; incidența maximă este la grupa de vârstă 60-69 de ani. Dependența hormonală a neoplasmului este tipică și, de obicei, tumora are receptori estrogenici pozitivi. Manifestările clinice ale bolii sunt similare cu cele de la femei, cu excepția faptului că diagnosticarea este întârziată, datorită recunoașterii puțin frecvente la pacientul bărbat.

Caracteristicile clinice sunt reprezentate de formațiunea mamară, retracția mamelonului, scurgeri, fixarea tegumentului, ulcerație și durere. Stadiu după stadiu, bărbații cu acest neoplasm par a avea aceeași rată de supraviețuire ca și femeile, dar prognosticul general este slab, datorită stadiului avansat de boală (stadiile III, IV) în momentul diagnosticării. Ratele de supraviețuire generală la pacienții cu ganglioni negativi corespund favorabil celor înregistrate la femei; supraviețuirea la bărbații cu ganglioni pozitivi este redusă, sugerând necesitatea terapiei adjuvante pentru acest grup.

Tratamentul preferat este mastectomia radicală modificată și utilizarea radioterapiei postoperatorii pentru tumorile ulcerative și/sau anaplazice de grad înalt, pentru a reduce recurența locală. Orhectomia și administrarea de steroizoi estrogenici poate induce remisiuni ale bolii metastatice. Manipularea hormonală, prin medicație sau ablație, determină adeseori răspunsuri obiective în tratamentul bolii metastatice. Agenții chimioterapici citotoxici sunt puțin utilizați în terapia cancerului la bărbați. Trialuri recente sugerează rate de răspuns similare cu cele ale pacientelor femei cu cancer mamar.

Cancerul mamar în timpul sarcinii și al lactației

Din timpul lui Billroth până la munca de pionierat realizată de Halsted, carcinomul mamar diagnosticat în timpul sarcinii a fost considerat incurabil. În 1956, White și White au raportat o incidență de aproximativ 2,8% a cazurilor apărute în timpul sarcinii. Reevaluările recente sugerează o incidență de 3 cancere/ 10.000 de sarcini sau o rată de 0,4-3,8% din cancerele mamare înregistrate. Vârsta medie a pacientelor însărcinate, cu cancer mamar concomitent, este de 34 de ani.

În trecut, asocierea cancerului cu sarcina a fost considerată nefavorabilă. Se considera că stimularea estrogenică și progesteronică intensă a celulelor canceroase mamare de către placentă și corpul galben crește riscul bolii la distanță, prin furnizarea unui mediu hormonal excelent, care susține creșterea celulară a neoplasmului. Datele mai recente arată că, stadiu după stadiu, carcinomul mamar în sarcină este asociat cu un prognostic similar celui înregistrat la femeile negravide. În orice caz, există proporțional mai multe paciente cu cancere mamare stadiul II și stadiul III, diagnosticate în timpul sarcinii, decât în populația generală. Nu s-a stabilit dacă diagnosticarea în acest stadiu tardiv este secundară stimulării hormonale din timpul sarcinii sau întârzierii datorită modificărilor fiziologice concomitente, normale în sarcină.

Diagnostic. La prima vizită obstetricală și cel puțin în fiecare trimestru de sarcină, trebuie realizată o examinare atentă a sânilor. Protocolul de diagnostic în sarcină și lactație este similar celui pentru paciente negravide, deși mamografia pare a fi mai puțin demnă de încredere, datorită modificărilor parenchimatoase întinse, asociate cu gestația. Expunerea fătului la radiații este neglijabilă prin tehnicile moderne, cu protecția adecvată a abdomenului. Indiferent de modificările mamografice, orice tumoră evidentă trebuie prompt evaluată la pacienta însărcinată sau care alăptează. Evaluarea poate începe prin aspirație cu ac fin pentru a diferenția chisturile de leziunile solide. Orice tumoră solidă distinctă necesită biopsie, care poate fi realizată, de obicei, sub anestezie locală.

Riscul de avort spontan în timpul mastectomiei este de aproximativ 1% și este corelat cu vârsta de gestație.

Tratament. Terapia este identică cu cea pentru pacientele negravide. Pacientele cu cancer avansat necesită chimioterapie și radioterapie corespunzătoare. Mastectomia radicală modificată este tratamentul optim pentru pacientele cu boala în stadiul I sau II. Când se optează pentru mastectomie segmentară, ea trebuie urmată de iradierea întregului sân, după naștere, dacă diagnosticul este stabilit tardiv în trimestrul al treilea. La pacientele cu ganglioni limfatici axilari pozitivi, chimioterapia trebuie întârziată până în trimestrul al doilea de sarcină, pentru a reduce toxicitatea fetală și avortul spontan.

Întreruperea sarcinii nu are nici un rol în tratamentul bolii în stadiul I sau II. Nu există nici o evidență că ovarectomia influențează evoluțuia cancerului mamar în timpul sarcinii și al lactației. Cu mastectomie, sarcina normală poate continua, cu un risc minim pentru mamă și făt. Studiile moderne nu au furnizat dovezi că avortul îmbunătățește ratele de control sau supraviețuire la pacientele cu această boală. O parte dintre pacientele cu boală precoce în stadiul I și II aleg conservarea sânului. Utilizarea mastectomiei segmentare ar trebui puternic descurajată, excepție făcând trimestrul al treilea, când radioterapia poate fi întârziată rezonabil (cu 4-6 săptămâni) până la naștere.

Nu au fost determinate riscurile asociate cu chimioterapia în timpul sarcinii. Schapira și Chudley au constat o incidență a teratogenității chimioterapicelor administrate rasei umane în primul trimestru de 12,7%, în vreme ce Sweet și Kinzie au înregistrat o incidență de 11,5%. Nu există dovezi de teratogenitate pentru administrarea agenților chimioterapici în trimestrul al doilea și al treilea. Există puține date cu privire la regimurile combinate, deoarece majoritatea studiilor au folosit tratamentul cu un singur agent. Nu se cunosc consecințele pe termen lung ale expunerii fetale la agenții chimioterapici.

În general, trebuie descurajată utilizarea agenților citotoxici în timpul primului trimestru; utilizarea în timpul trimestrelor al doilea și al treilea induce, probabil, foarte puține malformații fetale. Pentru pacientele la care se constată ganglioni limfatici pozitivi la mastectomie, chimioterapia poate fi amânată până în al doilea trimestru. În al treilea trimestru, după determinarea vârstei și al maturității fetale, se ia în considerație operația cezariană precoce pentru a reduce întârzierea în inițierea terapiei citotoxice, pentru stadiul II și III de boală.

Lactația trebuie stopată prompt în postpartum, chiar dacă biopsia identifică o leziune benignă, deoarece laptele din ductele galactofore secționate va drena prin regiunea biopsiată. Dacă nou-născutul este hrănit la sân, este de dorit stoparea rapidă a alăptării.

Pacienta care rămâne însăcinată în timpul radioterapiei sau chimioterapiei postoperatorii pentru controlul unei leziuni primare agresive (stadiul III, carcinom inflamator) trebuie să aibă în vedere avortul terapeutic. În primul trimestru, atât radioterapia, cât și chimioterapia au potențial teratogenic, în special în primele 9 săptămâni de gestație. Iradierea cu doze mai mari de 500 cGy, administrată în timpul dezvoltării fetale precoce, poate fi ea însăși teratogenă.

Recurența în tipul sarcinii. Nu există date care să dovedească, în mod convingător, că supraviețuirea este diminuată, sau că recurența este mai mare pentru femeile care devin gravide după tratamentul unui cancer mamar. Dimpotrivă, studiile sugerează o supraviețuire crescută pentru pacientele cu cancer mamar, care ulterior rămân însărcinate. Aceste date nu evidențiază efecte dăunătoare ale sarcinii ulterioare, chiar dacă pacientele au avut ganglioni pozitivi sau sarcina apare la mai puțin de 2 ani după mastectomie. Avortul nu pare a determina îmbunătățirea ratei de supraviețuire.

Deși nu există motive terapeutice pentru recomandarea evitării sau a întreruperii sarcinii la pacientele fără recurență documentată, teoretic, intervalul liber de boală poate fi redus, în special la pacientele cu ER pozitivi, la care ambianța estrogenică crescută va susține creșterea celulelor tumorale. Deci, nașterea unui copil sau preparatele care conțin estrogeni sunt considerate cu precauție înainte de a fi recomandate pacientelor cu risc mare pentru recurența bolii (de ex. stadiul II, III, cancer inflamator). Pentru pacientele cu risc crescut de recurență a bolii și la care antagoniștii estrogenici pot fi folosiți ca un agent antineoplazic, trebuie evitată utilizarea contraceptivelor orale și a preparatelor ce conțin estrogeni.

Bibliografie

Embriologie

Bland KI, Romrell LJ: Congenital and acquired disturbances of breast development and growth, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases.* Philadelphia, WB Saunders, 1991, chap 4.

Anatomie și dezvoltare

Romrell LJ, Bland KI: Anatomy of the breast: Axilla, chest wall, and related metastatic sites, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases.* Philadelphia, WB Saunders, 1991, chap 2.

Fiziologie

Keller-Wood M, Bland KI: Breast physiology in normal, lactating, and diseased states, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases.* Philadelphia, WB Saunders, 1991, chap 3.

Ginecomastie

Bland KI, Page DL: Gynecomastia, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases.* Philadelphia, WB Saunders, 1991, chap 7.

Glass AR: Gynecomastia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 23:825, 1994.

O'Hanlon DM, Kent P, et al: Unilateral breast masses in men over 40: A diagnostic dilemma. *Am J Surg* 170:24, 1995.

Thompson DF, Carter JR: Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy* 13:37, 1993.

Afecțiuni inflamatorii și infecțioase

Bland KI: Inflammatory, infections, and metabolic disorders of the mamma, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases.* Philadelphia, WB Saunders, 1991, chap 5.

Camiel MR: Mondor's disease in the breast. *Am J Obstet Gynecol* 152:879, 1985.

Glass LW, Vecchione TR: Hidradenitis suppurativa of the breast areolae. *Plast Reconstr Surg* 61:449, 1978.

Thomsen AC, Espersen T, et al: Course and treatment of milk stasis, noninfectious inflammation of the breast, and infectious mastitis in nursing women. *Am J Obstet Gynecoll* 149:492, 1984.

Watt-Boolsen S, Rasmussen NR, et al: Primary periareolar abscess in the nonlactating breast: Risk of recurrence. *Am J Surg* 153:571, 1987.

Mamografie

Ciatto S, Cataliotti L, et al: Non-palpable lesions detected with mammography: Review of 512 consecutive cases. *Radiology* 165:99, 1987..

Dershaw DD, Drossman S, et al: Assessment of response to therapy of primary breast cancer by mammography and physical examination. *Cancer* 75:2093, 1995.

Hall FM, Storella JM, et al: Nonpalpable breast lesions: Recommendation for biopsy based on suspicion of carcinoma at mammography. *Radiology* 167:353, 1988.

Liberman L, Bonaccio E, et al: Benign and malignant phyllodes tumors: Mammographic and sonographic findings. *Radiology* 198:121,1996.

Solin LJ, Legerreta A, et al: The importance of mammographic screening relative to the treatment of women with carcinoma of the breast. *Arch Internal Med* 154:745, 1994.

Sullivan DC: Needle core biopsy of mammographic lesions. *AJR* 162:601, 1994.

Tabar L, Fagerberg G, et al: Efficacy of breast cancer screening by age: New results from the Swedish two-county trial. *Cancer* 75:2507, 1995.

Yim JH, Premsri B, et al: Mammographically detected breast cancer: Benefits of stereotactic core versus wire localization biopsy. *Ann Surg* 223:688, 1996.

Leziuni benigne neproliferative

Dupont WD, Page DL: Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 312:146, 1985.

Page DL, Dupont WD: Are breast cysts a premalignant marker? *Eur J Cancer Clin Oncol* 22:635, 1986.

Wellings SR, Alpers CE: Apocrine cystic metaplasia: Subgross pathology and prevalence in cancer-associated versus random autopsy breasts. *Hum Pathol* 18:381, 1987.

Leziuni benigne proliferative

Bartow SA, Pathak DR, et al: Prevalence of benign, atypical, and malignant breast lesions in populations at different risk for breast cancer. *Cancer* 60:2751, 1987.

Bright RA, Morrison AS, et al: Histologic and mammographic specificity of risk factors for benign breast disease. *Cancer* 64:653, 1989.

Eusebi V, Foschini MA, et al: Long-term follow-up of in situ carcinoma of the breast with special emphasis on clinging carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 6:165, 1989.

Hutter RVP, et al: Consensus meeting. Is "fibrocystic disease" of the breast precancerous? *Arch Pathol Lab* 110:171, 1986.

Moskowitz M, Gartside P, et al: Proliferative disorders of the breast as risk factors for breast cancer in a self-selected screened population: Pathologic markers. *Radiology* 134:289, 1980.

Cicatricea radiară și leziunile sclerozante complexe

Anderson TJ, Battersy S: Radial scars of benign and malignant breasts: Comparative features and significance. *J Pathol* 147:23, 1985.

Necroza grăsoasă

Page DL, Simpson JF: Benign, high-risk, and premalignant lesions of the mamma, in Bland KI, Copeland EM III: *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases.* Philadelphia, WB Saunders, 1991, chap 6.

Fibroadenoame și tumori Phyllodes

Buchanan EB: Cystosarcoma phyllodes and its surgical management. *Ann Surg* 61:350, 1995.

Cant PJ, Madden MV, et al: Case for conservative management of selected fibroadenomas of the breast. *Br J Surg* 74:857, 1987.

Carty NJ, Carter C, et al: Management of fibroadenoma of the breast. *Ann R Coll Surg Engl* 77:127, 1995.

Chua CL, Thomas A: Cystosarcoma phyllodes tumors. *Surg Gynecol Obstet* 166:302, 1988.

Dupont WD, Page DL, et al: Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med* 331:10, 1994.

Fechner RE: Fibroadenoma and related lesions, in Page DL, Anderson TJ: *Diagnostic Histopathology of the Breast.* Edinburgh, Churchill Livingstone, 1987, p. 72-88.

Levi F, Randimbison L, et al: Incidence of breast cancer in women with fibroadenoma. *Int J Cancer* 57:681. 1994.

McGregor GI. Knowling MA, et al: Sarcoma and cystosarcoma phyllodes tumors of the breast: A retrospective review of 58 cases. *Am J Surg* 167:477, 1994.

Murad TM. Hines JR, et al: Histopathological and clinical correlations of cystosarcoma phyllodes. *Arch Pathol Lab Med* 112:752, 1988.

Pick PW, Iossifedes IA: Occurrence of breast carcinoma within a fibroadenoma: A review. *Arch Pathol Lab Med* 108:590. 1984.

Reinfuss M, Mitus J, et al: The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: An analysis of 170 cases. *Cancer* 77:910. 1996.

Rowell MD, Perry RR. et al: Phyllodes tumors. *Am J Surg* 165:376, 1993.

Staren ED, Lynch G. et al: Malignant cystosarcoma phyllodes. *Ann Surg* 60:583, 1995.

Stebbing JF, Nash AG: Diagnosis and management of phyllodes tumour of the breast: Experience of 33 cases at a specialist centre. *Ann R Coll Surg Engl* 77:181, 1995.

Wilkinson S, Andersen TJ, et al: Fibroadenoma of the breast: A follow- up of conservative management. *Br J Surg* 76:390, 1989.

Papiloame

Baker KS, Davey DD, et al: Ductal abnormalities detected with galactography: Frequency of adequate excisional biopsy. *AJR* 162:821, 1994.

Batchelor JS, Farah G, et al: Multiple breast papillomas in adolescence. *J Surg Oncol* 54:64, 1993.

Carderosa G, Doudna C, et al: Ductography of the breast: Technique and findings. *AJR* 162:1081, 1994.

Gulay H, Bora S, et al: Management of nipple discharge. *J Am Coll Surg* 178:471, 1994.

Jeffrey PB, Ljung BM: Benign and malignant papillary lesions of the breast: A cytomorphologic study. *Am J Clin Pathol* 101:500, 1994.

McKinney CD, Fechner RE: Papillomas of the breast: A histologic spectrum including atypical hyperplasia and carcinoma in situ. *Pathology Annual* 30(Pt 2):137, 1995.

Talisman R, Nissim F, et al: Juvenile papillomatosis of the breast. *Eur J Surg* 159:317, 1993.

Adenoame ductale (Adenoza nodulară)

Azzopardi JG, Salm R: Ductal adenoma of the breast: A lesion which can mimic carcinoma. *J Pathol* 144:11, 1984.

Carcinomul mamar

Brinton BA, Eley JW, et al: Estrogen replacement therapy and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 15:256, 1993.

Garfinkel L, Boring CC, et al: Changing trends: An overview of cancer incidence and mortality. *Cancer* 74:222, 1994.

Harris JR, Lippman ME, et al: Breast cancer. *N Engl J Med* 325:319, 1992.

Henderson BE, Pike MC, et al: Epidemiology and risk factors, in Bonadonna G (ed): *Breast Cancer: Diagnosis and Management.* Chichester, MA, John Wiley & Sons, 1984, p. 15-33.

Lynch HT, Marcus JN, et al: Familial breast cancer, family cancer syndromes, and predisposition to breast neoplasia, in Bland KI, Copeland EM III: *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases.* Philadelphia, WB Saunders, 1991, chap 13.

Malone KE, Daling JR, et al: Oral contraceptives in relation to breast cancer. *Epidemiol Rev* 15:80, 1993.

Marcus JN, Watson P, et al: Hereditary breast cancer: Pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer* 77:697, 1996.

National Academy of Sciences, Committee on Diet, Nutrition, and Cancer: Dietary factors in cancer. Washington, DC, National Academy Press, 1982, p. 496.

Parker SL, Tong T, et al: Cancer statistics, 1996. *Cancer* 46:5, 1996.

Parker SL, Tong T, et al: Cancer statistics, 1997. *CA* 47:14, 1997.

Willett WC, Stampfer MJ, et al: Dietary fat and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 316:22, 1987.

Manipulare hormonală

Brinton LA, Hoover R, et al: Epidemiology of minimal breast cancer. *JAMA* 249:483, 1983.

Brinton LA, Schairer C: Estrogen replacement therapy and breast cancer risk. *Epidemial Rev* 15:256, 1993.

Hunt K, Vessey M, et al: Long-term surveillance of mortality and cancer incidence in women receiving hormone replacement therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 94:620, 1987.

Kalache A, McPherson K, et al: Oral contraceptives and breast cancer. *Br J Hosp Med* 30:278, 1983.

Lipnick R, Speizer FE, et al: Case control study of risk indicators among women with premenopausal and early postmenopausal breast cancer. *Cancer* 53:1020, 1984.

Malone KE, Daling IR, et al: Oral contraceptives in relation to breast cancer. *Epidemiol Rev* 15:80, 1993.

McPherson K, Neil A, et al: Oral contraceptives and breast cancer. *Lancet* 2:1414, 1983.

Vessey MP: Exogenous hormones in the aetiology of cancer in women. *J R Soc Med* 77:542. 1984.

Obezitatea

Willett WC, Brown ML, et al: Relative weight and risk of breast cancer among premenopausal women. *Am J Epidemiol* 122:731, 1985.

Neoplasme primare multiple

Curtis RE, Hoover RN, et al: Second cancer following cancer of the female genital system in Connecticut, 1935-82. *NCI Monogr* 68: 113, 1985.

Harvey EB, Brinton LA: Second cancer following cancer of the breast in Connecticut, 1935-82. *NCI Monogr* 68:99, 1985.

Iradierea

Boice JD Jr, Blettner M, et al: Radiation dose and breast cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Int J Cancer* 44:7, 1989.

Evans JS, Wennberg JE, et al: The influence of diagnostic radiography on the incidence of breast cancer and leukemia. *N Engl J Med* 315:810, 1986.

Hildreth NG, Shore RE, et al: The risk of breast cancer after irradiation of the thymus in infancy. *N Engl J Med* 321:1281, 1989.

Horn PL, Thompson WD: Risk of contralateral breast cancer: Associations with histologic, clinical, and therapeutic factors. *Cancer* 62:412, 1988.

Hrubec Z, Boice JD Jr: Breast cancer after multiple chest fluoroscopies: Second follow-up of Massachusetts women with tuberculosis. *Cancer Res* 49:229, 1989.

Kelsey JL, Gammon MD: The epidemiology of breast cancer. *CA* 41:146, 1991.

Modan B, Chetrit A, et al: Increased risk of breast cancer after low-dose irradiation. *Lancet* 1:629, 1989.

Istorie naturală

Bloom HJG, Richardson WW, et al: Natural history of untreated breast cancer (1805-1933): Comparison of untreated and treated cases according to histological grade of malignancy. *Br Med J* 5299:213, 1962.

Hietanen P: Relapse pattern and follow-up of breast cancer. *Ann Clin Res* 18:134, 1986.

Lagios MD, Westdahl PR, et al: Duct carcinoma in situ: Relationship to extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short-term treatment failures. *Cancer* 59:1309, 1982.

Morrow M: The natural history of ductal carcinoma in situ: Implications for clinical design making (editorial). *Cancer* 76:1113, 1995.

Page DL, Dupont WD, et al: Intraductal carcinoma of the breast: Follow- up after biopsy only, *Cancer* 49:751. 1982.

Stadializarea cancerului mamar

Boova RS, Roseann B, et al: Patterns of axillary nodal involvement in breast cancer: Predictability of level one dissection. *Ann Surg* 196:642, 1982.

Fisher B, Wolmark N, et al: The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 152:765, 1981.

Henderson IC, Canellos GP: Cancer of the breast: The past decade. *N Engl J Med* 302:17, 1980.

Koscielny S, Tubiana M, et al: Breast cancer: Relationship between the size of the primary tumor and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer* 49:709, 1984.

Nemoto T, Vana J, et al: Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer* 45:2917, 1980.

CT/RMN

Feig SA: The role of new imaging modalities in staging and follow-up of breast cancer. *Semin Oncol* 13:402, 1986.

Histopatologia carcinoamelor neinvazive (in situ)

Foote FW Jr, Stewart FW: Lobular carcinoma in situ: A rare form of mammary carcinoma. *Am J Pathol* 17:491, 1941.

Frykberg ER, Bland KI: In situ breast carcinoma. In Cameron JL (ed): *Advances in Surgery,* St Louis, Mosby-Year Book, 1993, p. 29-72.

Gallagher HS, Martin JE: The study of mammary carcinoma by mammography and whole organ sectioning. *Cancer* 23:855, 1969.

Ketcham AS, Moffat FL: Vexed surgeons, perplexed patients, and breast cancers which may not be cancer. *Cancer* 65:387, 1990.

Rosen PP: Lobular carcinoma in situ and intraductal carcinoma of the breast. *Monogr Pathol* 25:59, 1984.

von Rueden DG, Wilson RE: Intraductal carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 158:105, 1984.

Epidemiologie

Blichert- Toft M, Graversen HP, et al: In situ breast carcinomas: A population-based study on frequency, growth pattern and clinical aspects. *World J Surg* 12:845, 1988.

Rosner D, Bedwani RN, et al: Noninvasive breast carcinoma: Results of a national survey by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 192:139,1980.

Swain SM, Lippman ME: Intraepithelial carcinoma of the breast, in Lippman ME, Lichter AS, Danforth DN (eds): *Diagnosis and Management of Breast Cancer.* Philadelphia, WB Saunders, 1988, p. 296-325.

Carcinomul lobular in situ

Bland KI, Frykberg ER: In situ carcinoma of the breast: Ductal and lobular cell origin, in Cameron JL (ed): *Current Surgical Therapy,* ed. a 4-a St Louis, Mosby-Year Book, 1992, p. 612-621.

Frykberg ER, Bland KI: In situ breast carcinoma. In Cameron JL (ed): *Advances in Surgery,* St Louis, Mosby- Year Book, 1993, p. 29-72.

Page DL, Kidd TE Jr, et al: Lobular neoplasia of the breast: Higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Hum Pathol* 22:1232, 1991.

Rosen PP: Lobular carcinoma in situ and intraductal carcinoma of the breast. *Monogr Pathol* 25:59, 1984.

Rosen PP, Senie RT, et al: Epidemiology of breast carcinoma: Age, menstrual status, and exogenous hormone usage in patients with lobular carcinoma in situ. *Surgery* 85:219, 1987

Carcinomul ductal in situ

Bellamy COC, McDonald C, et al: Noninvasive ductal carcinoma of the breast: The relevance of histologic categorization. *Hum Pathol* 24:16, 1993.

Borg A, Linnell F, et al: Her-2/neu amplification and comedo type breast carcinoma. *Lancet* 2:1268, 1989.

Bornstein BA, Recht A, et al: Results of treating ductal carcinoma in situ of the breast with conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 67:7, 1991.

Bradley SJ, Weaver DW, et al: Alternatives in the surgical management of in situ breast cancer: A meta-analysis of outcome. *Am Surg* 56:428, 1990.

Ciatto S, Grazzini G, et al: In situ ductal carcinoma of the breast. *Eur J Surg Oncol* 16:220, 1990.

Cooke TG: Ductal carcinoma in situ: A new clinical problem. *Br J Surg* 76:660, 1989.

Cutuli B, Teissier E, et al: Radical surgery and conservative treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer* 28:649, 1992.

Fisher B, Anderson S: Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSAMP trials. *World J Surgery* 18:63, 1994.

Fisher B, Costantino J, et al: Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 328:1581, 1993.

Fisher ER, Costantino J, et al: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17: Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ). The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborating Investigators. *Cancer* 75:1310, 1995.

Fisher ER, Sass R, et al: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 6). I. Intraductal carcinoma (DCIS). *Cancer* 57:197, 1986.

Frykberg ER, Ames FC, et al: Current concepts for management of early (in situ and occult invasive) breast carcinoma, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases.* Philadelphia, WB Saunders, 1991, chap 35.

Frykberg ER, Bland KI: Overview of the biology and management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 74(1 suppl):350, 1994.

Gump FE, Jicha DL, et al: Ductal carcinoma in situ (DCIS): A revised concept. *Surgery* 102:790, 1987.

Harris JR: Clinical management of ductal carcinoma in situ, in Harris JR, Hellman S, et al (eds): *Breast Diseases.* Philadelphia, JB Lippincott, 1991, p. 233-239.

Harris JR, Lippman ME, et al: Breast cancer. *N Engl J Med* 327:390, 1992.

Holland R, Peterse JL, et al: Ductal carcinoma in situ: A proposal for a new classification. *Semin Diagn Pathol* 11:167, 1994.

Hughes KS, Lee AK, et al: Controversies in the treatment of ductal carcinoma in situ. *Surg Clin North Am* 76:243, 1996.

Killeen JL, Namiki H: DNA analysis of ductal carcinoma in situ of the breast: A comparison with histologic features. *Cancer* 68:2602, 1991.

Lagios MD: Duct carcinoma in situ: Pathology and treatment. *Surg Clin North Am* 70:853, 1990.

Lagios MD, Margolin FR, et al: Mammographically detected duct carcinoma in situ: Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. *Cancer* 63:618, 1989.

Lagios MD, Westdahl PR, et al: Duct carcinoma in situ: Relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short-term treatment failures. *Cancer* 50:1309, 1982.

Leal CB, Schmitt FC, et al: Ductal carcinoma in situ of the breast: Histologic categorization and its relationship to ploidy and immunohistochemical expression of hormone receptors, p53 and c-erb B-2 protein. *Cancer* 75:2123, 1995.

Loomer L, Brockschmidt J, et al: Postoperative follow-up of patients with early breast cancer. *Cancer* 67:55, 1991.

McCormick B, Rosen PP, et al: Duct carcinoma in situ of the breast: An analysis of local control after conservation surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:289, 1991.

Malafa M, Chaudhuri B, et al: Estrogen receptors in ductal carcinoma in situ of the breast. *Am Surg* 56:436, 1990.

Nielsen KV, Blichert- Toft MD, et al: Chromosome analysis of in situ breast cancer. *Acta Oncol* 28:919, 1989.

Poller DN, Silverstein MJ, et al: Ductal carcinoma in situ of the breast: A proposal for a new simplified histological classification association between cellular proliferation and c-erb B-2 protein expression. *Mod Pathol* 7:257, 1994.

Ringberg A, Andersson I, et al: Breast carcinoma in situ in 167 women: Incidence, mode of presentation, therapy, and follow-up. *Eur J Surg Oncol* 17:466, 1991.

Schuh ME, Nemoto T, et al: Intraductal carcinoma: Analysis of presentation, pathologic findings, and outcome of disease. *Arch Surg* 121:1303, 1986.

Schwartz GF, Finkel GC, et al: Subclinical ductal carcinoma in situ of the breast: Treatment by local excision and surveillance alone. *Cancer* 70:2468, 1992.

Silverstein MJ, Cohlan B, et al: Duct carcinoma in situ: 227 cases without microinvasion. *Eur J Cancer* 28:630, 1990.

Solin L, Yeh I, et al: Ductal carcinoma in situ (intraductal carcinoma) of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation. *Cancer* 71:2532, 1993.

Solin LJ, Fowble B, et al: Definitive irradiation for intraductal carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:843, 1990.

Stotter AT, Atkinson EN, et al: Survival following locoregional recurrence after breast conservation therapy for cancer. *Ann Surg* 212:166, 1990.

Stotter AT, McNeese M, et al: The role of limited surgery and irradiation in primary treatment of ductal in situ cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18:283, 1990.

Swain SM: In situ or localized breast cancer: How much treatment is needed? *N Engl J Med* 328:1633, 1993.

Van de Vijver MP, Peterse JL, et al: Neuroprotein overexpression in breast cancer. *N Engl J Med* 319:1239, 1988.

Vezeridis MP, Bland KI: Management of ductal carcinoma in situ. *Surg Oncol* 3:309, 1994.

Patologia afecțiunilor in situ

Broders AC: Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. *JAMA* 99:1670, 1932.

Cooke TG: Ductal carcinoma in situ: A new clinical problem. *Br J Surg* 76:660, 1989.

Rosen PP: Lobular carcinoma in situ and intraductal carcinoma of the breast. *Monogr Pathol* 25:59, 1984.

Istoria naturală a carcinomului in situ

Bland KI, Frykberg ER: In situ carcinoma of the breast: Ductal and lobular cell origin, in Cameron JL (ed): *Current Surgical Therapy.* 4th ed. St Louis, Mosby-Year Book, 1992, p. 612-621.

Fisher ER. Sass R, et al: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 6). I. Intraductal carcinoma (DCIS). *Cancer* 57:197. 1986.

Frykberg ER, Bland KI: Evolution of surgical principles for the management of breast cancer, in Bland KI. Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases.* Philadelphia, WB Saunders, 1991. chap 29.

Gump FE: In situ cancers, in Harris JR, Hellman S, et al (eds): *Breast Diseases.* Philadelphia, JB Lippincott, 1987, p. 359-368.

Gump FE, Jicha DL, et al: Ductal carcinoma in situ (DCIS): A revised concept. *Surgery* 102:790, 1987.

Hutter RVP: The management of patients with lobular carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 53:798, 1984.

Ketcham AS. Moffat FL: Vexed surgeons, perplexed patients, and breast cancers which may not be cancer. *Cancer* 65:387. 1990.

Lagios MD, Margolin FR, et al: Duct carcinoma in situ: Relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short-term treatment failures. *Cancer* 59:1309, 1982.

Lagios MD, Margolin FR, et al: Mammographically detected duct carcinoma in situ: Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. *Cancer* 63:618, 1989.

Cancerul in situ bilateral și multicentric

Fracchia AA, Robinson D, et al: Survival in bilateral breast cancer. *Cancer* 55:1414, 1985.

Frazier TG, Copeland EM, et al: Prognosis and treatment in mininial breast cancer. *Am J Surg* 133:697, 1977.

Holland R, Veling SHJ, et al: Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinoma. *Cancer* 56:979, 1985.

Ringberg A, Palmer B, et al: The contralateral breast at reconstructive surgery after breast cancer operation: A histological study. *Breast Cancer Res Treat* 2:151, 1982.

Schwartz GF, Patchefsky AS, et al: Clinically occult breast cancer: Multicentricity and implications for treatment. *Ann Surg* 191:8, 1980.

Tinnemans JGM, Wobbes T, et aI: Multicentricity in nonpalpable breast carcinoma and its implications for treatment. *Am J Surg* 151:334, 1986.

Urban JA: Bilaterality of cancer of the breast. *Cancer* 20:1867, 1967.

Vezeridis MP, Bland KI: Management of ductal carcinoma in situ. *Surg Oncol 3:309.* 1994.

Terapia în cancerul in situ

Balch CM, Singletary SE, et al: Clinical decision-making in early breast cancer. *Ann Surg* 217:207, 1993.

Bland KI, Frykberg ER: In situ carcinoma of the breast: Ductal and lobular cell origin, in Cameron JL (ed): *Current Surgical Therapy,* ed. a 4-a St Louis, Mosby-Year Book, 1992, p. 612-621.

Eberlein TJ: Current management of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 220:121, 1994.

Harris JR, Lippman ME, et al: Breast cancer. *N Engl J Med* 327:390, 1992.

Hutter RVP: The management of patients with lobular carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 53:798, 1984.

Wood WC: Management of lobular carcinoma in situ and ductal carcinoma in situ of the breast. *Semin Oncol* 23:446, 1996.

Carcinomul mucinos (carcinomul coloid)

McDivitt RW, Stewart FW, et al: Tumors of the breast, in *Atlas of Tumor Pathology.* Series 2, Fascicle 2. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1968.

Carcinomul papilar

Devitt JE, Barr JR: The clinical recognition of cystic carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 159:130. 1984.

Carcinomul chistic adenoid

Jundt G, Schultz A, et al: Small cell neuroendocrine (oat cell) carcinoma of the male breast. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 404: 213 1984

Sarcoame

Fineberg S; Rosen PP: Cutaneous angiosarcoma and atypical vascular lesions of the skin and breast after radiation therapy for breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 102:757, 1994.

Gutman H, Pollock RE, et al: Sarcoma of the breast: Implications for extent of therapy. The M.D. Anderson experience. *Surgery* 116:505, 1994.

McGregor GI, Knowling MA, et al: Sarcoma and cystosarcoma phyllodes tumors of the breast: A retrospective review of 58 cases. *Am J Surg* 167:477, 1994.

Miettinen M, Lehto V -P, et al: Post-mastectomy angiosarcoma (Stewart- Treves syndrome): Light microscopic, immunohistological, and ultrastructural characteristics of two cases. *Am J Surg Pathol* 7:329, 1983

Limfoame

Brustein S, Kimmel M, et al: Malignant lymphoma of the breast: A study of 53 patients. *Ann Surg* 205:144, 1987.

DeCosse J, Berg J, et al: Primary lymphosarcoma of the breast: A review of 14 cases. *Cancer* 15:1264, 1962.

Carcinomul inflamator

Lopez MJ, Porter KA: Inflammatory breast cancer, *Surg Clin North Am* 76:411, 1996.

Perez CA, Fields JN, et at: Management of locally advanced carcinoma of the breast. II. Inflammatory carcinoma. *Cancer* 74(1 suppl):466, 1994.

Tratament

Haagensen CD: *Diseases of the Breast,* ed. a 3-a, Philadelphia, WB Saunders, 1986.

Halsted WS: Results of operation for cure of cancer of breast performed at Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Ann Surg* 20:497, 1894.

Madden JL: Modified radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 121:1221, 1965.

Meyer W: An improved method of the radical operation for carcinoma of the breast. *Med Rec NY* 46:746, 1894.

Patey DH, Dyson WH: Prognosis of carcinoma of the breast in relation to type of operation performed. *Br J Cancer* 2:7, 1948.

Leziuni nepalpabile

Cox CE, Reintgen DS, et al: Analysis of residual cancer after diagnostic breast biopsy: An argument for fine-needle aspiration cytology. *Ann Surg Oncol* 2:201, 1995.

Cross MJ, Evans WP, et al: Stereotactic breast biopsy as an alternative to open excisional biopsy. *Ann Surg Oncology* 2:195, 1995.

Elvecrog EL, Lechner MC, et al: Nonpalpable breast lesions: Correlation of stereotaxic large-core needle biopsy and surgical biopsy results. *Radiology* 188:453, 1993.

Evans WP: Fine-needle aspiration cytology and core biopsy of nonpalpable breast lesions. *Curr Opin Radiol* 4:130, 1992.

Grisvold JJ, Goellner IR, et al: Breast biopsy: A comparative study of stereotaxically guided core and excisional techniques. *AJR* 162:815, 1994.

Hasselgern PO, Hummel RP, et al: Breast biopsy with needle localization accuracy of specimen x-ray and management of missed lesions. *Surgery* 114:836,1993.

Jackman, RJ, Nowels KW, et al: Stereotaxic large-core needle biopsy of 450 nonpalpable breast lesions with surgical correlation in lesions with cancer or atypical hyperplasia. *Radiology* 193:91, 1994.

Kaelin CM, Smith TJ, et al: Safety, accuracy, and diagnostic yield of needle localization biopsy of the breast performed using local anesthesia. *J Am Coll Surg* 179:267, 1994.

Khatri VP, Smith DH: Method of avoiding tunneling during needle- localized breast biopsy. *J Surg Oncol* 60:72, 1995.

Kopans DB: Review of stereotaxic large-core needle biopsy and surgical biopsy results in nonpalpable breast lesions. *Radiology* 189:665, 1993.

Liberman L, Dershaw DD, et al: Stereotaxic core biopsy of breast carcinoma: Accuracy at predicting invasion. *Radiology* 194:379, 1995.

Lindfors KK, Rosenquist CJ: Needle core biopsy guided with mammography: A study of cost-effectiveness. *Radiology* 190:217, 1994.

Ljung BM, Chew K, et al: Fine-needle aspiration techniques for the characterization of breast cancer: *Cancer* 74:1000. 1994.

Mainiero MB, Philpotts LLE, et ai: Stereotaxic core needle biopsy of breast microcalcifications: Correlation of target accuracy and diagnosis with lesion size. *Radiology* 198:665, 1996.

Mikhail RA, Nathan RC, et al: Stereotactic core needle biopsy of mammographic breast lesions as a viable alternative to surgical biopsy. *Ann Surg Oncol* 1:363, 1994.

Parker SH, Burbank F, et al: Percutaneous large-core breast biopsy: A multi-institutional study. *Radiology* 193:359, 1994.

Pettine S, Place R, et ai: Stereotactic breast biopsy is accurate, minimally invasive and cost effective. *Am J Surg* 171:474, 1996.

Rubin E, Dempsey PJ, et al: Needle localization biopsy of the breast: Impact of a selective core needle biopsy program on yield. *Radiology* 195:627,1995.

Sarfati MR, Fox KA, et al: Stereotactic fine-needle aspiration cytology of nonpalpable breast lesions: An analysis of 258 consecutive aspirates. *Am J Surg* 168:529, 1994.

Sneige N, Fornage BD, et al: Ultrasound-guided fine needle aspiration of nonpalpable breast lesions: Cytologic and histologic findings. *Am J Clin Pathol* 102:98, 1994.

Sullivan DC: Needle core biopsy of mammographic lesions. *AJR* 162:601,1994.

Vazquez MF, Mitnick JS, et al: Stereotactic aspiration biopsy of non- palpable nodules of the breast. *J Am Coll Surg* 178:17, 1994.

Wallace JE, Sayler C, et al: The role of stereotactic biopsy in assessment of nonpalpable breast lesions. *Am J Surg* 171:471, 1996.

Wolberg WH, Street WN, et al: Computerized breast cancer diagnosis and prognosis from fine-needle aspirates. *Arch Surg* 130:511, 1995.,

Yim JH, Barton P, et al: Mammographically detected breast cancer: Benefits of stereotactic core versus wire localization biopsy. *Ann Surg* 223:688. 1996.

Leziuni palpabile- biopsia aspirativă cu ac fin

Silverman JF, Lannin DR, et al: Fine-needle aspiration cytology of subareolar abscess of the breast: Spectrum of cytomorphologic findings and potential diagnostic pitfalls. *Acta Cytol* 30:413, 1986.

Silverman JF, Lannin DR, et al: The triage role of fine-needle aspiration biopsy of palpable breast masses. *Acta Cytol* 31:731, 1987.

Wilkinson EJ, Schuettke CM, et al: Fine-needle aspiration of breast masses: Analysis of 276 aspirates. *Acta Cytol* 33:613, 1989.

Terapia cancerului de sân în stadii precoce și a bolii in situ

Balch CM, Singletary SE, et al: Clinical decision-making in early breast cancer. *Ann Surg* 217:207, 1993.

Berstock DA, Houghton B, et al: The role of radiotherapy following total mastectomy for patients with early breast cancer. *World J Surg* 9:667, 1985.

Cady B: The need to reexamine axillary lymph node dissection in invasive breast cancer (editorial). *Cancer* 73:505, 1994.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: An overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 333:1444, 1995.

Eberlein TJ: Current management of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 220:121, 1994.

Fisher B, Andersen S: Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. *World J Surgery* 18:63, 1994.

Fisher B, Andersen S, et al: Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 333:1456, 1995.

Fisher B, Costantino J, et al: Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 328:1581, 1993.

Fisher B, Redmond C, et al: Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 312:674, 1985.

Fisher B, Saffer EA, Fisher ER: Studies concerning the regional lymph node in cancer. VII: Thymidine uptake by cells from

nodes of breast cancer patients relative to axillary location and histopathologic discrimination. *Cancer* 33:271, 1974.
Giuliano AE, Dale PS, et al: Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 222:394, 1995.
Giuliano AE, Kirgan DM, et al: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy of breast cancer. *Ann Surg* 220:391, 1994.
Harris JR, Lippman ME, et al: Breast Cancer. *N Engl J Med* 327:390, 1992.
Hermann RE, Esselstyn CB Jr, et al: Results of conservative operations for breast cancer. *Arch Surg* 120:746, 1985.
Jacobson JA, Danforth DN, et al: Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 332:907, 1995.
Kinne DW: Controversies in primary breast cancer management. *Am J Surg* 166:502, 1993.
Kyle J, et al: Management of early cancer of the breast: Report on an international multicentre trial supported by the Cancer Research Campaign. *Br Med J* 1:1035, 1976.
Langlands AO, Prescott RJ, et al: A clinical trial in the management of operable cancer of the breast. *Br J Surg* 67:170, 1980.
Levitt SH: The importance of locoregional control in the treatment of breast cancer and its impact on survival. *Cancer* 74:1840, 1994.
Loomer L, Brockschmidt J, et al: Postoperative follow-up of patients with early breast cancer. *Cancer* 67:55, 1991.
Maddox WA, Carpenter JT Jr, et al: Does radical mastectomy still have a place in the treatment of primary operable breast cancer? *Arch Surg* 122:1317, 1987.
Mansfield CM, Komarnicky LT, et al: Ten-year results in 1070 patients with stage I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 75:2328, 1995.
McCormick B: Selection criteria for breast conservation: The impact of young and old age and collagen vascular disease. *Cancer* 74(1 suppl):430, 1994.
McWhirter R: The value of simple mastectomy and radiotherapy in the treatment of cancer of the breast. *Br J Radiol* 21:599, 1948.
Moore MP, Kinne DW: The surgical management of primary invasive breast cancer. *CA Cancer J Clin* 45:279, 1995.
Nixon AJ, Troyan SL, et al: Options in the local management of invasive breast cancer. *Semin Oncol* 23:453, 1996.
Osteen RT: Selection of patients for breast conserving surgery. *Cancer* 74(1 suppl):366, 1994.
Osteen RT, Cady B, et al: 1991 national survey of carcinoma of the breast by the Commission on Cancer. *J Am Coll Surg* 178:213, 1994.
Pisansky TM, Halyard MY, et al: Breast conservation therapy for invasive breast cancer: A review of prior trials and the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 69:515, 1994.
Pittinger TP, Maronian NC, et al: Importance of margin status in outcome of breast-conserving surgery for carcinoma. *Surgery* 116:605, 1994.
Recht A, Come SE, et al: The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 334:1356, 1996.
Recht A, Houlihan MI: Conservative surgery without radiotherapy in the treatment of patients with early-stage invasive breast cancer. *Ann Surg* 222:9, 1995.
Sastre-Garau X, Jouve U, et al: Infiltrating lobular carcinoma of the breast: Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer* 77:113, 1996.
Schnitt SJ, Hayman J, et al: A prospective study of conservative surgery alone in the treatment of selected patients with stage I breast cancer. *Cancer* 77;1094, 1996.
Silverstein MJ, Gierson ED, et al: Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma: Is it indicated? *Cancer* 73:664, 1994.
Silverstein MJ, Lewinsky BS, et al: Infiltrating lobular carcinoma: Is it different from infiltrating duct carcinoma? *Cancer* 73:1673, 1994.
Smitt MC, Nowels KW, et al: The importance of the lumpectomy surgical margin status in long-term results of breast conservation. *Cancer* 76:259,1995.
Solin L, Yeh I, et al: Ductal carcinoma in situ (intraductal carcinoma) of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation. *Cancer* 71:2532, 1993.
Swain S: In situ or localized breast cancer: How much treatment is needed? *N Engl J Med* 328:1633, 1993.
Turner L, Swindell R, et al: Radical vs modified radical mastectomy for breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 63:239, 1981.
Veronesi U, Luini A, et al: Radiotherapy after breast preserving in women with Iocalized cancer of the breast. *N Engl J Med* 328: 1587, 1993.
Veronesi U, Salvatori B, et al: Conservative treatment of early breast cancer. *Ann Surg* 211:250, 1990.
Vezeridis MP, Bland KI: Management of ductal carcinoma in situ. *Surg Oncol* 3:309, 1994.
Wilson RE, Donegan WL, et al: The 1982 National Survey of Carcinoma of the Breast in the United States by the American College of Surgeons. *Surg Gynecol Obstet* 159:309, 1984.
Wood WC: Management of lobular carcinoma in situ and ductal carcinoma in situ of the breast. *Semin Oncol* 23:446. 1996.

QU.A.RT.

Greening WP, Montgomery CV, et al: Quadrantic excision and axillary node dissection without radiation therapy: The long-term results of a selective policy in the treatment of stage I breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 14:221, 1988.
Veronesi U: Quadrantectomy, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases.* Philadelphia, WB Saunders, 1991, chap 29.

Limitele intervențiilor conservatoare

Fisher B: Lumpectomy (segmental mastectomy) and axillary dissection, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases.* Philadelphia, WB Saunders, 1991, chap 29.
Fisher B, Redmond C, et al: Eight-year results of the NSABP randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 320:822, 1989.
Kurtz JM, Amalric R, et al: Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy: Frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 63:1912, 1989.,
Recht A, Connolly JC, et al: The effect of young age on tumor recurrence in the treated breast after conservative surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14:3, 1988.

Reconstrucția mamară

Bostwick J III: Breast reconstruction following mastectomy. *Cancer* 45:289.1995.
Carlson GW: Breast reconstruction: Surgical options and patient selection. *Cancer* 74(1 suppl):436. 1994.
Corral CJ, Mustoe TA: Controversy in breast reconstruction. *Surg Clin North Am* 76:309. 1996.
Godfrey PM. Godfrey NV. et al: Immediate autogenous breast reconstruction in clinically advanced disease. *Plast Reconstr Surg* 95: 1039. 1995.
Noda S. Eberlein TJ. et al: Breast reconstruction. *Cancer* 74(1 suppl):376. 1994.

Noone RB. Frazier TG. et al: Recurrence of breast carcinoma following immediate reconstruction: A 13-year review. *Plast Reconstr Surg* 93:96. 1994.

Osteen RT: Reconstruction after mastectomy. *Cancer* 76(10 suppl):2070. 1995.

Terapia adjuvantă

Bonadonna G, Valagussa P: Combined modality approach for high-risk breast cancer: The Milan Cancer Institute Experience. *Surg Oncol Clin North Am* 4:701, 1995.

Bonadonna G, Valagussa P: Primary chemotherapy in operable breast cancer. *Semin Oncol* 23:464, 1996.

Bonadonna G, Valagussa P, et al: Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node positive breast cancer: The results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 332:901, 1995.

Bonadonna G, Valagussa P, et al: Primary chemotherapy in surgically resectable breast cancer. *CA Cancer J Clin* 45:227, 1995.

Bonadonna G, Zambetti M, et al: Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive lymph nodes. *JAMA* 273:542, 1995.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. *Lancet* 339:1-15,71, 1992.

Eberlein TJ: Current management of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 220:121,1994.

Fisher B, Costantino JP, et al: Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 86:527, 1994.

Goldhirsch A, Gelber RD: Endocrine therapies of breast can-

Styblo TM, Wood WC: Adjuvant chemotherapy in the node-negative breast cancer patient. *Surg Clin North Am* 76:327, 1996.

Receptori hormonali

Clark GM, McGuire L: New biologic prognostic factors in breast cancer. *Oncology* 3:49, 1989.

Lippman ME, et al: The relation between estrogen receptors and response rate to cytotoxic chemotherapy in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 298:381, 1978.

McCarty KS Jr, et al: Correlation of estrogen and progesterone receptors with histologic differentiation in mammary carcinoma. *Cancel* 46:2851,1980

Metastaze

Abrams JS, Moore TD, et al: New chemotherapeutic agents for breast cancer. *Cancer* 74:1164, 1994.

Anteman K, Gale RP: Advanced breast cancer: High-dose chemotherapy and bone marrow autotransplants. *Ann Int Med* 108:570, 1988.

Heys SD, Eremin JM, et al: Role of multimodality therapy in the management of locally advanced carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 179:493, 1994.

Hortobagyi GN: Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer. *Cancer* 74(1 suppl):416, 1994.

Hunt KK, Ames FC, et al: Locally advanced noninflarrnnatory breast cancer. *Surg Clin North Am* 76:393, 1996.

Perez CA, Fields JN, et al: Management of locally advanced carcinoma of the breast. II. Inflammatory carcinoma. *Cancer* 74(1 suppl):466, 1994.

Perez CA, Graham MJ, et al: Management of locally advanced

CAPITOLUL 15

Tumorile capului şi ale regiunii cervicale

John J. Coleman III şi Mark R. Sultan

Leziunile congenitale
- Chistele canalului tireoglos
- Anomaliile fantei brahiale
- Hemangioamele şi malformaţiile vasculare

Leziunile benigne
- Buza
- Cavitatea bucală
- Nasul
- Sinusurile paranazale
- Laringele
- Tumorile odontogenice şi osoase
  - Tumorile odontogenice
  - Tumorile nonodontogenice

Carcinoamele
- Generalităţi
- Epidemiologie
- Carcinogeneza
- Istoricul natural
- Diagnostic şi evaluare
- Tratamentul
  - Imunoterapia
  - Reconstrucţia
  - Complicaţiile
- Cavitatea bucală
  - Buza
  - Mucoasa bucală
  - Palatul dur
  - Podeaua cavităţii bucale
  - Gingiile, creasta alveolară
  - Limba mobilă
- Faringele
  - Baza limbii
  - Amigdalele
  - Palatul moale
  - Peretele faringian posterior
  - Hipofaringele
  - Nazofaringele
- Cavitatea nazală şi sinusurile paranazale
- Laringele

Neoplasmele ţesutului conjunctiv
- Sarcoamele ţesutului moale
- Tumorile neurale
- Sarcoamele osteogenice

Afecţiunile legate de SIDA

Glandele salivare

LEZIUNILE CONGENITALE

Chistele canalului tireoglos

Glanda tiroidă se formează din podeaua faringiană la nivelul lui foramen cecum în timpul celei de a 4-a săptămâni de gestaţie. Ea se măreşte, devine bilobată şi coboară ventral pe linia mediană a regiunii cervicale în imediata apropiere a osului hioid în curs de dezvoltare. În timpul acestei coborâri, diverticulul cu lumen este denumit canalul tireoglos. În mod normal canalul se resoarbe până în săptămâna a 10-a de gestaţie. Atunci când acest canal persistă în totalitate sau pe o porţiune, se formează chiste sau sinusuri ale canalului tireoglos.

Clasic, aceste chiste apar în copilărie ca mase tumorale pe linia mediană, deşi ele au fost descrise şi la 2 cm de linia mediană şi pot fi prezente pentru prima dată la adulţi. 80% apar la nivelul sau imediat mai jos de osul hioid. O manevră care le diferenţiază de ganglionii limfatici Delphian sau de alte mase tumorale centrale constă în realizarea de către pacient a protruziei limbii. Nivelul chistului este ridicat prin protruzie, ceea ce demonstrează originea lui embriologică la baza limbii. Spre deosebire de fantele brahiale restante, chistele canalului tireoglos nu prezintă, în general, sinusuri externe. Totuşi, o proporţie semnificativă se infectează, de obicei în timpul evoluţiei unei infecţii a tractului respirator superior. Aproximativ 5% din chiste conţin ţesut tiroidian funcţional şi au fost raportate cazuri rare de carcinom al canalului tireoglos.

Diagnosticul diferenţial al maselor tumorale de pe linia mediană a regiunii cervicale din apropierea osului hioid include ţesutul tiroidian lingual. În cazuri rare acesta reprezintă singura glandă tiroidă activă a pacientului. De aceea, prezenţa ţesutului tiroidian în localizarea sa anatomică normală trebuie confirmată fie clinic, fie prin tehnici radioactive înainte de a fi excizată orice masă tumorală cervicală de pe linia mediană şi este obligatorie urmărirea postoperatorie atentă a dezvoltării hipotiroidismului.

Lui Sistrunk i se atribuie dezvoltarea unei tehnici pentru excizia chistelor şi a sinusurilor canalului tireoglos care să minimalizeze riscul de recurenţă. El a descris rezecţia

chistului împreună cu porțiunea centrală a osului hioid, urmărind sinusul spre partea superioară către presupusul lui situs de origine, foramen cecum, și excizându-l în totalitate.

Anomaliile fantei brahiale

Chistele, sinusurile și resturile cartilaginoase ale fantei brahiale sunt determinate de fuzionarea incompletă a fantelor brahiale. Fantele brahiale, care apar în săptămâna a 4-a a vieții embrionare și în mod normal involuează complet până în săptămâna a 7-a, contribuie la formarea diferitelor structuri ale capului și regiunii cervicale în cursul dezvoltării embrionare. Atunci când o porțiune a unei fante persistă, pot rezulta chiste sau sinusuri delimitate de epiteliu, cu sau fără deschideri cutanate și resturi cartilaginoase. Aceste anomalii se prezintă, de obicei, în prima decadă a vieții, dar pot trece nedetectate până la maturitate. Majoritatea chistelor și sinusurilor fantei brahiale sunt delimitate de epiteliu scuamos, deși a fost raportat și epiteliu cilindric ciliat. Carcinomul fantei brahiale apare rareori, când există un istoric de chist al fantei brahiale, dezvoltarea ulterioară a cancerului epidermoid la acel nivel și nici o altă leziune primară. Chistele fantei brahiale conțin și țesut limfoid și ele se pot mări ca răspuns la infecțiile tractului respirator superior.

Cele mai obișnuite tipuri de anomalii ale fantei brahiale sunt cele ale fantei a doua și sunt descoperite la nivelul treimii medii și inferioare a mușchiului sternocleidomastoidian. Resturile cartilaginoase ale primei fante brahiale sunt în mod tipic subcutanate, de obicei apar medial de tragus și pot fi tratate prin simplă excizie. Chistele și sinusurile se extind deseori mai profund în regiunea cervicală. Traiectul fistulos merge în partea superioară de-a lungul tecii carotidiene și apoi medial peste nervul hipoglos între arterele carotide internă și externă pentru a se termina la nivelul faringelui, adiacent de fosa amigdaliană. O incizie în trepte de scară este uneori necesară pentru a urmări acest traseu șerpuit. Chistele și sinusurile primei fante brahiale sunt localizate deasupra nivelului osului hioid imediat sub corpul mandibulei și se extind superolateral prin glanda parotidă pentru a se termina în canalul auditiv extern membranos. Excizia acestor chiste și sinusuri este recomandată pentru a evita complicațiile asociate cu infecția recurentă. Disecția trebuie să fie meticuloasă pentru a evita lezarea nervilor facial, hipoglos, vag și lingual și a vaselor carotide. Anomaliile celei de a treia fante brahiale sunt rare. Ca și anomaliile fantei a doua, ele apar anterior de treimea medie și inferioară a mușchiului sternocleidomastoidian. Totuși, ele merg înapoia arterei carotide pentru a se termina la nivelul sinusului piriform.

Hemangioamele şi malformaţiile vasculare

Leziunile vasculare congenitale trebuie să fie în mod clar clasificate ca hemangioame sau malformații vasculare pentru a evalua prognosticul lor și a stabili un plan de tratament adecvat. Diferențele dintre cele două au fost clarificate pe baza caracteristicilor celulare și clinice. Hemangioamele prezintă o activitate mitotică crescută și, de aceea, pot fi considerate adevărate neoplasme. Ele sunt în mod tipic absente la naștere sau pot fi prezente ca o „roșeață" palidă vasculară. În timpul primelor câteva luni de viață, ele pot suferi o fază proliferativă rapidă, în timpul căreia, uneori, cresc până la dimensiuni mari. Deși majoritatea hemangioamelor suferă involuție spontană până la vârsta de șapte ani, complicații precum ulcerația și sângerarea, obstrucția oculară cu ambliopie consecutivă, obstrucția căilor aeriene nazale și rareori trombocitopenia (sindrom Kasabach-Merritt) pot impune rezecția chirurgicală precoce. S-a constatat că terapia sistemică cu dexametazonă sau administrarea intravenoasă de interferon-α, pentru scurt timp, opresc creșterea leziunilor mari în timpul fazei lor proliferative. Utilizarea injectărilor intralezionale de steroizi sau agenți sclerozanți poate avea succes în obținerea controlului temporar al hemangioamelor mai mici din anumite localizări precum buza sau pleoapa. Tratamentul fotodinamic cu laser poate fi util în prevenirea debutului fazei proliferative a hemangioamelor.

Malformațiile vasculare, spre deosebire de hemangioame, prezintă o rată normală a turnover-ului celulelor endoteliale. Ele sunt determinate de erori congenitale ale morfogenezei vasculare și sunt clasificate în funcție de vasul afectat în : capilare, venoase, arteriale, limfatice sau combinate. Leziunile cu flux mare sunt determinate de anomalii mari ce conectează sistemele arterial și venos și pot determina probleme catastrofale: hemoragie masivă, insuficiență cardiacă congestivă cu debit mare și anemie hemolitică. Fluxul sanguin crescut în mod cronic poate fi asociat cu anomalii scheletale precum hipertrofie și distorsiune osoasă. Malformațiile capilare, venoase și arteriale pot apărea oriunde la nivelul capului și al regiunii cervicale. Malformațiile limfatice (higroame chistice) apar în mod clasic la nivelul regiunii cervicale sau al podelei cavității bucale. Toate malformațiile sunt prezente la naștere, deși ele pot să nu fie evidente clinic decât atunci când ectaziile vasculare se dilată brusc sub influențe hormonale sau alte influențe fiziologice. În mod normal ele cresc proporțional cu copilul și nu regresează spontan, spre deosebire de hemangioame. De aceea, tratamentul malformațiilor este deseori chirurgical. Indicațiile pentru rezecția chirurgicală precoce includ infecțiile recurente, simptomele obstructive (de ex. depresia respiratorie), hemoragia și diformitățile inestetice semnificative.

Deoarece malformațiile vasculare ale capului și regiunii cervicale sunt deseori foarte infiltrative, trebuie obținută o evaluare preoperatorie completă a extinderii leziunii și a vascularizației sale. De obicei este necesară angiografia, uneori pentru diagnostic, dar de obicei pentru a determina vasele contribuante. Atunci când este tehnic posibil, va fi realizată extirparea completă a malformației, în același timp conservând structurile anatomice normale. Embolizarea preoperatorie prin tehnica arteriografică poate scădea temporar fluxul sanguin, făcând rezecția chirurgicală mai sigură și mai practică.

Semnele vasculare prezente de la naștere, în trecut denumite descriptiv hemangiom „căpșună" sau „capilar", „pete de culoarea vinului de Porto", „hemangioame cavernoase" și „higroame chistice", sunt în prezent clasificate în funcție de vasul principal afectat – malformație capilară, venoasă sau limfatică. Descrierea precisă este esențială, deoarece prognosticul și tratamentul semnelor vasculare prezente la naștere depinde în mod direct de clasificarea lor corectă ca hemangioame sau malformații.

În cazul malformațiilor vasculare subcutanate profunde, precum cele care apar uneori la nivelul obrazului sau al faringelui, examenul fizic poate fi inadecvat pentru delimitarea precisă. Evaluarea suplimentară este deseori necesară și poate include tomografia computerizată (CT) sau rezonanța magnetică nucleară (MRI), angiografia sau scintigrafia cu eritrocite marcate cu technețiu. La orice pacient cu o masă tumorală vasculară diagnosticul definitiv poate necesita biopsie deschisă pentru a exclude o malignitate, care ocazional poate avea caracteristici radiografice similare.

LEZIUNILE BENIGNE

Buza

Buza inferioară poate fi subiectul expunerii la iritanți cronici precum fumatul pipei sau mușcatul buzei și, mai important, efectelor dăunătoare ale expunerii actinice cronice. La indivizii afectați epidermul vermilionului devine atrofic și dermul dezvăluie elastoză. Stratul bazal al epidermului dezvoltă apoi displazie, creând îngroșarea stratului mucos superficial, stratul cornos. Această îngroșare sau hiperkeratozie este clinic vizibilă și palpabilă. Cu timpul, progresând, displazia se extinde superior în epiteliu, producând parakeratoză, acumularea de celule nucleate, în apropierea suprafeței epiteliului. Aceasta se manifestă clinic prin exfolierea buzei. O proliferare și orientare anormală a celulelor epiteliale, diskeratoza, poate urma apoi, conducând în final la carcinom in situ. O dată cu penetrarea membranei bazale, se dezvoltă un carcinom invaziv cu celule scuamoase. Atunci când diskeratoza sau carcinomul in situ este prezent pe o arie mare din suprafața buzei inferioare, va fi luată în considerare excizia întregului vermilion („raderea buzei"). Buza este apoi reacoperită prin avansarea mucoasei labiale și bucale către joncțiunea mucocutanată.

Cavitatea bucală

O varietate de leziuni benigne apar în cavitatea bucală. Ele pot fi grupate, după localizare, în cele care afectează mucoasa bucală, gingia sau limba sau, după cauza lor, în inflamatorii sau ulcerative. Pentru multe, semnificația lor constă în posibilul potențial premalign sau în faptul că ele mimează malignități adevărate.

Stratul care acoperă interiorul cavității bucale conține numeroase glande mucoase, glandele salivare minore. O acumulare submucoasă de mucus determină un chist cu retenție de mucus. Deoarece majoritatea acestor chiste nu prezintă un strat epitelial, se consideră că ele sunt cel mai des produse prin ruperea unui sistem canalicular, cu extravazare de mucus, și nu prin obstrucția canalului, așa cum s-a crezut anterior. Cea mai obișnuită localizare a unui chist mucos sau mucocel este mucoasa labială a buzei inferioare (Fig. 15-1). Aceste leziuni sunt în mod tipic mai mici de 1 cm în diametru, netede, rotunde și prezintă o nuanță albăstruie. Tratamentul de elecție este excizia. Marsupializarea singură este rezervată pentru leziunile extinse. Ranula este un tip de chist cu retenție de mucus care ia naștere din glandele salivare principale, cel mai frecvent glandele sublinguale. Aceasta este de asemenea tratată prin excizie, dar având în vedere localizarea ei în podeaua cavității bucale și, în unele cazuri, dimensiunea ei mare, ea poate necesita o disecție meticuloasă pentru a evita lezarea nervului și hemoragia postoperatorie. Frecvent este necesar să rezecăm glanda sublingual afectată în continuitate pentru a preveni recurența.

Un epulis este o leziune granulomatoasă a gingiei; ca și oriunde în altă parte în organism, ea reprezintă un răspuns inflamator exagerat la o agresiune minoră. Există două subtipuri: epulis congenital este în mod tipic descoperit la nivelul maxilarului anterior al nou-născuților; epulis gravidarum apare la aproximativ 1% din femeile gravide și în mod normal se rezolvă spontan atunci când perioada de graviditate ia sfârșit. Numai epulidele simptomatice trebuie să fie excizate.

Granuloamele reparatorii periferice cu celule gigante apar de asemenea cel mai frecvent pe gingie. Celula „gigantă" de origine se aseamănă cu un osteoclast. Aceste granuloame sunt polipoide, submucoase și fibroase. Ele pot crea ulcerație și hemoragie a mucoasei supraiacente. Radiografiile pot dezvălui eroziunea osului subiacent. Excizia trebuie să fie completă pentru a preveni recurența. Termenul „periferic" se referă la originea acestor tumori în țesutul moale, spre deosebire de granuloamele reparatorii centrale cu celule gigante, care, deși similare histologic, au originea în os. Granuloamele reparatorii periferice cu celule gigante sunt de 4 ori mai frecvente decât tipul central. Acestea din urmă sunt leziuni ce se extind în interiorul osului și care în mod tipic se prezintă la nivelul mandibulei adulților tineri. Ele au fost raportate și la nivelul sinusurilor paranazale, al orbitei, al boltei craniene și al osului temporal. Ele trebuie să fie diferențiate de tumorile osoase adevărate cu celule gigante (care prezintă potențial malign), tumorile brune din hiperparatiroidism, chistele osoase traumatice și displazia fibroasă. Chiuretarea completă este, în general, curativă.

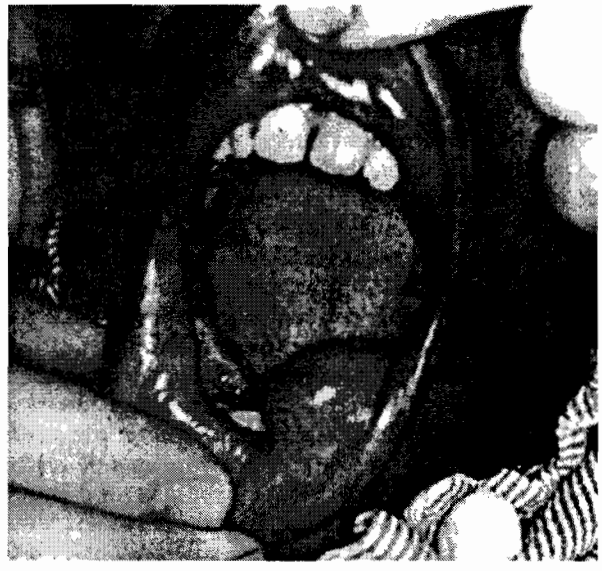


Fig. 15-1. Chist mucos al buzei, cea mai obișnuită localizare pentru această leziune. Mucocelul a fost determinat de ruperea unui canal al glandei salivare minore cu revărsarea mucusului în țesutul înconjurător.

Limba și laringele sunt localizări frecvente pentru dezvoltarea papiloamelor. Ele sunt determinate de papilomavirusul uman, care induce proliferarea epitelială scuamoasă sub formă de leziuni pediculate, neregulate, moi, care prezintă recurență și produc obstrucția căii aeriene. Eradicarea poate fi realizată prin excizie sau cauterizare utilizând un laser cu dioxid de carbon. Alte formațiuni benigne obișnuite ale limbii includ fibroame, neurofibroame și noduli tiroidieni linguali. Aceștia din urmă pot fi dormanți pe parcursul copilăriei și apoi se măresc rapid în timpul pubertății.

În 1926, Abrikossoff a descris tumori benigne rare care implică limba, pe care le-a denumit mioblastoame cu celule granulare, datorită presupusei lor origini din celulele musculare embrionare. În prezent, se consideră că ele derivă din celulele Schwann și s-a descoperit că apar de-a lungul întregului tract aerodigestiv, în special la nivelul laringelui. La nivelul limbii ele apar în mod tipic ca tumefacții ferme, submucoase în treimea medie și, de aceea, pot mima carcinomul cu celule scuamoase. Excizia în pană este curativă.

Stratul care acoperă interiorul cavității bucale este subiectul unui număr de afecțiuni ulcerative. Ulcerul aftos idiopatic este cel mai obișnuit tip. Ciclul ulcerație dureroasă și vindecare spontană se poate produce de câteva ori pe an și persistă timp de mai mulți ani. Alte ulcere similare prezintă factori cauzali identificabili, incluzând infecția virală cu herpes simplex, deficiențe nutriționale cuprinzând vitamina B, folat sau fier și stresul emoțional. Aceste ulcere răspund deseori la steroizi topici. Multiple ulcerații orale dureroase pot fi o manifestare de pemfigus vulgaris. Acesta poate fi însoțit de toxicitate severă, generalizată. Tipic, boala apare în decada 5-7 de viață la pacienții de origine mediteraneană. Ulcerele debutează ca bule intraepiteliale care ulterior se rup și ulcerează. Epiteliul supraiacent poate fi îndepărtat cu ușurință (semnul Nikolsky). În eritemul multiform ulcerații orale dureroase persistente sau recurente apar pe fundalul unui eritem oral difuz. Examenul biopsic dezvăluie un infiltrat celular limfocitar perivascular. Afectarea tegumentară separată poate sau nu să fie prezentă. Au fost propuse o varietate de cauze. Tratamentul cu steroizi sistemici și antimetaboliți este deseori necesar.

Ulcerele dureroase, discrete sunt prezente și în sialometaplazia necrotizantă. Aceasta este o boală inflamatorie benignă a glandelor salivare minore, care apare, de obicei, pe palatul dur. Se crede că traumatismul local conduce la ischemie locală progresivă și ulcerație. Diferențierea histologică de cancerul cu celule scuamoase sau carcinomul mucoepidermoid poate fi extrem de dificilă prin biopsie incizională. De aceea, deși aceste ulcere se vor vindeca de regulă spontan în 6-10 săptămâni fără tratament specific, în cazurile în care diagnosticul corect rămâne neclar după biopsia incizională, este prudentă excizia completă a ulcerului.

Descrierea și semnificația leucoplakiei și a eritroplaziei vor fi prezentate mai târziu în cursul acestui capitol. Alte leziuni albicioase cu aspect de placă ale cavității bucale includ nevul spongios alb, lichenul plan și leucoplakia păroasă orală. Din punct de vedere histologic toate dezvăluie parakeratoză. Nevul spongios alb este o afecțiune ectodermală familială rară care afectează difuz cavitatea bucală într-un mod benign, autolimitat. Lichenul plan este o afecțiune mucocutanată degenerativă cu o bază probabil autoimună. Leziunile bucale pot să apară cu sau fără manifestări cutanate și pot deveni cu timpul erozive. Carcinomul oral cu celule scuamoase a fost descoperit în asociere cu lichenul plan cu o incidență variind între 0,09% și 10% pe diferite serii. De aceea, ca și în leucoplakia orală, retinoizii sistemici și topici au fost evaluați în tratamentul lichenului plan oral pentru a contracara afecțiunea în sine și, mai important, pentru a supresa presupusul potențial crescut al mucoasei orale către degenerare în carcinoame invazive în aceste condiții. Leucoplakia păroasă orală este o formă de parakeratoză recent descrisă la pacienții cu SIDA sau alte forme de imunosupresie, precum pacienții cu transplant renal sau leucemie. Plăcile groase, aspre apar în mod tipic pe suprafața laterală a limbii și devin simptomatice când sunt suprainfectate cu Candida. Tratamentul include medicație antifungică, agenți antivirali sau excizie chirurgicală.

Nasul

Polipii apar obișnuit în cavitatea nazală și sinusurile paranazale. Ei apar cu frecvență egală la bărbați și femei și la toate grupele de vârstă după adolescență. 10% din copiii cu fibroză chistică pot, de asemenea, dezvolta polipi nazali. Polipii sunt deseori multipli, afectând ambele părți ale cavității nazale și sinusurile paranazale. Ei se pot prezenta cu obstrucție nazală, secreție nazală mucoasă sau anosmie. Cei care iau naștere în regiunea cornetelor nazale și a etmoidului sunt în principal alergici ca origine, pe când cei ai cavității nazale posterioare sunt cel mai adesea infecțioși. Tratamentul medical va include o evaluare pentru depistarea alergiilor. Aspirina va fi oprită sau evitată, deoarece există o asociere între utilizarea aspirinei și formarea polipilor nazali. Dacă evaluarea alergică este negativă, se începe o probă empirică cu antimicrobiene. Spray-urile nazale cu steroizi pot fi utile. Atunci când tratamentul medical eșuează, intervenția chirurgicală poate fi necesară. Simpla polipectomie prezintă o rată mare de recurență și poate fi necesară excizia deschisă sau endoscopică mai extinsă.

Formațiunile papilomatoase pot apărea pe tegumentul nazal sau în cavitatea nazală. Papilomul scuamos este o leziune verucoasă exofitică determinată de papilomavirus și este prezent pe tegumentul septului, vestibulului sau al aripilor nazale. El este tratat ca și alți negi cutanați. Papilomul inversat (numit și papilomul schneiderian, papilomul scuamos sau papilomatoză) este o masă polipoidă ce apare pe peretele nazal lateral, tipic la bărbații de vârstă medie. Numele este derivat din aspectul lui histologic, cu un model de creștere proliferativă „inversată". Semnificația acestei leziuni constă în prezentarea ei cu simptome de obstrucție nazală, rată de recurență de 50% după efectuarea numai a polipectomiei și asocierea ei cu carcinomul invaziv cu celule scuamoase concomitent (8%) și consecutiv (4%). De aceea, rezecția mai extinsă și supravegherea îndeaproape sunt indicate și pot scădea rata de recurență la 6%.

Angiofibroamele nazofaringiene juvenile sunt benigne, dar reprezintă neoplasme fibrovasculare foarte expansive și distructive, care apar în mod tipic la adolescenții de sex masculin între 10 și 20 de ani. Având originea în cavitatea nazală superioară, ele pot eroda pe o suprafață mare în sinusurile paranazale, orbită, fosa pterigomaxilară și fosa craniană mijlocie. Simptomele precoce includ obstrucția nazală și epistaxisul, iar leziunile mai avansate pot produce anosmie, proptoză sau disfuncție a nervilor cranieni. Tratamentul necesită obișnuit embolizare angiografică urmată de extirpare chirurgicală. Aproximativ 10% necesită o abordare combinată intracraniană/extracraniană. Radioterapia este, în general, rezervată bolii reziduale sau recurente, deși a fost de asemenea raportată utilizarea ei cu succes ca o modalitate principală de tratament.

Sinusurile paranazale

Deși termenii sunt deseori utilizați în mod interschimbabil, chistele cu retenție de mucus și mucocelele sinusurilor paranazale sunt entități diferite cu patogeneză, istoric natural și conotații distincte. Chistele cu retenție de mucus apar ca un rezultat al blocării secreției din canalele secretorii microscopice ale glandelor mucoase din stratul ce căptușește cavitatea sinusului paranazal, posibil ca o sechelă de sinuzită. Masa de lichid care rezultă rămâne separată de peretele osos al sinusului și astfel continuă să fie înconjurată de aerul din sinus, cu excepția bazei sale. Rareori, ele pot crește pentru a ocupa întreg sinusul, moment în care va fi dificil să le diferențiem de mucocelele mai virulente. Radiografic ele apar ca mase distincte care sunt delimitate de aerul din sinus. Cea mai obișnuită localizare a chistelor cu retenție de mucus ale sinusurilor paranazale este sinusul maxilar, unde ele sunt de

obicei prezente ca o descoperire accidentală, asimptomatică, pe radiografie. 10% din radiografiile de rutină ale sinusurilor dezvăluie prezența acestor chiste în sinusul maxilar. Ele sunt considerate cele mai obișnuite leziuni benigne ale maxilarului. Tratamentul este rareori necesar.

Spre deosebire de chistele mucoase nedureroase, mucocelele sinusurilor paranazale, deși benigne, pot fi leziuni expansive, foarte distructive. Acestea sunt determinate de blocajul macroscopic al ostiumului sinusului de către neoplasme epiteliale, osoase sau procese inflamatorii, sau ca rezultat al unui traumatism (de ex. fracturi ale oaselor feței). Secrețiile mucoase se acumulează apoi în întreg sinusul. Prin persistența secrețiilor se produce un efect presional asupra peretelui întregului sinus, deplasând atât stratul epitelial, cât și peretele osos. În final, aceasta poate determina îngroșarea și distrucția peretelui, astfel încât mucocelul poate „invada" structurile vitale adiacente. Imaginile CT sau MRI sunt necesare pentru a delimita extinderea completă a procesului, dar diferențierea clinică de un carcinom poate fi dificilă. Cel mai adesea mucocelele apar în sinusurile frontale, urmate în ordinea frecvenței de sinusurile etmoidal, maxilar și sfenoidal. În cazul localizării în sinusul frontal, ele se prezintă cel mai adesea cu cefalee frontală. 60% din mucocelele sinusului frontal erodează prin podeaua sinusului (plafonul orbitei), determinând proptozis și tumefacție frontală. Lăsate netratate, pot rezulta diplopie și chiar cecitate. Simptomele determinate de mucocelele altor sinusuri depind de direcția lor de diseminare. Din fericire, extensia intracraniană este rară. Mucocelele care devin infectate sunt denumite piocele; se prezintă cu semne și simptome adiționale de sinuzită. Tratamentul definitiv al unui mucocel include evacuarea conținutului sinusului printr-un abord deschis. Întreg stratul mucos al sinusului trebuie să fie apoi îndepărtat și canalul sinusului obstruat cu mușchi sau os. Rămâne controversată problema dacă restul sinusului însuși să fie apoi obliterat sau nu și, dacă da, cu ce material (de exemplu mușchi, țesut adipos, os spongios).

Laringele

Cea mai obișnuită tumoră benignă a laringelui este papilomul, care explică mai mult de 90% din tumorile laringiene. Papiloamele, probabil determinate de papilomavirusul uman, apar, de obicei, pe corzile vocale și se prezintă, de regulă, cu răgușeală. Ele pot fi descoperite în orice localizare la nivelul laringelui, precum și pe pereții hipofaringelui sau ai faringelui și se prezintă ca tumori exofitice pediculate. Papiloamele laringiene pot fi grupate în tipul juvenil sau tipul adult, în funcție de vârsta de debut. În cazul tipului juvenil, există o predominanță de 2:1 pentru sexul feminin și raportul este inversat în grupul adult. Evoluția tipică a fiecărui tip este de asemenea foarte diferită. La adulți tumorile sunt deseori solitare și rareori reapar după excizie. La grupul juvenil leziunile tind să fie multiple, pot reapărea și pot disemina rapid după excizie. Cauza acestor diferențe nu este cunoscută. Papiloamele laringiene sunt de obicei tratate prin excizie cu laser.

Alte tumori benigne mai rare ale laringelui includ tumorile oncocitice și mioblastoamele cu celule granulare. Primele se prezintă ca o formațiune submucoasă netedă, iar ultimele ca o formațiune mucoasă sesilă. Cea mai obișnuită localizare a ambelor este reprezentată de corzile vocale, și, de aceea, ele se prezintă de asemenea în mod tipic cu răgușeală. Condroamele laringelui sunt tumori benigne cartilaginoase rare, care apar cel mai frecvent pe cartilajul cricoid. Ele pot determina răgușeală, obstrucție respiratorie sau disfagie. Toate aceste tumori benigne sunt tratate prin excizie conservatoare.

Un laringocel reprezintă o herniere a ventriculului laringian. Există 3 forme, clasificate în funcție de localizarea lor. Laringocelul intern rămâne limitat la laringe și se prezintă ca o mărire a unei corzi false. Laringocelul extern protruzionează prin membrana tirohioidiană, determinând tumefacție la nivelul regiunii cervicale anterioare. Apar și combinații între aceste două tipuri, denumite laringocele mixte. Patogeneza este considerată a fi asociată cu creșteri cronice ale presiunii intralaringiene. Dovezi care susțin această teorie includ faptul că muzicienii și cântăreții prezintă o predispoziție pentru dezvoltarea lor. Simptomele depind de localizarea la prezentare, tipul intern determinând deseori răgușeală, iar cel extern rămânând cel mai frecvent asimptomatic. Tratamentul include ligatura tijei laringocelului și repararea peretelui ventricular slăbit.

Tumorile odontogenice şi osoase

Tumorile odontogenice

O varietate de chiste și tumori ale mandibulei și maxilarului pot avea originea în celulele progenitoare ale dezvoltării dinților. Majoritatea acestor leziuni odontogenice sunt benigne și pot fi tratate conservativ. Ameloblastoamele (adamantinoamele) au originea în lamina dentală și deseori sunt asociate la pacienții tineri cu dinți încastrați. Prezentarea lor obișnuită este aceea a unei formațiuni nedureroase la nivelul mandibulei, cu un aspect multilocular, radiotransparent pe radiografie. Ele apar de 4 ori mai frecvent la nivelul mandibulei decât al maxilarului. Deși cresc lent, ele pot ajunge la dimensiuni mari și pot eroda osul adiacent (Fig. 15-2). Tratamentul constă în rezecția întregii leziuni cu o margine osoasă pentru a preveni recurența locală. Mixoamele și tumorile Pindborg (tumori odontogenice epiteliale calcificate) sunt similare ca prezentare și tratament, și ele necesită de asemenea pentru vindecare o rezecție în bloc.

Al doilea grup de tumori odontogenice, incluzând chistele odontogenice calcificate, (chistele Gorlin), fibroamele ameloblastice, cementoamele și keratochistele, sunt, în general, mai puțin agresive decât cele discutate mai sus și sunt tratate eficient prin enucleere și excizie a leziunii în toată grosimea ei.

Tumori nonodontogenice

Tumorile din acest grup iau naștere din osul care nu este implicat în dezvoltarea dintelui. Torus reprezintă o proeminență benignă, cu creștere lentă, pe suprafața osului. Torus

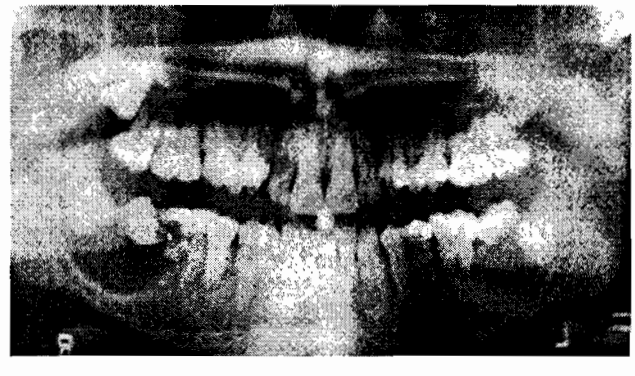


Fig. 15-2. Chiste dentare (odontogenice) bilaterale ale alveolei mandibulare evidențiind resorbția rădăcinilor osoase.

palatinus apare la nivelul liniei mediane a palatului dur, iar torus mandibularis se dezvoltă, de obicei, pe suprafața lingual a mandibulei opusă premolarilor, deseori bilateral. Ambele sunt leziuni frecvente. În Statele Unite 20% din populație prezintă un torus palatinus și 8% un torus mandibularis. Există dovezi că ele sunt transmise genetic prin gene dominante autosomale cu penetranță incompletă. Tumorile torus apar deseori în preajma pubertății și au creștere lentă. Ele pot induce ulcerația mucoasei supraiacente, astfel mimând un neoplasm mucos. Nu este necesar nici un tratament, decât dacă ele interferă cu fonația, masticația sau utilizarea danturii, moment în care se realizează simpla excizie.

Exostozele sunt similare cu tumorile torus și, de asemenea, apar în mod obișnuit la nivelul mandibulei. Ele sunt proliferări osoase localizate, care pot fi nodulare, pediculate sau plate și sunt deseori multiple. Cel mai adesea ele se prezintă în maxilar la nivelul fosei canine ca o formațiune submucoasă, distinctă, dură. Numai formațiunile simptomatice necesită excizie.

Osteoamele sunt tumori cu creștere lentă ale osului matur, care apar în (intraosos) sau la periferia osului afectat. Leziunile periferice sunt deseori atașate de osul cortical printr-un pedicul dens. Afectarea osoasă în afara feței și craniului este rară. Cel mai frecvent ele apar la nivelul mandibulei pe fața lingual a ramurii sau pe marginea inferioară a unghiului mandibulei. Osteoamele pot să apară și la nivelul sinusurilor paranazale, unde ele pot crește până la o dimensiune mare. Excizia este recomandată atunci când proliferarea continuă invadează structuri vitale sau devine inacceptabilă din punct de vedere estetic. Osteoamele multiple reprezintă una din manifestările sindromului Gardner, celelalte fiind chiste de incluziune multiple ale tegumentului, dinți supranumerari și polipoza familială.

Displazia fibroasă este o afecțiune osoasă benignă de cauză necunoscută în care osul cortical este înlocuit de țesut fibros imatur. Deseori țesutul fibros proliferează și se extinde dincolo de limitele normale, distorsionând și comprimând structurile vitale. 70% dintre pacienți prezintă afectare a unui singur os – monostotic – și 30% prezintă forma poliostotică. La nivelul capului și al regiunii cervicale, mandibula sau maxilarul sunt cel mai adesea afectate. Sindromul Albright include displazia fibroasă poliostotică, pubertate precoce, pete cafea cu lapte și câteva anomalii endocrine. Tratamentul pacientului cu displazie fibroasă este dictat de agresivitatea afecțiunii și variază de la simpla observație la rezecția locală extinsă și reconstrucție. Degenerarea malignă apare la 1% din pacienți și poate fi legată de radioterapia anterioară. Degenerarea malignă va fi suspectată pentru orice leziune care suferă o creștere rapidă sau determină durere semnificativă.

CARCINOAMELE

Considerații generale

Tumorile maligne care apar la nivelul capului și al regiunii cervicale sau al tractului aerodigestiv superior prezintă comportamentul general al majorității tumorilor solide: creștere locală, diseminare locoregională și metastazare la distanță. Totuși, efectul lor, înainte de tratament și ca o consecință a tratamentului, depinde mai mult decât în cazul majorității altor neoplasme de perturbarea locală a funcției. Două funcții vegetative principale ale ființei umane – alimentația și respirația – sunt afectate de sinergia intricată a oaselor, nervilor, mușchilor și cavităților tapetate de mucoase care alcătuiesc capul și regiunea cervicală. Carcinomul invaziv perturbă acest echilibru fin, determinând nu numai proliferarea celulelor anormale, dar și tulburări ale alimentației, respirației și fonației, care se pot prezenta ca malnutriție, obstrucție a căilor aeriene superioare și pneumonie de aspirație recurentă. Astfel, spre deosebire de adenocarcinomul de sân, colon și stomac, melanomul malign, carcinomul cu celule scuamoase al plămânului și majoritatea altor tumori solide, în care evenimentul fatal este aproape întotdeauna malignitatea diseminată, 60% din pacienții cu o tumoră malignă fatală a capului sau a regiunii cervicale decedează fără dovada clinică a metastazelor la distanță de boala locală/regională. Invazia sistemului nervos central, ruptura vaselor mari, obstrucția de căi aeriene și infecția locală invazivă sunt cauzele obișnuite de deces la acești pacienți (Fig. 15-3). Datorită istoricului natural predominant local și locoregional al acestei boli, o atenție semnificativă trebuie acordată diagnosticului și tratamentului local.

Majoritatea tumorilor maligne care se dezvoltă deasupra claviculelor sunt carcinoame cu celule scuamoase (carcinoame epidermoide) cu originea în epiteliul respirator și scuamos stratificat al tractului aerodigestiv superior. Deși există unele diferențe în ceea ce privește istoricul natural al tumorilor cu originea la diferite niveluri ale tractului aerodigestiv superior, probabil dependente de caracteristicile aportului sanguin, ale drenajului limfatic sau ale tipului histologic specific acelei regiuni, majoritatea carcinoamelor cu celule scuamoase ale capului și regiunii cervicale se comportă similar. Expresia lor clinică unică depinde de întreruperea activității normale proprii epicentrului lor și acelor regiuni spre care disemincează (Fig. 15-4). Astfel, carcinomul nazofaringian se poate prezenta cu obstrucție nazală și evoluție spre disfuncție de nervi cranieni și invazie a sistemului nervos central, precum și metastaze în regiunea cervicală; carcinomul podelei cavității bucale se poate prezenta cu durere, limitare a mobilității limbii și disfagie, determinând malnutriție și, uneori, aspirație.

Mai mult, abordarea terapeutică a malignității poate să interfere cu funcția normală. Laringectomia și glosectomia alterează, în mod evident, extrem de mult fonația și deglutiția. Radioterapia, utilizată singură sau în combinație cu intervenția chirurgicală, poate determina deficiențe ale olfacției, salivației și controlului infecției la nivelul tractului aerodigestiv superior. De aceea, supraviețuirea pacientului cu cancer al capului și regiunii cervicale necesită luarea în considerare atât a creșterii tumorale, cât și a funcției locale reziduale în formarea planului terapeutic. Alegerea adecvată a radioterapiei, chirurgiei extirpative, chimioterapiei și chirurgiei reconstructive este crucială în încercarea medicului de a prelungi viața și de a restabili o funcție și un aspect rezonabile. Este esențială o abordare multidisciplinară a acestui grup de tumori.

Atât la copii, cât și la adulți, tumorile (altele decât carcinomul cu celule scuamoase) benigne și maligne și alte tumori importante clinic pot avea originea la nivelul capului și al regiunii cervicale (Fig. 15-5). Deși unele dintre acestea mai probabil vor evolua spre boală metastatică precoce, majoritatea prezintă un efect local semnificativ atât ca exprimare clinică, cât și ca tratament. La adulți neoplasmele glandelor salivare sunt următorul grup de leziuni ca importanță la nivelul capului și al regiunii cervicale.

Epidemiologie

Carcinomul cu celule scuamoase al capului și regiunii cervicale nu este o problemă majoră de sănătate în Statele Unite. Localizările combinate în tractul aerodigestiv superior explică aproximativ 23 de cazuri noi la 100.000 de bărbați și 8 la 100.000 de femei sau aproximativ 6% din cazurile noi

Fig. 15-3. *A.* Recurența locală a carcinomului cu celule scuamoase al cavității bucale, afectând trigonul retromolar cu infiltrarea mușchilor pterigoidieni, a fosei infratemporale, a nervului trigemen și satelitoză cutanată. Nu există dovezi de metastaze la distanță. *B.* Recurența regională necontrolată la nivelul regiunii cervicale a carcinomului cu celule scuamoase a amigdalei tratat prin disecția regiunii cervicale și iradiere, prezentând ulcerație și invazia mastoidei și a oaselor occipitale.

A *B*

de cancer la bărbați și 2% la femei. Există 30.000–40.000 de cazuri noi de cancer ale capului și regiunii cervicale și 10.000–15.000 de decese pe an. Aproximativ o treime din pacienții care dezvoltă un carcinom cu celule scuamoase al tractului aerodigestiv superior vor deceda datorită lui. În Statele Unite ratele de incidență și mortalitate au rămas relativ stabile pe parcursul ultimilor 40 de ani la bărbații de rasă albă, dar au crescut dramatic pentru majoritatea localizărilor la bărbații de altă rasă decât cea albă și la femeile din ambele grupe (Fig. 15-6). Ca și pentru multe tumori solide, incidența bolii crește cu vârsta la ambele sexe fiind foarte rară sub vârsta de 30 de ani, cu excepția pacienților imunodeprimați. În Statele Unite se pare că există o relație clară între carcinomul cu celule scuamoase al tractului aerodigestiv superior și utilizarea cronică a tutunului și alcoolului împreună. Deși utilizarea fie a tutunului singur, fie a alcoolului singur crește probabilitatea carcinomului cu celule scuamoase al tractului aerodigestiv superior, abuzul cumulat crește cu mult riscul (Fig15-7). Creșterile observate anterior ale incidenței carcinomului cu celule scuamoase la femei au fost probabil rezultatul acceptării pe scară largă a fumatului de țigarete printre femei în decursul ultimilor 30 de ani. În lumea occidentală combinația de tutun și alcool în diferite forme pare a fi cauza predominantă a acestei boli; deși există unele mici variații, rata de mortalitate este similară de la țară la țară. Țigareta, țigara și fumatul pipei, mestecarea și prizarea tutunului au fost toate implicate, la fel ca și băuturile alcoolice tari distilate, berea, vinul și chiar apa de gură, care în multe forme are un conținut ridicat în alcool. Relația demonstrată anterior între azbestoză și tutun și carcinogeneza cancerului pulmonar este

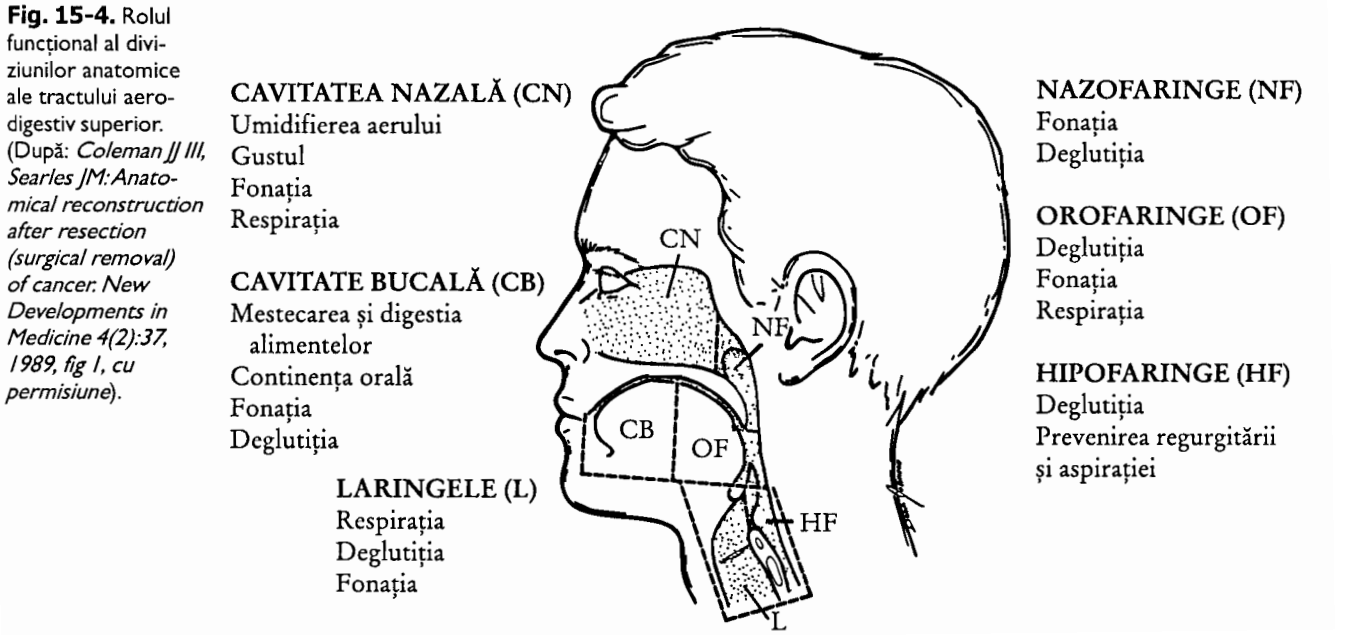
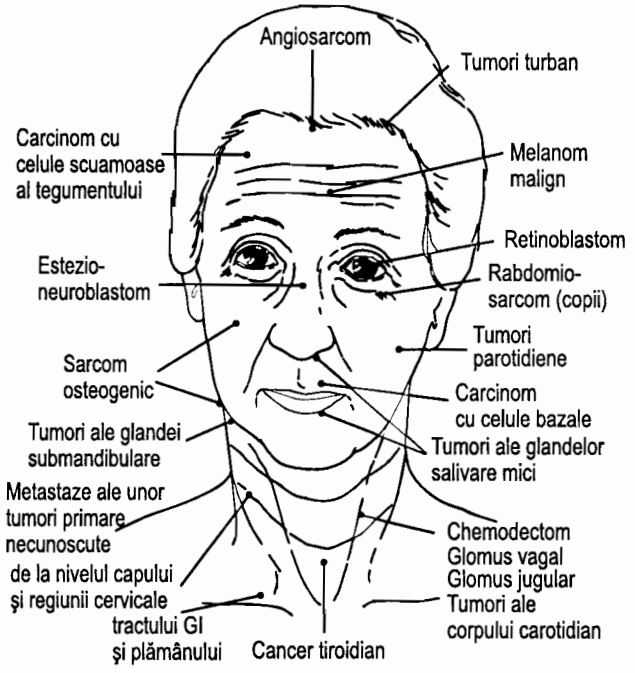
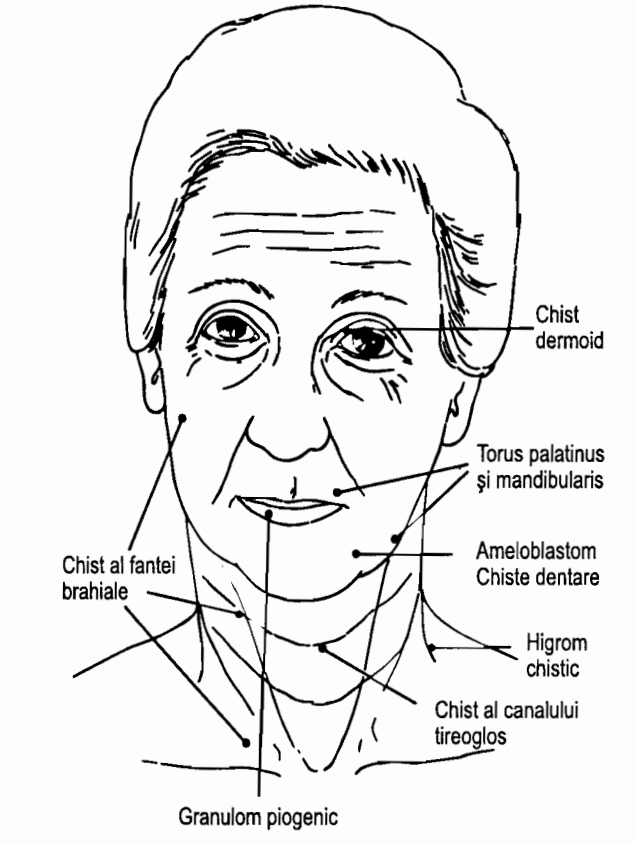


Fig. 15-4. Rolul funcțional al diviziunilor anatomice ale tractului aerodigestiv superior. (După: *Coleman JJ III, Searles JM: Anatomical reconstruction after resection (surgical removal) of cancer. New Developments in Medicine 4(2):37, 1989, fig 1, cu permisiune*).



PROCESE MALIGNE ALE CAPULUI ŞI ALE REGIUNII CERVICALE



TUMORI BENIGNE ALE CAPULUI ŞI ALE REGIUNII CERVICALE.

Fig. 15-5. Deși carcinomul cu celule scuamoase reprezintă 95% din malignitățile capului și ale regiunii cervicale, alte tumori maligne (*A*) și benigne (*B*) pot fi observate la populația adultă.

probabil operantă și în cazul carcinomului cu celule scuamoase al tractului aerodigestiv superior.

Carcinomul cu celule scuamoase al capului și regiunii cervicale este endemic în alte părți ale lumii, cu incidențe ajun-

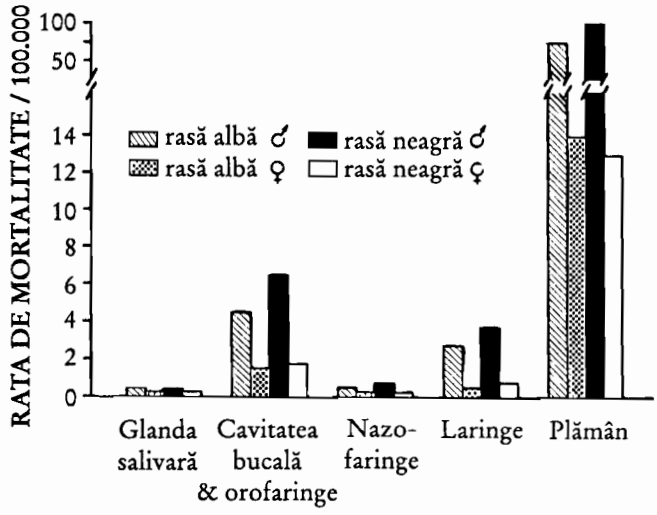


Fig. 15-6. Ratele de mortalitate / 100.000 persoane, 1970-1979, în funcție de localizarea bolii primare, rasă și sex, cu modificările procentuale din 1950 până în 1959. (Derivat după: *Blitzer PH: Epidemiology of head and neck cancer. Semin Oncol 15:2, 1988, cu permisiune*).

gând la 50% de cazuri noi în Bombay, India, unde mestecarea de pan, o combinație de tutun, nuci și var ($CaOH_2$), determină carcinom bucal. În întreaga Asie Sudică utilizarea combinațiilor de nuci și tutun determină în mod similar o frecvență crescută a cancerelor orale. În culturi precum cele din Asia de Sud și Sud-Est, unde alcoolul nu este utilizat în mod obișnuit, prevalența deficiențelor vitaminice și fibroza submucoasă locală a mucoasei bucale pot juca un rol adjuvant important. Fumatul invers (fumatul de țigarete și țigări cu capătul aprins în interiorul cavității bucale) contribuie în mod similar la incidența crescută a cancerelor orale și ale palatului observată în India și în unele părți ale Americii Centrale și de Sud. S-a descoperit o rată neobișnuit de mare de cancere nazale și paranazale în Africa de Sud, unde nichelul contaminează tutunul inhalat prin prizare și unde el și alte substanțe sunt contaminanți industriali printre lucrătorii în industriile nichelului, mobilei și încălțămintei.

În China Sudică și în țările Coastei Pacificului carcinomul nazofaringelui este extrem de obișnuit la bărbați și femei, până la de 20 de ori mai frecvent decât în Statele Unite. Factorii cauzali sunt neclari, deși au fost propuse fumul

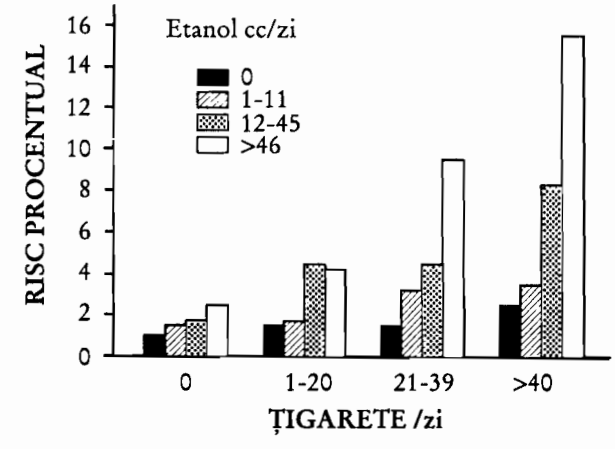


Fig. 15-7. Riscul relativ de dezvoltare a carcinomului cu celule scuamoase în funcție de consumul zilnic de țigarete și alcool.

inhalat, aburul de la gătit, poluanții chimici și altele, la fel ca și ingestia de pește sărat. Rolul virusului Epstein-Barr (EBV) în etiologia și istoricul natural al carcinomului nazofaringian este neclar. Infecția cu EBV este prevalentă în acest grup și se pare că există o relație strânsă între titrurile serice crescute de EBV și risc. În pofida diferențelor dintre agenții cauzali propuși în întreaga lume, apare clar faptul că un factor important în originea carcinomului cu celule scuamoase este un carcinogen chimic și că este probabil un raport de risc dozătimp liniar. Prevenirea ar putea fi posibilă.

Carcinogeneza

Cea mai simplă explicație a cauzei carcinomului cu celule scuamoase se încadrează în principiile acceptate ale carcinogenezei chimice, mai specific cocarcinogeneza, în care un agent inițiator (probabil un contaminant sau metabolit al tutunului) induce o modificare ireversibilă a ADN-ului celulei afectate. Un agent promotor (probabil alcoolul, deficiența vitaminică, inflamația bucală secundară traumatismului, igiena precară sau fibroza submucoasă) permite ca modificarea ireversibilă să se manifeste ea însăși ca o malignitate identificabilă histologic și clinic. Inițierea implică alterarea ADN-ului prin adiție prin legare covalentă, substituție, deleție sau alt mecanism. Promoția implică teoretic facilitarea exprimării ADN-ului anormal prin activarea suprafeței celulare și a receptorilor citoplasmatici proteici sau alte reacții cu celula epitelială. Această teorie este compatibilă cu multe caracteristici epidemiologice și clinice ale carcinomului cu celule scuamoase al tractului aerodigestiv superior. Incriminarea utilizării cronice implică faptul că inițerea singură nu este suficientă pentru dezvoltarea malignității. Pe lângă localizările din nazofaringe și laringe, unde există un contact cu fumul de tutun inhalat sau expirat, este posibilă expunerea la doze mari a cavității bucale, limbii și mucoasei bucale, deoarece metaboliții tutunului sunt secretați în salivă și se depun în șanțurile lingual și bucal. Inflamația cronică atribuită utilizării frecvente a alcoolului poate stimula proliferarea locală a celulelor epiteliale și reacționează cu celulele reproducătoare pentru a permite exprimarea ADN-ului alterat anterior.

Rolul carcinogenezei virale prin inițiere și promoție este neclar, dar cu siguranță suspectat. S-a observat că pacienții cu papilomatoză a cavității nazale și laringelui determinată de papilomavirusul uman prezintă un risc mai mare de dezvoltare a carcinomului invaziv cu celule scuamoase. Studii recente ale ADN-ului din carcinomul cu celule scuamoase al cavității nazale și sinusurilor paranazale utilizând reacția de polimerizare în lanț au identificat tipurile 16 și 18 de papilomavirus uman (HPV), în timp ce ele nu au fost identificate în tumori de alt tip histologic (adenocarcinom, adenoid chistic etc). Au fost descoperite de asemenea 16 genoame de HPV în carcinomul cu celule scuamoase al laringelui, mucoasei bucale, limbii și metastazelor ganglionare limfatice cervicale. Creșterea anticorpilor antivirus Epstein-Barr este asociată cu prezența carcinomului nazofaringian, dar nu este destul de specifică pentru a fi de uz clinic, deoarece infecția virală este frecventă. Faptul că virusul joacă fie un rol inițiator, fie promotor în carcinogeneză este sugerat de prezența genomului viral Epstein-Barr în metastazele cervicale, precum și în tumora primară cu origine în nazofaringe, însă în absența sa în ganglionii limfatici ai pacienților seropozitivi, cu anticorpi Epstein-Barr care nu conțin țesut tumoral și în absența sa în tumorile metastatice cu altă histologie.

Deși malignitățile capului și regiunii cervicale nu sunt obișnuit asociate cu sindroame familiale, tumorile benigne precum exostozele, chistele sebacee și adenoamele sebacee pot fi observate în alterarea genetică ce determină sindromul Gardner și sindromul Muir-Torre. Dintre oncogenele identificate câteva au fost descoperite în carcinomul cu celule scuamoase. Oncogena int-2 legată de factorul de creștere a fibroblaștilor și gena C-myc care codifică o proteină de legare a ADN preocupată cu reglarea creșterii celulare au fost demonstrate în 11 din 21 și, respectiv 2 din 21 de carcinoame cu celule scuamoase studiate. Metodele îmbunătățite de caracterizare a ADN-ului vor clarifica rolul transformării virale, al eredității și al susceptibilității crescute în patogeneza carcinomului cu celule scuamoase.

Investigațiile actuale genetice și de biologie moleculară ale carcinomului cu celule scuamoase al capului și regiunii cervicale nu au condus încă la metode utile de tratament. Supraexprimarea oncogenelor și nivelurile crescute de oncoproteine, precum integrine $\alpha 6\beta 4$ (molecule de adeziune ale suprafeței celulare și receptorii pentru proteinele matricei extracelulare) și oncoproteinele HER2/neu au fost asociate cu diseminare locoregională rapidă și metastaze. Inactivarea genelor supresoare tumorale prin deleție sau alte mutații pare a fi un mecanism obișnuit al inițierii tumorale și evoluției ulterioare. S-a emis teoria și parțial s-a demonstrat că formarea unei tumori a capului și regiunii cervicale necesită multe evenimente genetice. Analiza in vitro a câtorva linii de carcinoame cu celule scuamoase a demonstrat alelotipuri obișnuite cu deleții la nivelul situsurilor cromozomiale 9p21, ep și 17p. Nivelul mutațiilor p53 poate prezice responsivitatea tumorii la radioterapie și chimioterapie. Alt posibil mecanism terapeutic în curs de investigare constă în elaborarea anticorpilor mediați umoral și celular față de aceste proteine supraexprimate ale celulelor tumorale. Delimitarea suplimentară a identității genetice a carcinomului cu celule scuamoase și manipularea sintezei proteinelor vor avea un rol major în tratamentul viitor.

Manifestările diverse ale SIDA includ un număr de anomalii ale capului și regiunii cervicale. S-a observat că depozite de limfocite proliferative în nazofaringe determină disfuncția trompei lui Eustachio și pot fi precursori ai limfoamelor extraganglionare observate în mod obișnuit. Carcinoamele cu celule scuamoase ale tractului aerodigestiv superior par să fie disproporționat de frecvente și neobișnuit de agresive la pacienții cu SIDA, ca și în alte stări cu imunodeficiență precum leucemia limfocitară cronică. Prezentările orale și faringiene ale sarcomului Kaposi sunt obișnuite la pacienții HIV-pozitivi și ocazional necesită intervenție chirurgicală sau radioterapeutică (Fig. 15-8). Apare, de asemenea, degenerarea chistică a ganglionilor limfatici în glandele parotide și submandibulare și în unele serii acesta a fost simptomul de debut al infecției HIV nou diagnosticate.

Istoricul natural

Tumorile maligne ale capului și regiunii cervicale urmează o evoluție relativ previzibilă de-a lungul unui șir continuu de modificări histologice, de la semnul precoce de hiperplazie cu atipie la malignitatea invazivă prost diferențiată. Prezentarea secvențială a acestor anomalii se potrivește bine cu o teorie a expunerii cronice la unul sau câțiva carcinogeni chimici. Cavitățile orală și orofaringiană normale sunt tapetate cu epiteliu scuamos stratificat similar cu tegumentul, dar fără keratinizarea caracteristică. Altă diferență dintre

Fig. 15-8. Noduli roșietici de sarcom Kaposi pe palatul dur și moale la un pacient cu complex legat de SIDA (ARC).

tegument și mucoasa bucală constă în absența pliurilor rete distincte în cavitatea bucală în stările normale. Imediat subiacent se află membrana bazală, sub care se află submucoasa, conținând agregate limfoide și canale limfatice, vase sanguine și glande mucoase și seroase. În majoritatea regiunilor cavității bucale și ale orofaringelui, mucoasa și submucoasa acoperă mușchiul. În stratul epitelial există terminații nervoase care mediază sensibilitatea specială a olfacției și gustului, precum și alte fibre nervoase. Laringele, cavitatea nazală și sinusurile paranazale sunt tapetate de epiteliu ciliat columnar pseudostratificat, care acoperă un aranjament similar de glande salivare minore, nervi și vase sanguine.

Infecția virală, iritația cronică prin malocluzie dentară, traumatismul sau infecția prin igienă dentară deficitară pot provoca un răspuns din partea epiteliului, cunoscut ca hiperplazie sau papilomatoză, în care celulele cu configurație ADN normală și structură normală a organitelor celulare proliferează determinând proiecții intraluminale mai proeminente precum și extensia mucoasei profund în submucoasă. În pofida acestor modificări, nu există manifestări celulare de malignitate (mitoză, nuclee picnotice, nucleoli proeminenți etc), iar membrana bazală de sub mucoasă rămâne intactă.

Majoritatea modificărilor clinice care reflectă aceste alterări histologice, incluzând hiperplazia, hiperkeratoza și hiperplazia pseudoepiteliomatoasă (capătul agresiv al acestui spectru, care poate fi confundată clinic cu malignitatea), au fost grupate sub termenul de leukoplakie (pată albă). Analiza histologică evidențiază hiperkeratoză și parakeratoză sau ortokeratoză (apariția de nuclee în cele mai superficiale straturi ale mucoasei cu sau fără infiltrat cu celule inflamatorii și acantoză). Abordările inițiale au impus îndepărtarea tuturor leukoplakiilor, care au fost considerate un precursor al malignității invazive. Totuși, o opinie mai recentă sugerează că această modificare nu reprezintă în sine un stadiu premalign, ci simpla dovadă a iritației cronice.

Manifestările celulare ale malignității determină diagnosticul de displazie epitelială. Absența unei evoluții normale a celulelor spre maturare caracterizează epiteliul displazic. Nucleii sunt mai mari, hipercromi și prezintă activitate mitotică. Celulele pot fi pleiomorfe cu citoplasmă bazofilică. Straturile celulare devin dezorganizate, cu pierderea ascensiunii progresive spre suprafața epiteliului și prezența de celule imature la nivelul membranei bazale, precum și la suprafața epiteliului. Extinderea modificărilor celulare individuale și pierderea polarității normale determină dacă entitatea este denumită displazie, displazie severă sau carcinom in situ. Totuși, toate aceste modificări sunt dispuse pe o membrană bazală intactă. Trecerea de la hiperplazie la displazie este considerată a fi ireversibilă și reprezintă pasul inițial în carcinogeneză. Manifestarea clinică a acestor modificări histologice a fost denumită eritroplazie sau eritroplakie sau pată roșie. Aceste leziuni apar de culoare roșie, sunt frecvent exsudative și pot prezenta leucoplakie asociată. Biopsia sau excizia este obligatorie, deoarece ele sunt premaligne și pot, de asemenea, indica prezența altei malignități adiacente.

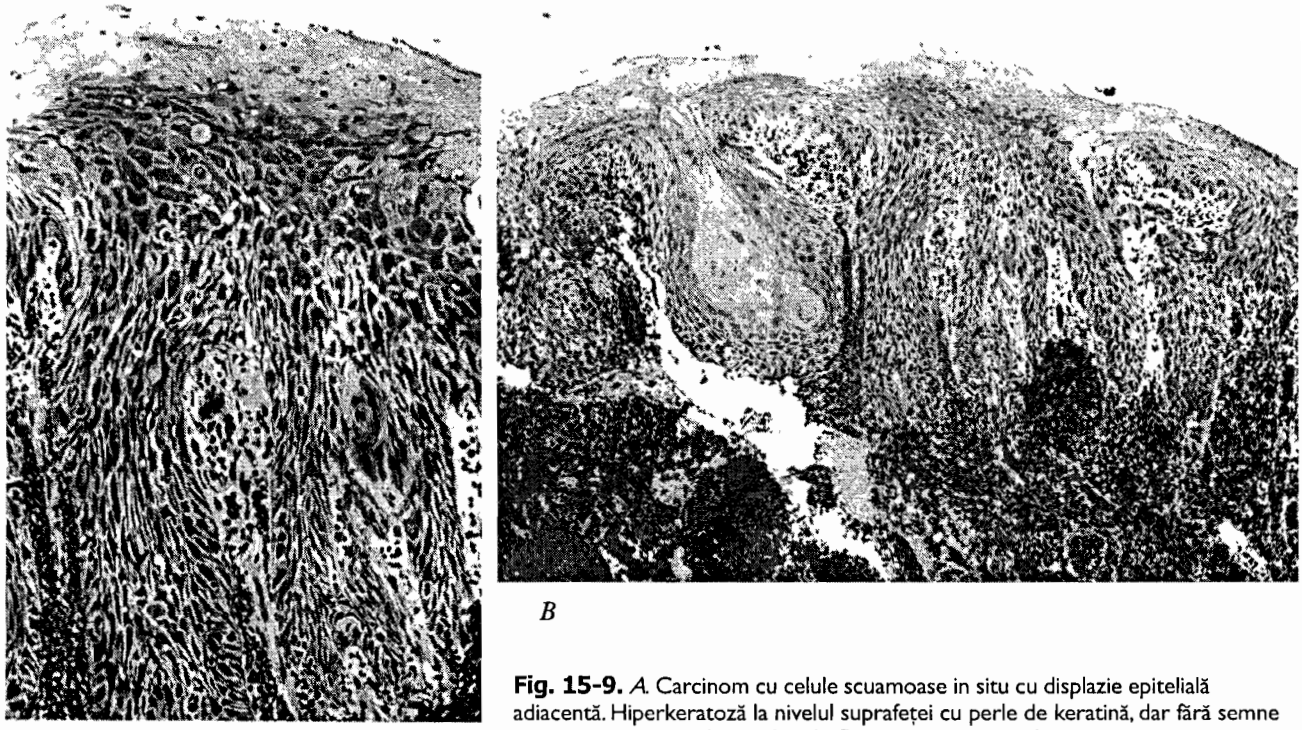
Modificările celulare ale carcinomului in situ cu pierderea integrității membranei bazale îl transformă în carcinom invaziv cu celule scuamoase. Funcția celulară perturbată determină keratinizare intracelulară sau formarea de perle de keratină (Fig. 15-9). Proliferarea în cavitatea bucală se poate manifesta macroscopic ca un carcinom exofitic, în timp ce invazia în mușchiul sau osul adiacent produce leziuni ulcerative.

Pe lângă modificările continue de la hiperkeratoză la carcinom invaziv, pacienții cu carcinom cu celule scuamoase demonstrează frecvent un alt fenomen în concordanță cu teoria carcinogenezei chimice. **Cancerizarea în câmp** sau fenomenul **mucoasa condamnată** constă în descoperirea de anomalii epiteliale de-a lungul întregului tract aerodigestiv superior la un pacient cu carcinom cu celule scuamoase cu o singură localizare (Fig. 15-10). Eritroplakia din cavitatea bucală crește riscul de carcinom invaziv al faringelui, laringelui, esofagului și plămânului. Incidența tumorilor maligne sincrone la nivelul tractului aerodigestiv superior a variat de la 4,4% la peste 10%, cele mai frecvente localizări fiind plămânul, esofagul și alte localizări de la nivelul capului și al regiunii cervicale.

Alte anomalii anatomice și tulburări funcționale sunt, de asemenea, mai frecvente la pacienții cu malignități ale tractului aerodigestiv superior. Esofagul Barrett și esofagita au fost raportate la 33% din pacienții supuși laringoesofagectomiei pentru carcinom laringian avansat. A fost descoperită o incidență globală a bolii esofagiene de 54%, cu cancer esofagian sincron la 25% din acești pacienți. Tumorile maligne metacrone sau consecutive apar de asemenea cu frecvență mai mare la pacienții cu carcinom cu celule scuamoase al tractului aerodigestiv superior decât la restul persoanelor. Plămânul, esofagul și alte localizări la nivelul capului și al regiunii cervicale sunt mai frecvente, cu un risc de până la 27%. Oprirea fumatului și a consumului de alcool poate sau nu să aibă efect protector.

Fenomenul cancerizării în câmp și frecvența mare a tumorilor maligne sincrone și metacrone la pacienții cu carcinom cu celule scuamoase al capului și al regiunii cervicale sunt în concordanță cu teoriile actuale ale oncogenezei. În mucoasa condamnată pot exista subpopulații multiple de celule neoplazice, fiecare expresia clonală a unei anomalii inițiale comune. Condițiile diferite de mediu, mutațiile ulterioare produse de insulta cronică a carcinogenilor chimici și amplificarea anomaliilor genetice la nivelul unei localizări mai mult decât în alta pot explica apariția simultană a eritroplaziei, carcinomului local bine diferențiat și metastazelor ganglionare limfatice prost diferențiate, pe măsură ce boala evoluează clinic și histologic. Aplicarea teoriei **heterogenității tumorii** la întreaga suprafață mucoasă explică multe din caracteristicile tumorilor individuale, precum rezistența la chemoterapie și radioterapie și răspunsul sistemic al pacientului la boală.

Deși teoriile malignității care susțin o evoluție pas cu pas de la boala locală la cea locoregională la cea metastatică s-au



A *B*

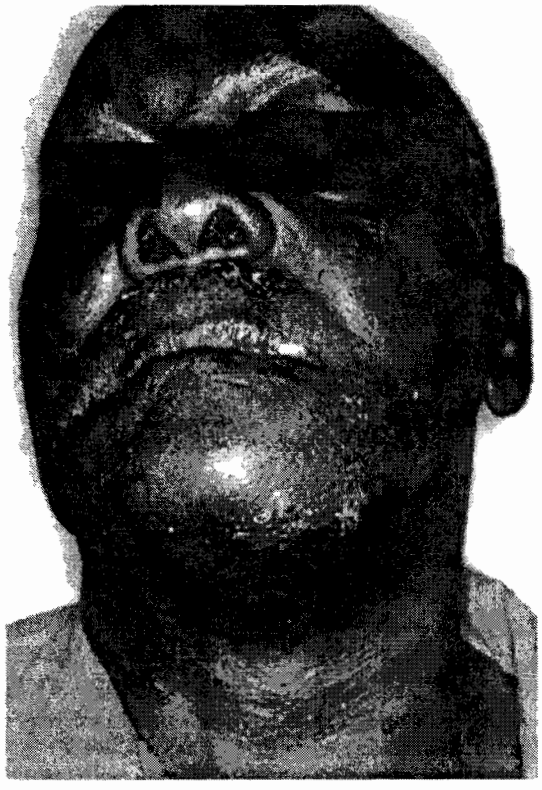
Fig. 15-9. *A.* Carcinom cu celule scuamoase in situ cu displazie epitelială adiacentă. Hiperkeratoză la nivelul suprafeței cu perle de keratină, dar fără semne de penetrare a membranei bazale. Răspuns inflamator dens cu mononucleare (Hematoxilină și eozină). *B.* Carcinom cu celule scuamoase in situ al limbii evidențiind modificări celulare de malignitate, parakeratoză, pleiomorfism celular, pierderea polarității celulare, displazie severă la nivelul pliurilor rete și keratină la niveluri mai joase decât normal. (Hematoxilină și eozină) (*Courtesy of C. Whitaker Sewell*).

dovedit a fi imprecise pentru tumorile solide gastrointestinale și ale sânului, carcinomul cu celule scuamoase al capului și al regiunii cervicale se pare că petrece o porțiune considerabilă din evoluția lui naturală în stadiile local sau locoregional. După trecerea prin membrana bazală, tumora malignă invadează țesutul mezenchimal înconjurător: mușchi, cartilaj sau os. Proteazele și enzimele colagenolitice și osteoclastice facilitează distrucția țesuturilor adiacente. Invazia nervilor subiacenți deschide spațiile perineurale și embolii tumorali pot trece în limfaticele perinervoase. Diseminarea obișnuită a tumorii se face dinspre localizarea primară prin limfaticele subiacente (Fig. 15-11) către regiunea cervicală sau prin invazie locală prin continuitate prin nerv și os către baza craniului. Agresivitatea tumorii primare și probabilitatea ei de a metastaza și capacitatea de a produce decesul pacientului au fost estimate printr-un număr de metode. Dimensiunea tumorii primare este parametrul principal care determină stadiul ei clinic în sistemul de stadializare TNM (tumoră-ganglioni-metastaze) adoptat de American Joint Committee on Cancer (AJCC) și de alte organizații internaționale (Fig. 15-12). Deși este o metodă grosieră, ea este destul de sigură în sugerarea prognosticului pacientului și a formei adecvate de tratament.

Caracteristicile histologice, precum un grad de diferențiere (în principal o funcție a morfologiei nucleare), tipul de invazie (limite nete proeminente versus limite neregulate zimțate), invazia microvasculară, invazia perineurală și grosimea tumorii, au fost utilizate pentru a prezice probabilitatea metastazelor ganglionare limfatice și prognosticul global. Amploarea angiogenezei tumorale din cancer, așa cum este măsurată prin intensitatea colorației endoteliului, constituie un factor de predicție concludent al agresivității. Progresele realizate în investigația biochimică și moleculară au permis o evaluare mai atentă a tumorilor primare. Analiza flux citometrică a suspensiilor tumorale a arătat că aneuploidia este comună tumorilor primare (68%) și metastazelor cervicale (82%). Tumorile aneuploide metastazează mai probabil decât tumorile diploide. De asemenea, au fost descoperite corelații între indicele de marcare cu timidină și stadiul T al carcinoamelor cu celule scuamoase, leziunile T_3 prezentând activitate mai semnificativă decât T_1. Analiza subcelulară suplimentară a carcinomului cu celule scuamoase a încercat să coreleze anomaliile și astfel să prezică comportamentul.

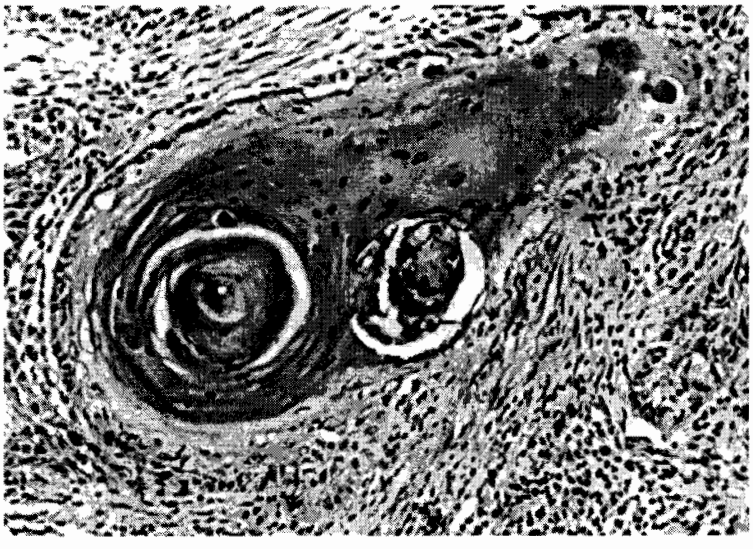
Exprimarea antigenelor de histocompatibilitate HLA-1 și HLA-2 pe suprafața carcinomului cu celule scuamoase demonstrează heterogenitatea tumorală marcată, în special în tumorile prost diferențiate. Relația factorilor de creștere cu dezvoltarea tumorii primare și evoluția este neclară, dar, ca și în alte tumori, precum sânul și creierul, receptorii factorului de creștere au fost identificați pe suprafața carcinomului cu celule scuamoase al capului și regiunii cervicale. Nivelurile absolute mai mari ale receptorului factorului de creștere epitelial și demonstrarea amplificării genelor pentru receptorul factorului de creștere epitelial în carcinomul cu celule scuamoase al tractului aerodigestiv superior pot indica faptul că factorul de creștere epitelial joacă un rol important în comportamentul local al tumorii. Caracteristicile histologice, biochimice și genetice ale tumorilor capului și regiunii cervicale au fost utilizate și în încercarea de a prezice răspunsul la radioterapie și chemoterapie.

Ca și în cazul majorității tumorilor solide, cel mai concludent factor de prognostic al cancerului capului și regiunii cervicale este prezența sau absența metastazelor ganglionare limfatice. La pacientul neoperat pasajul embolilor tumorali



A

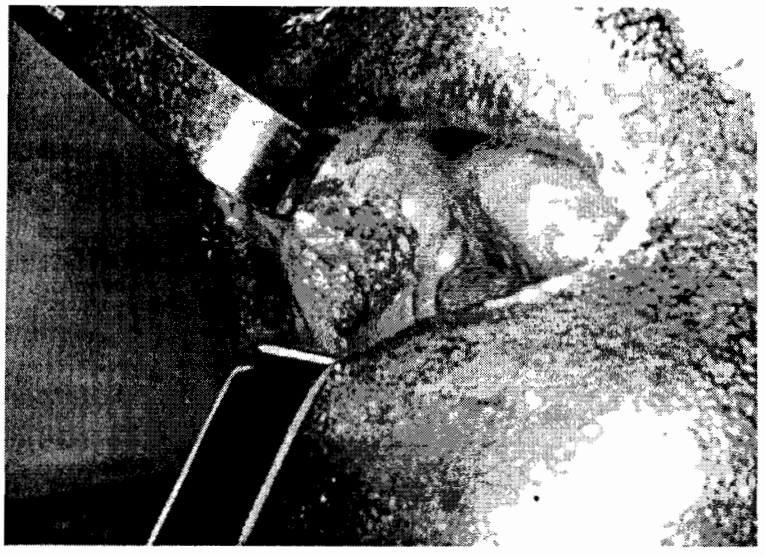
B



D

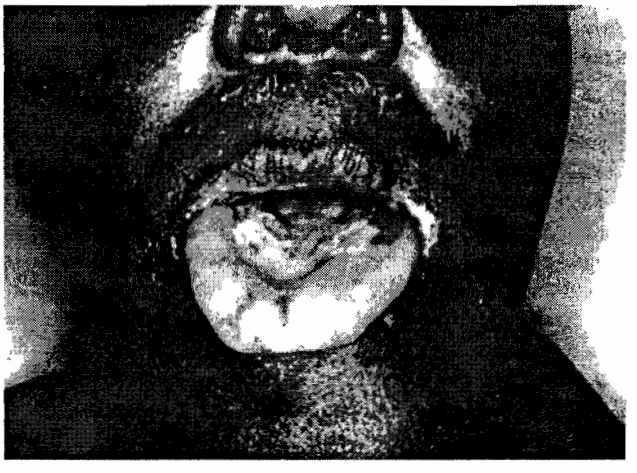
C

Fig. 15-10. *A.* Bărbat de 56 de ani cu un istoric de 40 de ani de utilizare constantă a tutunului de mestecat și consum moderat–sever de alcool. Formațiunea submandibulară și aria excoriată a tegumentului reprezintă proliferarea locală a carcinomului invaziv cu celule scuamoase al alveolelor mandibulare (gingia). Tratamentul pentru $T_4N_0M_0$ a necesitat excizia radicală a mandibulei, podelei cavității bucale și tegumentului regiunilor submentonieră și submandibulară și reconstrucție cu lambou musculocutanat din pectoralul mare. *B.* Carcinom invaziv cu celule scuamoase al alveolei. *C.* Fotomicrografia leziunii evidențiind tumora ce invadează mușchiul și nervul subiacent. *D.* Detaliul evidențiază pleiomorfism celular și nuclear, invazie microvasculară și formarea perlelor de keratină. *E.* Acest pacient demonstrează fenomene de cancerizare în câmp. Pe mucoasa sa bucală dreaptă prezintă o leziune exofitică, un carcinom verucos. *F.* Fotomicrografia carcinomului verucos evidențiind demarcația bine definită între limita epiteliului normal și tumoră (*stânga*), marginea bombată. În pofida proliferării și anomaliei epiteliale marcate, nu există invazie în submucoasă. *G.* Manifestare ulterioară a cancerizării în câmp cu leucoplakie și eritroplakie pe suprafața dorsală a limbii. *H* și *I.* Aspectele celulare de leucoplakie includ îngroșarea stratului epitelial, hiperkeratoză, pierderea evoluției normale dinspre straturile bazale spre suprafață, cu nuclei prezenți în straturile cele mai superficiale și infiltrat inflamator submucos. Totuși, membrana bazală rămâne intactă și nu există dovezi de malignitate în straturile submucoase.



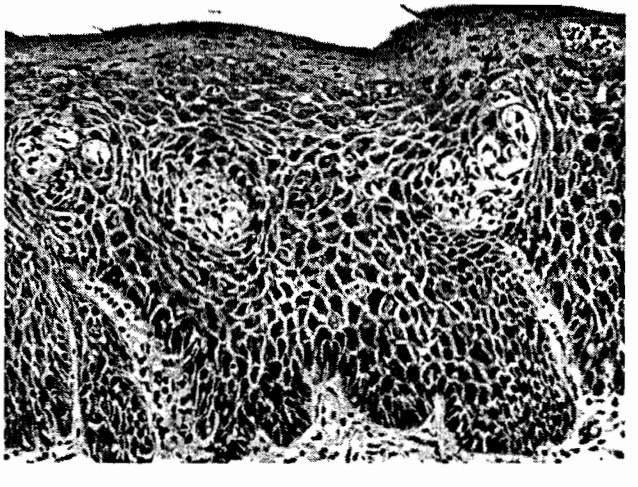
E

F



G

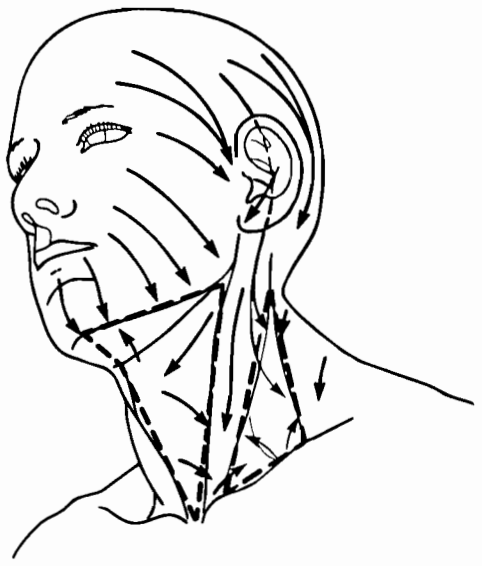
H



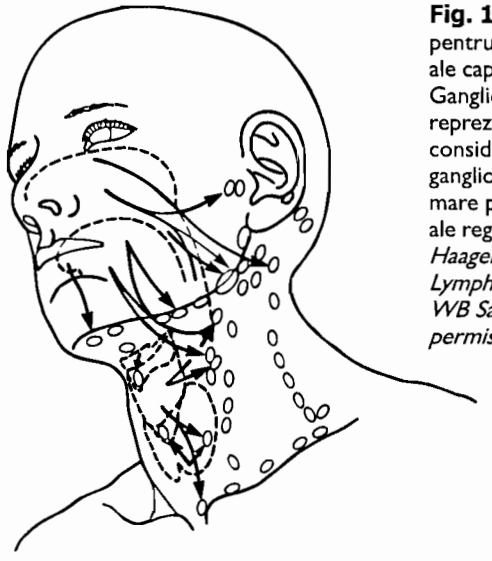
I

Fig. 15-10. *E, F, G, H, I.* Continuare.

prin limfatice urmează un model mai vechi, triunghiurile anatomice ale regiunii cervicale reflectând situsul bolii primare. La pacientul care a suferit radioterapie sau tratament chirurgical anterior sau care prezintă o tumoră extinsă ce blochează fluxul limfatic normal, metastazele datorate unei tumori primare pot să nu urmeze căile uzuale, iar o masă tumorală a regiunii cervicale poate să nu prezică cu acuratețe localizarea tumorii recurente sau a noii boli primare (vezi Fig. 15-3B). Stadializarea clinică și în final patologică a regiunii cervicale în funcție de sistemul AJCC depinde de numărul de ganglioni limfatici, dimensiunea ganglionilor limfatici, fixarea la tegument sau mușchii subiacenți ai gâtului și lateralitatea în



Triunghiurile și traiectele cervicale ale limfaticelor eferente cutanate ale capului și regiunii cervicale



Ganglionii limfatici ai regiunii cervicale și căile dinspre tractul aerodigestiv superior

Fig. 15-11. Căile de drenaj limfatic pentru structurile externe și interne ale capului și regiunii cervicale. Ganglionii limfatici jugulodigastrici reprezintă stații pentru o parte considerabilă a acestei arii. Localizările ganglionilor limfatici corespund în mare parte triunghiurilor anatomice ale regiunii cervicale. (Adaptat după: *Haagensen CD, Feind C, et al: The Lymphatics in Cancer. Philadelphia, WB Saunders, 1972, fig. 5-10, p. 88, cu permisiune*).

raport cu tumora primară (ipsilateral, controlateral și bilateral). Deși există mai mulți determinanți ai comportamentului tumorii primare, dimensiunea și diferențierea sunt factori de predicție utili ai riscului de metastazare. Creșterea stadiului T este în general reflectată de creșterea stadiului N. Totuși, metastazele la distanță sunt mai strâns legate de stadiul N decât de stadiul T. Într-un studiu a 160 pacienți cu boală extinsă a regiunii cervicale, N_{3a}, numai 63 au terminat tratamentul combinat chirurgie iradiere și, din aceștia, numai 13 nu au prezentat nici o dovadă de boală la 2 ani. Boala diseminată a fost cea mai obișnuită cauză de deces, urmată de eșecul tratamentului la nivelul localizării primare și la nivelul regiunii cervicale.

Metastazele ganglionare limfatice par să se comporte într-un fel similar cu boala primară, prin aceea că micrometastazele nu sunt un indicator de prognostic atât de prost pe cât este boala metastatică clinic palpabilă. Diseminarea tumorii în afara capsulei ganglionului limfatic se poate produce în ganglioni limfatici clinic negativi și pozitivi și este un semn de prognostic prost, indicând o tumoră mai agresivă. Într-un studiu al carcinomului stadiul III al cavității bucale, rata de supraviețuire la 2 ani a pacienților fără metastaze ganglionare limfatice a fost de 87%; cu metastaze ganglionare limfatice intracapsulare 75% și cu metastaze cervicale cu diseminare extracapsulară numai 39%. Incidența diseminării extracapsulare a bolii cervicale crește cu dimensiunea ganglionului limfatic. Probabilitatea bolii recurente și astfel a decesului este proporțională cu creșterea diseminării extracapsulare.

Proliferarea necontrolată a carcinomului cu celule scuamoase la nivelul regiunii cervicale determină hemoragie din artera carotidă, invazia ganglionului simpatic determină sindromul Horner, eroziunea vertebrei cervicale, invazia nervilor cranieni IX, X și XI (sindromul găurii jugulare) și a nervului cranian XII la baza craniului, obstrucția căilor aeriene și paralizia plexului brahial. Localizarea tumorii primare dictează nu numai localizarea metastazelor cervicale, dar și frecvența lor. Deși dimensiunea leziunii primare la prezentare este importantă, se pare că indiferent de dimensiune, carcinoamele cu celule scuamoase ale amigdalei și bazei limbii prezintă rate mari de metastaze spre regiunea cervicală, iar leziunile mucoasei bucale și ale palatului prezintă rate mici.

S-a raportat că metastazele la distanță ale carcinomului cu celule scuamoase variază de la 31% pacienți fără semne de metastaze cervicale la 59% pacienți cu boală extinsă a regiunii cervicale. În pofida acestei incidențe relativ mari, ele nu reprezintă în mod uniform cauza de deces. Deși orice localizare este posibilă, plămânul, osul, tegumentul și ficatul reprezintă cele mai obișnuite metastaze. Efectele sistemice ale tumorilor diseminate local și sistemic includ hipercalcemia datorată metastazelor osoase și elaborării peptidelor parathormonlike, precum și sindromul de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH) datorat substanțelor vasopresină-like. Există unele dovezi că utilizarea pe scară largă a chimioterapiei a modificat istoricul natural al carcinomului cu celule scuamoase metastatic, crescând frecvența pacienților care decedează cu boală diseminată.

Diagnostic şi evaluare

Anamneza și examenul fizic sunt cele mai importante considerații în diagnosticul carcinomului tractului aerodigestiv superior. Un istoric de fumat cronic și abuz de alcool plasează pacientul în categoria cu risc crescut. Bărbații peste 40 de ani cu un astfel de istoric reprezintă 70-80% din majoritatea seriilor de pacienți cu cancer al capului și regiunii cervicale. Sunt de asemenea semnificative: dezvoltarea anterioară a cancerului pulmonar, cancerului esofagian sau altor tumori ale capului și regiunii cervicale, boli care determină imunodeficiență precum insuficiența renală tratată prin transplant, malnutriția și SIDA.

Simptomele atribuite tumorii însăși sunt, de obicei, ușoare și disproporționate față de dimensiunea tumorii, deseori datorită personalității stoice și negativismului pacientului. Prezentarea în stadii tardive este frecventă la acești pacienți. Barkley a observat că 36% din pacienții care se prezintă cu leziuni orofaringiene au avut numai boală locală și că restul de 64% au avut deja metastaze cervicale sau diseminate. Durerea la nivelul locului tumorii nu este o acuză frecventă. Deoarece otita medie și externă sunt probleme relativ rare la adulți, durerea în ureche la un pacient peste 40 de ani poate fi o manifestare a tumorii din cavitatea bucală, orofaringe sau laringe prin căile de transmitere a durerii, incluzând nervii lingual auriculotemporal,

Fişă de date pentru stadializarea cancerului

Identificarea pacientului .....
Nume.....
Adresa.....
Numărul foii de observaţie.....
Vârsta..... Sex..... Rasă.....

Identificarea instituţiei.....
Spitalul sau clinica.....
Adresa.....

Înregistrarea oncologică

Localizarea anatomică a cancerului.....
Cronologia clasificării* [ ] diagnostic clinic (cTNM)
[ ] evaluator – chirurgical (sTNM)
Datele clasificării.....

Tipul histologic † ..... Gradul (G) .....
[ ] patologic – postrezecţie chirurgicală (pTNM)
[ ] retratament (rTNM) [ ] Autopsie (aTNM)

Definiţii pentru toate perioadele de timp

Tumora primară (T)

[ ] T_x Necesarul minim privind evaluarea tumorii primare nu poate fi îndeplinit
[ ] T_0 Nu există dovezi ale tumorii primare
[ ] T_{is} Carcinom in situ
[ ] T_1 Cel mai mare diametru al tumorii primare 2 cm sau mai puţin
[ ] T_2 Cel mai mare diametru al tumorii primare mai mare de 2 cm, dar mai mic de 4 cm
[ ] T_3 Cel mai mare diametru al tumorii primare mai mare de 4 cm
[ ] T_4 Tumoră masivă mai mare de 4 cm în diametru cu invazie în profunzime, afectând antrumul, muşchii pterigoizi, baza limbii, tegumentul regiunii cervicale

Ganglionii limfatici (N)

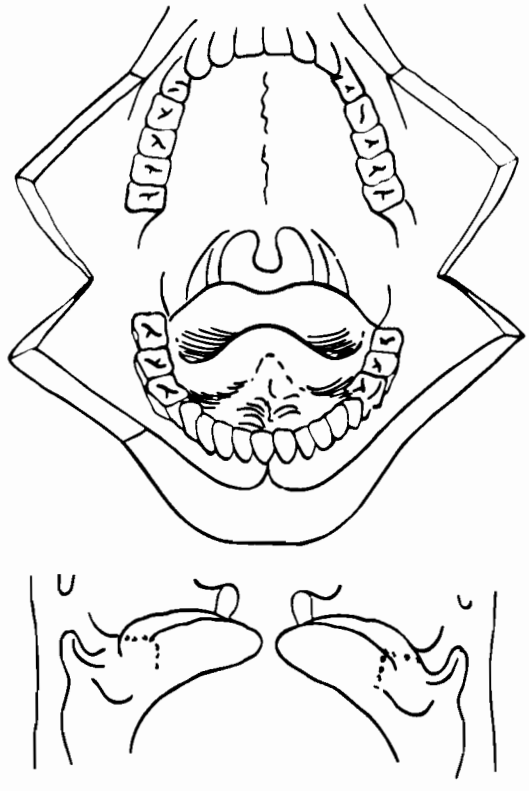
Aceleaşi definiţii vor fi utilizate dacă este folosită stadializarea patologică posttratament chirurgical:

[ ] N_x Necesarul minim privind evaluarea ganglionilor regionali nu poate fi îndeplinit
[ ] N_0 Clinic nu există ganglioni pozitivi
[ ] N_1 Un singur ganglion homolateral clinic pozitiv de 3 cm în diametru sau mai puţin
[ ] N_2 Un singur ganglion homolateral clinic pozitiv mai mare de 3, dar mai mic de 6 cm în diametru sau ganglioni homolaterali multipli clinic pozitivi, nici unul mai mare de 6 cm în diametru
  [ ] N_{2a} Un singur ganglion homolateral clinic pozitiv mai mare de 3 cm, dar mai mic de 6 cm în diametru
  [ ] N_{2b} Ganglioni homolaterali multipli clinic pozitivi, nici unul mai mare de 6 cm în diametru
[ ] N_3 Ganglion(i) homolateral(i) masiv(i), ganglioni bilaterali sau ganglion(i) controlateral(i)
  [ ] N_{3a} Ganglion(i) homolateral(i) clinic pozitiv(i), unul mai mare de 6 cm în diametru
  [ ] N_{3b} Ganglioni bilaterali clinic pozitivi (în această situaţie, fiecare parte a regiunii cervicale va fi stadializată separat; adică, N_{3b}: dreapta, N_{2a}; stânga N_1)
  [ ] N_{3c} Numai ganglion(i) controlateral(i) clinic pozitiv(i)

Metastaze la distanţă (M)

[ ] M_x Necesarul minim privind evaluarea prezenţei metastazelor la distanţă nu poate fi îndeplinit
[ ] M_0 Nu (se cunosc) metastaze la distanţă
[ ] M_1 Metastaze la distanţă prezente
Specificări .....

* Utilizaţi fişe separate de fiecare dată când un caz este stadializat
\+ Vezi verso pentru informaţii suplimentare



Dimensiunea tumorii ..... cm

Localizarea tumorii

[ ] Buze: superioară
inferioară
[ ] Mucoasa bucală
[ ] Podeaua cavităţii bucale
[ ] Limba orală
[ ] Palatul dur
[ ] Gingiile: superioară
inferioară
trigonul retromolar

Examinat de..... M.D.
Data.....

American Join Committee on Cancer Manual for Staging of Cancer © 1983 JB. Lippincot Company

A

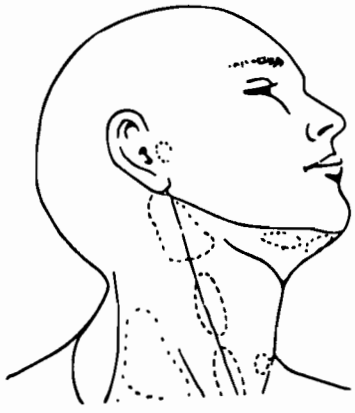
Fig. 15-12. Sistemul de stadializare al American Joint Committee on Cancer (AJCC) pentru carcinomul cavităţii bucale prezentând localizările anatomice, extinderea bolii şi boala la nivelul regiunii cervicale în ambele forme: schemă şi text.

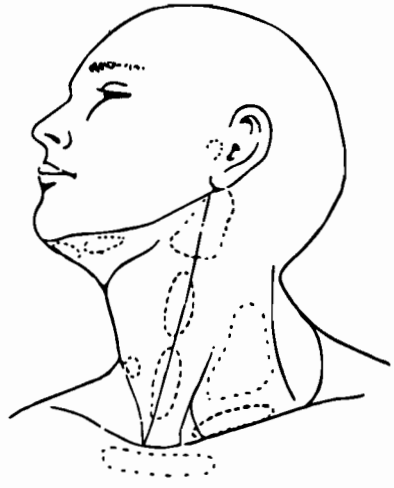
Caracteristicile tumorii

[ ] Exofitică
[ ] Superficială
[ ] Moderat infiltrantă
[ ] Profund infiltrantă
[ ] Ulcerată
[ ] Extensie spre osul supraiacent
[ ] Eroziune macroscopică a osului
[ ] Distrucția radiografică a osului

Afectarea regiunilor vecine

[ ] Pilierii tonsilari sau palatul moale
[ ] Cavitatea nazală sau antrum
[ ] Nazofaringe
[ ] Mușchii pterigoidieni
[ ] Țesutul moale sau tegumentul regiunii cervicale





Indicați pe diagramă tumora primară și ganglionii regionali afectați

Gruparea stadiilor

[ ]	Stadiul I	$T_1N_0M_0$
[ ]	Stadiul II	$T_2N_0M_0$
[ ]	Stadiul III	$T_3N_0M_0$
		$T_1, T_2, T_3; N_1, M_0$
[ ]	Stadiul IV	$T_4N_0, N_1; M_0$
		Orice T, $N_2, N_3; M_0$
		Orice T, orice N, M_1

B

Fig. 15-12. Continuare

Procedee de stadializare

O varietate de procedee și studii speciale pot fi realizate în procesul de stadializare a unei tumori date. Trebuie luate în considerare utilitatea clinică și eficiența costului (raportul cost-eficiență). Se fac următoarele sugestii pentru stadializarea unui cancer al cavității bucale.

Esențial pentru stadializare

1. Examenul fizic complet al capului și al regiunii cervicale incluzând laringoscopia indirectă și nazofaringoscopia.
2. Biopsia tumorii primare.
3. Radiografia toracică.
4. Filme panoramice sau alte filme radiologice pentru tumori supraiacente mandibulei.
5. Radiografii ale sinusurilor paranazale pentru tumori supraiacente palatului.

Pot fi utile pentru stadializare sau tratamentul pacientului.

1. Teste screening biochimice multiple.
2. Colorarea mucoasei de suprafață cu albastru de toluidină.
3. Statusul performanței (Karnofsky sau scala ECOG).

Pot fi utile pentru sisteme suplimentare de stadializare sau studii de cercetare.

1. Panendoscopia (laringoscopia directă, bronhoscopia, esofagoscopia).
2. Studii ale imunocompetenței.

Tipul histologic de cancer

Cancerul predominant este carcinomul cu celule scuamoase.

Gradul histologic

[ ] G_1 Bine diferențiat
[ ] G_2 Moderat spre bine diferențiat
[ ] G_3-G_4 Prost sau foarte prost diferențiat

Tumoră reziduală patologică-postrezecție chirurgicală (R)

Aceasta nu intră în stadializare, dar poate fi un factor în deciderea tratamentului ulterior.

[ ] R_0 Nu tumoră reziduală
[ ] R_1 Tumoră reziduală microscopică
[ ] R_2 Tumoră reziduală macroscopică
Specificări .....

Statusul performanței pacientului (H)

Se utilizează câteva sisteme pentru înregistrarea activității pacientului și a simptomelor și ele sunt mai mult sau mai puțin echivalente, după cum urmează:

AJCC	*Performanța*	*Scala ECOG*	*Scala Karnofsky(%)*
[ ] H_0	Activitate normală	0	90-100
[ ] H_1	Simptomatic, dar ambulator se îngrijește singur	1	70-80
[ ] H_2	Ambulator mai mult de 50% din timp, ocazional are nevoie de asistență	2	50-60
[ ] H_3	Ambulator 50% sau mai puțin timp; necesită îngrijirea din partea unei nurse	3	30-40
[ ] H_4	Imobilizat la pat; poate necesita spitalizare	4	10-20

nervul glosofaringian timpanic sau nervul vag auricular. Simptomele nervoase progresive precum furnicăturile (senzația de furnici mergând de-a lungul buzei sau obrazului) pot reprezenta invazia nervului mental sau infraorbital de către carcinomul bucal, labial sau alveolar. Membrii familiei sau pacientul pot observa modificări ale fonației determinate de limitarea mobilității limbii (Fig. 15-13). Răgușeala constantă sau variabilă este un semn de afectare a corzii vocale prin proliferarea locală a cancerului laringian sau hipofaringian sau prin paralizia la nivel cervical a nervului laringian recurent. Senzația de zgârietură sau iritație în gât, înec cu alimente sau sufocare nocturnă secundară aspirației pot reprezenta toate interferența cu mecanismele sinergice ale deglutiției și respirației. Compromiterea căilor aeriene este, de obicei, un simptom tardiv, dar uneori poate fi prima prezentare într-o situație de urgență. Deci pacientul american tipic este bărbat, peste 40 de ani, cu un istoric lung de abuz de tutun și alcool, frecvent cu tulburare psihică sau comportamentală preexistentă, precum depresie sau personalitate antisocială, sevraj.

Vizualizarea întregului tract aerodigestiv superior, utilizând o abordare sistematică care include inspecția conturului și anatomiei de suprafață a regiunii faciale și cervicale, examenul intraoral și laringoscopia indirectă (în oglindă) cu nazofaringoscopie, este esențială pentru diagnostic și stadializare (Fig. 15-14). Pe lângă dimensiune, formă și proiecție în cavitate (exofitic sau grad de ulcerație) este important să observăm mobilitatea limbii și poziția ei relativă față de linia mediană (funcția nervului hipoglos), orice fixare a limbii la mandibula adiacentă și orice invazie directă a mandibulei. Examinarea în oglindă a orofaringelui, hipofaringelui și laringelui va urmări patența valeculei, distensibilitatea sinusurilor piriforme și adducția normală către linia mediană a corzilor vocale. Interferența cu funcția corzilor vocale poate fi determinată de leziunile hipofaringiene care invadează peretele medial al sinusului piriform sau prin paralizia nervului laringian recurent. Prin tracționarea spre anterior a palatului moale cu un cateter transnazal este posibilă vizualizarea nazofaringelui cu oglinda. Bolta nazofaringelui, coanele și trompa lui Eustachio vor fi examinate. Va fi evaluată starea dinților și a gingiilor și se va observa prezența lui torus palatinus sau torus mandibularis. Limitarea mișcării mandibulei se poate datora invaziei tumorale directe sau, mai frecvent, invaziei tumorii prin aria trigonului retromolar sau fosa tonsilară către mușchii pterigoizi. Infiltrarea sau inflamarea pterigoizilor interni și externi limitează mișcarea mandibulei și produce simptomul neconfortabil de trismus, un semn clinic de prognostic prost. Compilarea informațiilor adecvate despre tumora primară permite stadializarea clinică. Dimensiunea anatomică precisă, tipul de creștere și invazia structurilor adiacente sunt toate necesare pentru a evalua stadiul T potrivit.

Examinarea regiunii cervicale va dezvălui prezența sau absența metastazelor ganglionare limfatice. Localizarea tumorii primare va prezice majoritatea localizărilor probabile ale bolii metastatice (vezi Fig. 15-11). Mărirea de volum sau inflamația glandei submandibulare poate interfera cu evaluarea regiunii cervicale. Palparea atentă, preferabil realizată cu examinatorul stând înapoia pacientului aflat în poziție șezândă, permite evaluarea sistematică și secvențială a stațiilor ganglionare limfatice submentonieră, submandibulară, jugulodigastrică, mediojugulară, juguloomohioidă, triunghiului posterior și supraclaviculară. Numărul ganglionilor limfatici, dimensiunea ganglionilor limfatici și orice fixare la tegumentul sau mușchiul subiacent permite examinatorului să evalueze

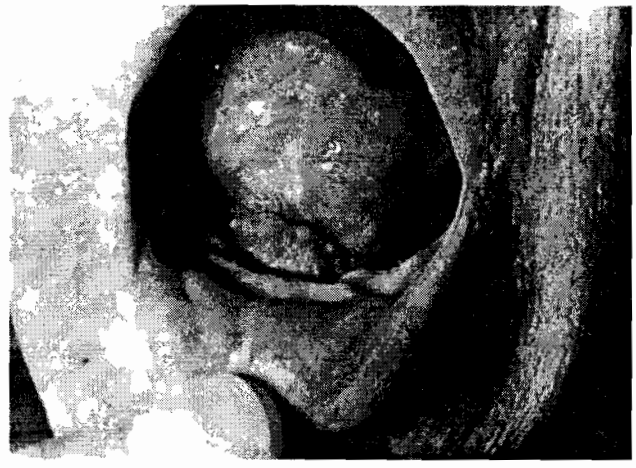


Fig. 15-13. Carcinom cu celule scuamoase T2,N0 al podelei cavității bucale demonstrând tendința de a umple șanțul lingual, împingând limba cranial și inhibând protruzia ei.

un stadiu N. În 3-4% din malignități tumorile fără nici o localizare primară evidentă se manifestă ca metastaze ganglionare limfatice. Metastazele cervicale ale carcinomului cu celule scuamoase reprezintă două treimi din aceste cazuri. Mai mult, manifestarea inițială a bolii descoperite ulterior constă într-o formațiune tumorală în regiunea cervicală la 25% din pacienții cu carcinom al cavității bucale, orofaringe și tiroidă și la 50% din pacienții cu carcinom al nazofaringelui. Datorită extensiei variabile în regiunea cervicală, formațiunile tumorale ale glandei parotide se pot prezenta ca un ganglion limfatic cervical. Caracterizarea tumorilor regiunii cervicale poate fi ghidată în mare parte după vârstă. La copii predomină tumorile congenitale și inflamatorii; la adulții tineri, afecțiunile inflamatorii sau proliferative ale sistemului limfatic; și la adulți, boala metastatică cu punct de plecare în tractul aerodigestiv superior și tegument.

Examenul fizic atent, incluzând examenul neurologic al restului regiunilor capului și gâtului, poate dezvălui dovada unei boli mai extinse precum invazia sinusului cavernos, documentată de tulburările mișcărilor extraoculare, sau invazia simpaticului cervical, indicată de sindromul Horner.

Metastazele la distanță sunt evaluate prin anamneză, examen fizic, procedee de laborator și radiologie. Durerea pleurală sau scurtarea respirației pot indica afectarea pulmonară, iar durerea distinctă la nivelul unei localizări specifice poate indica diseminarea osoasă la distanță.

Înaintea planificării tratamentului este necesară confirmarea histologică definitivă a bolii. Dacă o localizare primară este vizibilă, o probă biopsie va fi luată de la marginea tumorii pentru a include și ceva țesut normal adiacent, va fi fixată în formol și examinată histologic. Preparatele prin tamponare și alte metode citologice sunt ocazional utile, dar suferă de absența specificității și a sensibilității. Deși extinderea tumorii poate fi, de obicei, evaluată prin vizualizare directă, utilizarea coloranților vitali precum albastru de toluidină poate fi utilă pentru a delimita extinderea bolii, ei colorând numai epiteliul malign și displazic, fiind îndepărtați prin spălare de pe țesutul inflamat înconjurător. Coloranții hematoporfirină prezintă această preluare diferențiată caracteristică de către tumoră și celulele normale și ocazional au fost utili în demarcarea indicelui tumoral și identificarea și uneori tratarea bolii multicentrice. Datorită incidenței semnificative a tumorilor primare sincrone, poate fi utilă evaluarea restului tractului aero-

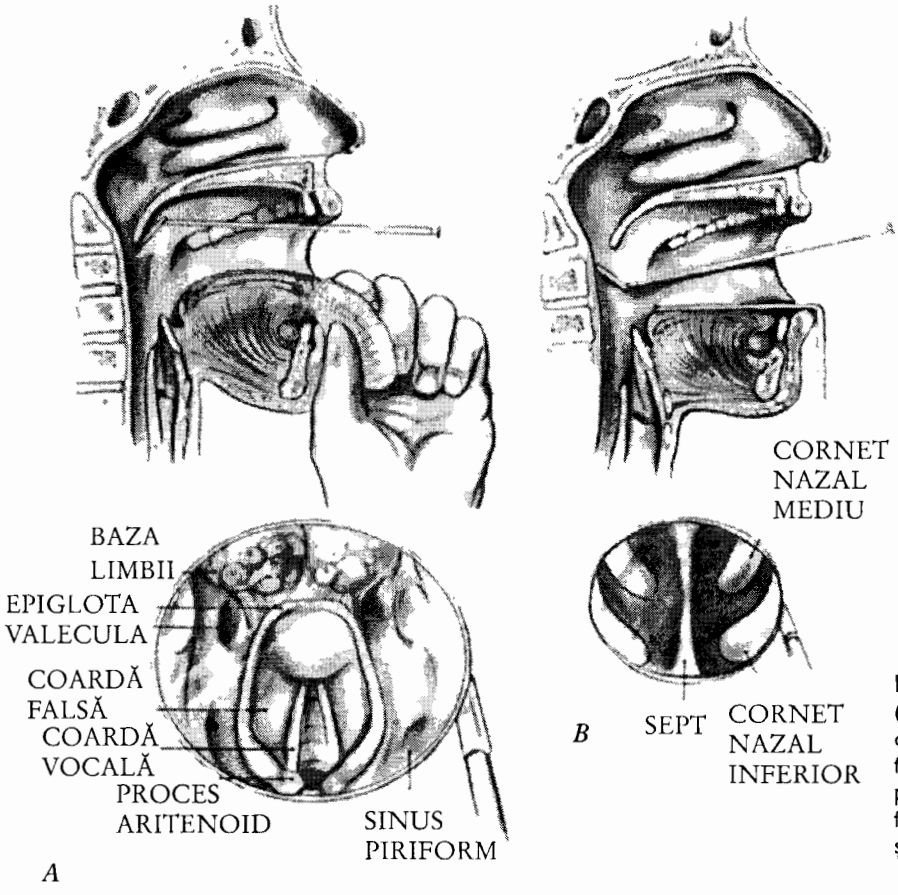


Fig. 15-14. Laringoscopia indirectă (*A*) și nazofaringoscopia (*B*) utilizând oglinda. Vizualizarea bună a laringelui, faringelui și nazofaringelui este de obicei posibilă fără anestezie, iar evaluarea funcției este posibilă în timpul inspirului și expirului.

digestiv superior. Valoarea endoscopiei triple – bronhoscopie, esofagoscopie și laringoscopie directă – a fost controversată, dar ea este recomandată pentru o investigație ideală a unui cancer avansat al capului și al regiunii cervicale la un pacient cu un istoric lung de uz de tutun și alcool.

Deoarece planificarea tratamentului depinde în mare parte de stadiul clinic al bolii și deoarece terapiile variază mult în ceea ce privește morbiditatea impusă pacientului, este esențială stadializarea precisă și cu acuratețe. Extinderea rezecției și amploarea radioterapiei depind de evaluarea exactă a gradului de invazie a tumorii primare. Utilizarea chimioterapiei și a radioterapiei adjuvante sau includerea disecției regiunii cervicale în planul chirurgical este determinată, de obicei, după analiza atentă a regiunii cervicale. Variate studii radiologice pot ajuta la definirea extinderii bolii.

Evaluarea radiologică a bolii intraorale implică, de obicei, evaluarea mandibulei. Dacă tumora se află în vecinătatea mandibulei în șanțul lingual sau bucal și nu este ușor mobilizabilă, ea poate penetra corticala. La pacienții edentați, tumora coboară prin defectul corticalei lăsat de dintele precedent de-a lungul marginii ocluzale. După ce canalul medular a fost invadat, diseminarea se poate produce local sau pe calea nervului alveolar inferior. La pacienții cu dentiție se produce invazia directă a platoului lingual și, de obicei, diseminarea nu se extinde în osul aflat dincolo de extinderea tumorii țesutului moale. Radiografiile dentare realizate direct la nivelul contactului tumoral prezintă invazia corticalei sau lărgirea membranei periodontale. Filmele panoramice și imaginile seriate ale mandibulei prezintă extinderea bolii în mandibulă prin disrupția corticalei și lărgirea canalului alveolar inferior sau a găurii mentoniere. Totuși, analiza imaginilor radiografice simple ale mandibulei poate fi imprecisă, o serie de 111 pacienți dezvăluind o rată fals negativă de 44% și o rată fals pozitivă de 9%. Imaginile osoase cu radioizotop technețiu-99m au fost recomandate pentru diagnosticul invaziei mandibulare. Deși, în general, sensibilitatea lor este mai mare decât cea a radiografiilor simple, specificitatea lor nu este mare, cu rate de rezultate fals pozitive de 53% și fals negative de 12%. În cazul tumorilor mari, imaginile oaselor au chiar o probabilitate mai mare de a fi fals pozitive datorită inflamației înconjurătoare. CT-ul este o metodă foarte sensibilă de diagnostic a invaziei corticalei, dar prezența plombelor metalice dentare interferează cu acuratețea ei (Fig. 15-15). RMN este probabil metoda cea mai precisă și utilă de evaluare a mandibulei în cazurile de suspiciune, dar nu de certitudine, deoarece ea poate acumula și prelucra informații în orice plan fără repoziționarea pacientului, oferă separare superioară a imaginilor corticalei și medularei și nu este afectată de plombele dentare.

Analiza extinderii tumorilor intraorale și ale sinusurilor paranazale în arii dificil de examinat precum spațiul parafaringian, laringe și nazofaringe este asistată de CT și RMN. Corelația între extinderea bolii determinată la momentul operației și imaginea CT preoperatorie a fost descoperită la 78% din 26 de pacienți evaluați prin CT cu rezoluție înaltă și 94% când a fost utilizat RMN cu amplificare de contrast cu gadolinium DTPA. Un avantaj particular este obținut în evaluarea invaziei musculare și osoase, dar detaliul mucoasei este dificil de evaluat cu CT și RMN (Fig. 15-16).

În cazul RMN, administrarea agenților precum gadolinium furnizează un contrast mai bun al țesutului moale și poate sugera diferențele dintre tumoră și inflamația înconjurătoare. Prin prelucrarea imaginilor în câteva planuri este posibilă o caracterizare tridimensională a tumorii, care poate demonstra mai bine relațiile tumorii cu structurile normale vecine și poate ajuta

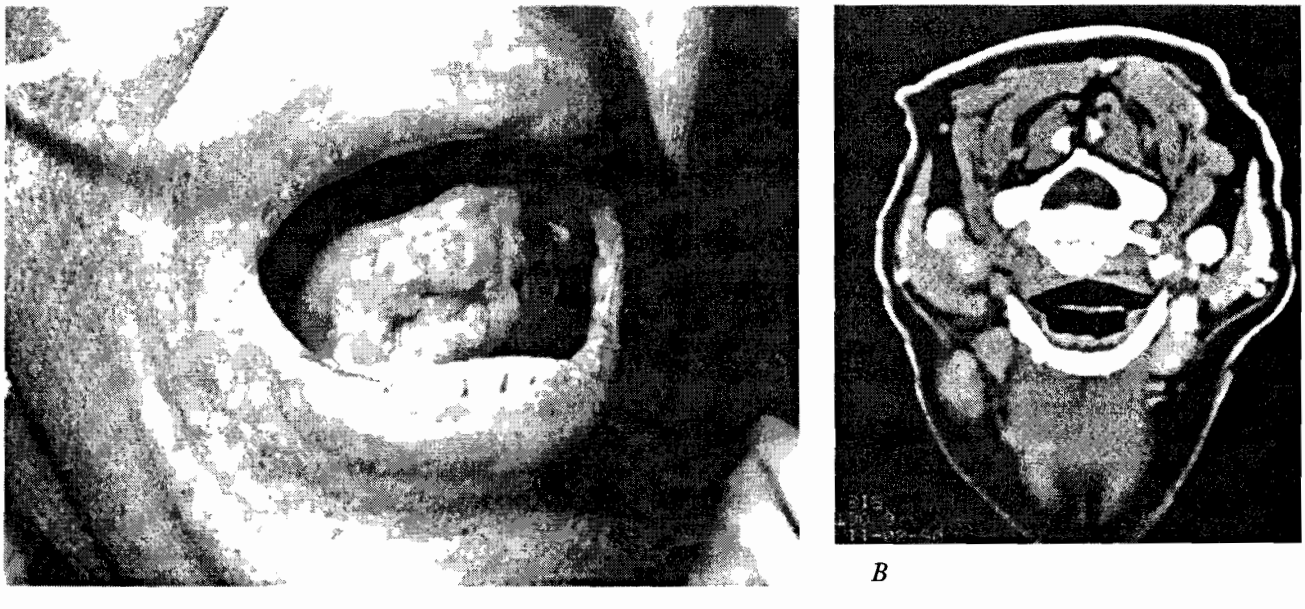
la stadializarea mai precisă. Tehnicile chirurgicale stereotactice ghidate–RMN au fost utilizate în neurochirurgie și în administrarea radioterapiei și pot avea un rol în extirparea chirurgicală a carcinomului capului și regiunii cervicale.

Deoarece supraviețuirea pare să depindă de eradicarea bolii regionale și locale, evaluarea regiunii cervicale pentru riscul bolii metastatice este crucială pentru planul global de tratament. Chirurgia sau radioterapia pot fi utilizate pentru a îndepărta boala regională din ganglionii limfatici dacă există afectare care este clinic evidentă (N + palpabil) sau dacă există risc crescut de afectare într-o regiune cervicală clinic negativă (N_0). Așa cum s-a discutat, dimensiunea tumorii primare (stadiul T), parametrii ei histologici și dimensiunea ei pot sugera toate o probabilitate crescută de boală subclinică a regiunii cervicale. Din păcate, examenul fizic al regiunii cervicale poate fi imperfect, cu rate de rezultate fals negative variind de la 16% la 60%. Deși de oarecare importanță, ratele de falsă pozitivitate sunt, în general, mai mici și, de obicei, nu atât de relevante clinic. Limfangiografia nu a dus la rezultate bune în evaluarea regiunii cervicale. Recent a fost evaluat CT-ul și în majoritatea studiilor s-a descoperit că este puțin mai sensibil decât examenul fizic: 82% sensibilitate față de 75%, 93% față de 70% și 90% față de 82% în 3 studii. Acest avantaj implicit constă în capacitatea CT-ului de a modifica stadiul bolii de la N_0 la N+ și de a sugera necesitatea disecției regiunii cervicale. RMN amplificat cu gadolinium pare chiar mai sensibil – 92% sensibilitate față de 82% pentru stadializarea CT și 75% pentru examenul fizic – și este utilă și în încadrarea bolii într-un stadiu mai avansat. Deși aceste tehnologii nu sunt necesare în fiecare caz de stadializare clinică, ele au valoare semnificativă în luarea deciziei atunci când examenul fizic al regiunii cervicale este dificil datorită obezității, variației anatomice, radioterapiei sau tratamentului chirurgical efectuate anterior. Totuși, micrometastazele mai mici de 3 mm sunt încă nedetectabile de către orice tehnologie disponibilă, deși tomografia cu emisie pozitronică ce utilizează fluor 18-marcat 2-deoxiglucoză (PET-FDG) a demonstrat o sensibilitate foarte bună în studiile inițiale ale carcinomului cu celule scuamoase și ale limfadenopatiei metastatice din melanom.

Tratament

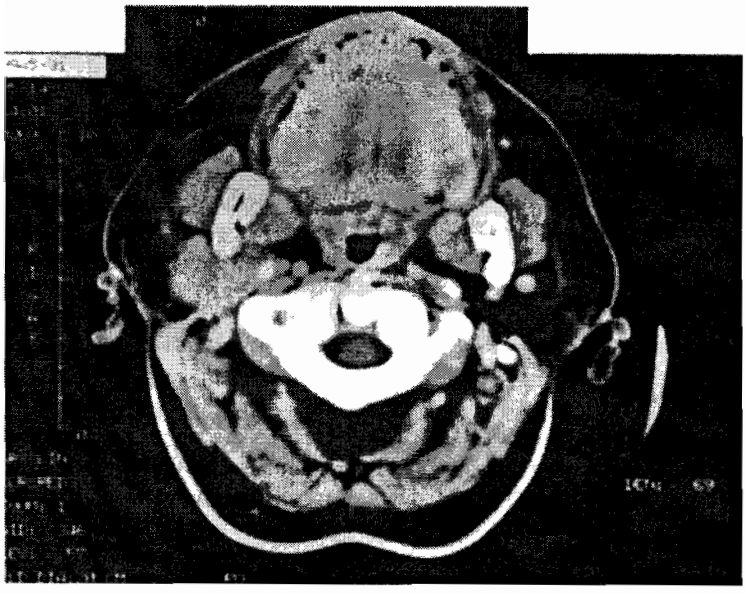
Luarea deciziei în ceea ce privește tratamentul se bazează aproape complet pe stadiul clinic (TNM) al tumorii la momentul prezentării. Deși caracteristicile histologice pot influența tratamentul într-o mică măsură, dimensiunea tumorii locale și extinderea invaziei în structurile adiacente (stadiul T); prezența sau absența, numărul și lateralitatea metastazelor cervicale (stadiul N); și prezența sau absența bolii metastatice la distanță (stadiul M) dictează tratamentul. Metodele de tratament definitiv sau curativ sunt toate orientate către extirparea totală a bolii locale și locoregionale, cu diminuarea ulterioară anticipată a bolii diseminate. Procedeele paleative, care pot produce atenuarea durerii, diminuarea obstrucției căilor aeriene sau îmbunătățirea funcției și igienei locale, necesită în mod similar îndepărtarea completă a tumorii macroscopice la nivelul localizării primare și din regiunea cervicală și ocazional pot fi justificate în prezența metastazelor la distanță. Rezecția subtotală a bolii locale sau locoregionale este improbabil să fie de vreun beneficiu în orice situație.

Tratamentul definitiv poate consta: numai din intervenție chirurgicală, numai radioterapie, intervenție chirurgicală cu radioterapie ca un adjuvant preoperator sau postoperator; sau chimioterapie administrată fie sistemic pe cale intravenoasă, fie local prin infuzie intraarterială înaintea fiecărcia sau ambelor modalități, ca tratament neoadjuvant. Pentru tumorile mici (mai mici de 2 cm, T_1), intervenția chirurgicală sau radioterapia, bine planificate și adecvat executate, vor prezenta în majoritatea cazurilor rate echivalente de supraviețuire și control local (Fig. 15-17). Deci alegerea metodei depinde de complianța și dorința pacientului, boala asociată, cost, interferența cu funcția normală și facilitățile disponibile. Pe măsură ce dimensiunea tumorii crește spre stadiul T_2 sau mai mult, probabilitatea controlului local și a vindecării definitive numai cu radioterapie scade, astfel

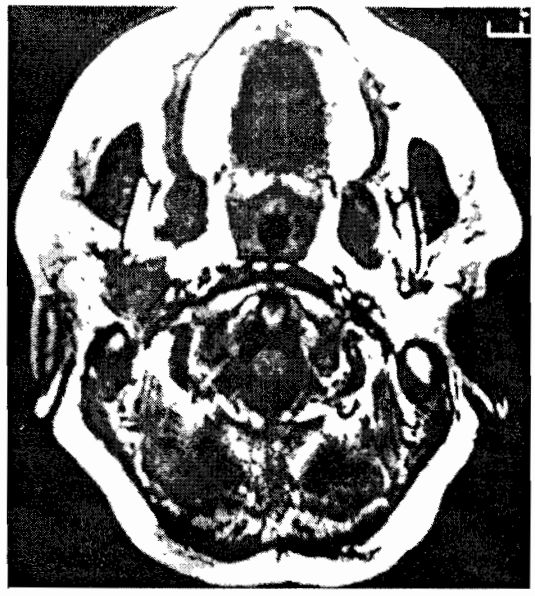


A *B*

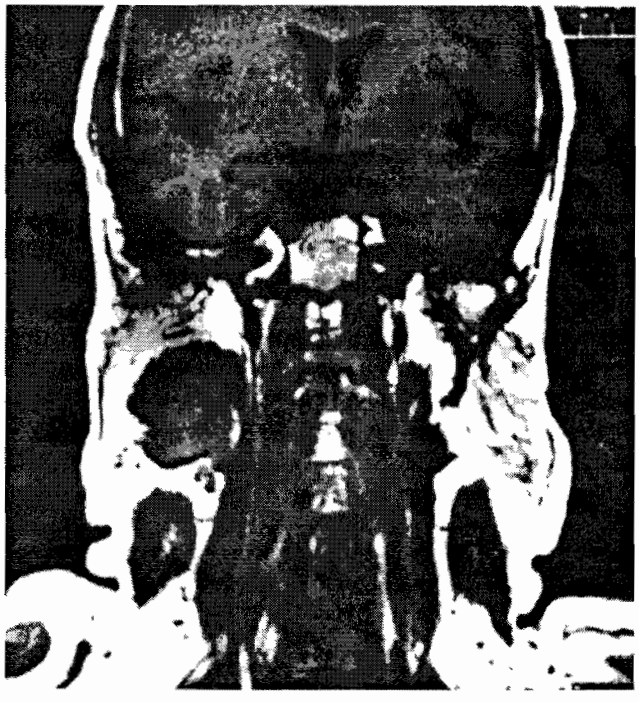
Fig. 15-15. *A.* Carcinom invaziv cu celule scuamoase al suprafeței ventrale a limbii cu adenopatie submandibulară T2,N1,M0. Observați ulcerația centrală și marginile infiltrative neregulate. *B.* Imaginea CT cu contrast a regiunii cervicale demonstrând mărirea de volum a ganglionului limfatic submandibular.



A



B



C

Fig. 15-16. *A.* Imaginea CT a capului și a regiunii cervicale la un pacient cu carcinom adenoid chistic al glandei parotide drepte cu origine în lobul profund și cu extensie în spațiul pterigopalatin. *B.* RMN axial prezintă detaliu similar. *C.* Imaginile secțiunilor verticale obținute prin RMN evidențiază mai clar relația cu vasele mari ale gâtului.

încât chirurgia sau chirurgia cu radioterapie adjuvantă devine preferabilă (Fig. 15-18). La nivelul laringelui, unde stadializarea depinde mai mult de invazia structurilor adiacente decât de dimensiunea tumorii și unde funcția este complet dependentă de conservarea structurii, radioterapia este, de obicei, prima alegere pentru leziunile T_1 și T_2 și este ocazional utilizată ca tratament definitiv pentru leziunile T_3. Boala avansată are un prognostic prost chiar în cazul tratamentelor combinate: chirurgie și radioterapie.

Din păcate, chimioterapia adjuvantă postoperatorie nu a avut succes în prelungirea vieții în studiile randomizate controlate. În pofida ratelor mari de răspuns la administrarea preoperatorie de cisplatin și 5-fluorouracil, nu s-a constatat avantajul din punct de vedere al supraviețuirii care a fost demonstrat în cazul cancerului de sân. Totuși, un posibil rol al chimioterapiei este acela de factor de predicție a succesului tratamentului, astfel semnalând care pacienți pot fi tratați cu radioterapie în locul chirurgiei, cu conservare mai bună a funcției. În câteva studii prospective pacienții cu tumori laringiene T_3 sau T_4 au fost tratați cu cisplatin, 100 mg/m^2 suprafață corporală și 5-fluorouracil, 100 mg/m^2/zi x 4, 3 cure de tratament. Pacienții cu răspuns complet (dispariția întregii tumori) au fost apoi tratați fie numai cu radioterapie, fie printr-o abordare mai convențională a intervenției chirurgicale (laringectomie) cu radioterapie adjuvantă postoperator. Pacienții cu răspuns incomplet au fost tratați prin intervenție chirurgicală plus radioterapie. Rezultatele nu au arătat nici o diferență în ceea ce privește supraviețuirea între pacienții care răspund complet la chimioterapie, indiferent dacă ei au fost tratați în principal prin intervenție

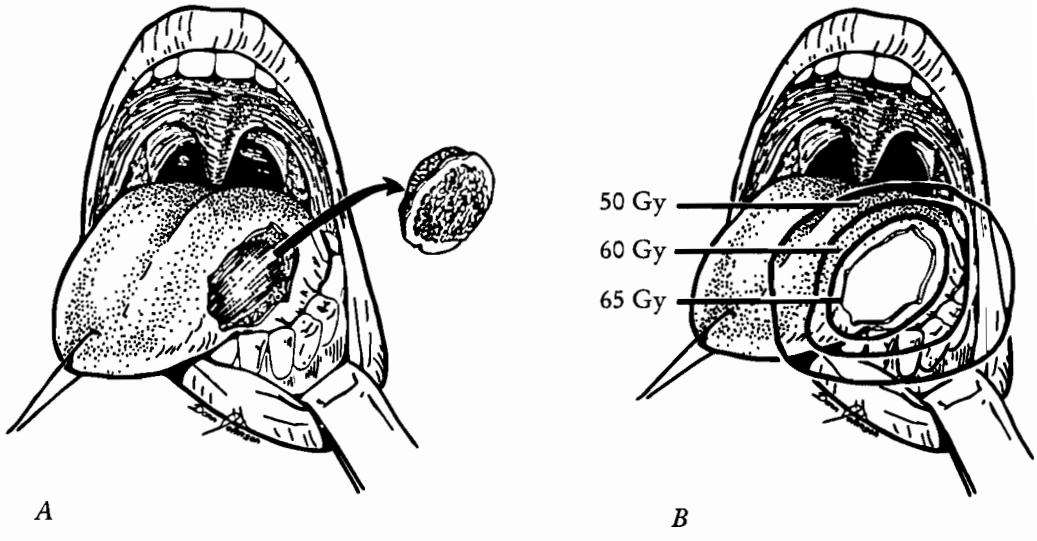


Fig. 15-17. *A.* Principiul terapeutic al chirurgiei oncologice constă în rezecția tumorii primare cu o margine (1-2 cm) de țesut normal, cu sau fără îndepărtarea ganglionilor limfatici de drenaj. *B.* Radiologia terapeutică se bazează pe furnizarea unei doze tumoricide pentru carcinomul cu celule scuamoase, 55Gy–65Gy către întreaga tumoră, cu doze puțin mai mici către țesuturile înconjurătoare. (După: *Coleman JJ III, Searles JM: New Developments in Medicine, 1989, cu permisiune*).

chirurgicală, radioterapie sau deloc. Pacienții cu răspuns incomplet la chimioterapie au avut o supraviețuire mult mai proastă decât oricare grup de pacienți complet responsivi. Aceste descoperiri pot indica faptul că istoricul natural al tumorilor care răspund complet a fost mai benign și că ele pot fi tratate mai puțin agresiv, conservând funcția. Aproximativ 30-40% din pacienții tratați cu chimioterapie și radioterapie pot supraviețui cu un laringe conservat. Neresponsivii demonstrează probabil o heterogenitate mai mare a tumorii sau rezistență clonală la tratament și astfel este improbabil ca tumora lor să fie controlată de orice tratament. Rezultatele acestor studii asupra carcinomului laringelui au stimulat cercetătorii să studieze posibilitatea conservării organelor și în cazul altor localizări la nivelul capului și regiunii cervicale. Având în vedere un procent de 40-50% de răspuns complet la chimioterapie, îmbunătățirea tehnicilor în alegerea pacienților (analiza genetică a tumorii) și radioterapia, există speculația că sunt posibile rate mai mari de vindecare cu conservarea funcției. Totuși, la acești pacienți anterior iradiați chirurgia de salvare este dificilă, ratele complicațiilor majore apropiindu-se de 40-50%.

Principiul de bază al tratamentului tumorilor solide constă în tratamentul în bloc, fie rezecția, fie radioterapia tumorii primare și a bolii regionale de la nivelul regiunii cervicale. Decizia de a trata sau nu regiunea cervicală depinde de prezența bolii metastatice clinic decelabile sau de riscul de micrometastaze la nivelul regiunii cervicale. Pe măsură ce dimensiunea tumorii primare crește, riscul bolii regiunii cervicale crește cu o rată mai mare pentru unele localizări primare decât pentru altele (Fig. 15-19). Atunci când ganglionii limfatici palpabili sunt prezenți la nivelul regiunii, confirmarea bolii metastatice poate fi obținută prin aspirație cu ac fin și examen citologic sau decizia de a continua tratamentul poate fi luată pe baze pur clinice. Metastazele ganglionare limfatice palpabile sau radiologic pozitive necesită tratament chirurgical sub forma unui tip de disecție a regiunii cervicale, de obicei realizată în continuitate cu rezecția tumorii primare. Boala subclinică sau micrometastazele pot fi tratate printr-o modificare a disecției regiunii cervicale sau radioterapie, în funcție de modalitatea aleasă pentru tratamentul localizării primare.

Ganglionii limfatici care drenează capul și regiunea cervicală sunt conținuți într-o capsulă fascială, între straturile superficiale și profunde ale fasciei cervicale. În straturile fasciei cervicale se află mușchiul sternocleidomastoidian și nervul accesor spinal (CN XI). Ganglionii limfatici cervicali se află între fascia cervicală și fascia cervicală profundă (Fig. 15-20) sau fascia prevertebrală și pot fi îndepărtați în totalitate împreună cu vena jugulară, mușchiul sternocleidomastoidian și nervul accesor, precum în disecția clasică radicală a regiunii cervicale descrisă de Crile în 1906 (Fig. 15-21). Conexiunile limfatice dintre tumoră și metastazele cervicale vor rămâne intacte în cazul rezecției în bloc, și întreg țesutul care poartă

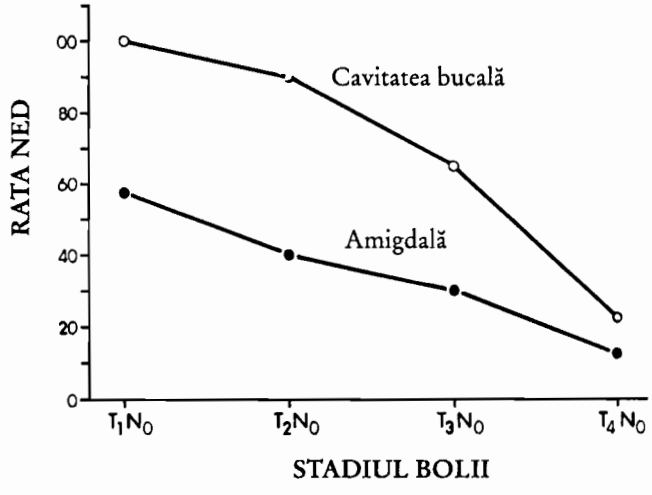


Fig. 15-18. Ratele de supraviețuire fără vreo dovadă de boală (NED) în funcție de stadiul T pentru pacienții cu carcinom al cavității bucale (ratele la 3 ani) și al amigdalelor (ratele la 2 ani) tratați numai cu radioterapie. (Adaptat după: *Perez CA: Clinical Applications of Brachytherapy I: low dose rate în Brady LW: Principles and Practice of Radiation Oncology, Philadelphia, JB Lippincott, 1987, p. 529-568, cu permisiune*).

ganglioni și limfatice al părții expuse a gâtului, inclusiv triunghiul anterior și posterior, este îndepărtat.

Morbiditatea principală a disecției regiunii cervicale este secundară paraliziei mușchiului trapez prin rezecția nervului accesor. Din această cauză, Bocca, în 1967, a sugerat conservarea nervului. Alți chirurgi au demonstrat tehnici în care și vena jugulară și mușchiul sternocleidomastoidian pot fi lăsați intacți. Aceste metode sunt utile în special în disecțiile profilactice (elective) ale regiunii cervicale, atunci când nu există dovada clinică a bolii metastatice a regiunii cervicale. Deși există unele controverse privind calitatea funcției după disecția modificată a regiunii cervicale, probabil că funcția pe termen lung este îmbunătățită atunci când nervul accesor spinal este conservat, iar probabilitatea supraviețuirii nu este semnificativ alterată de procedeul mai puțin radical.

Deoarece localizarea metastazelor cervicale potențiale poate fi destul de exact prezisă de localizarea carcinomului primar cu celule scuamoase și întrucât ariile regiunii cervicale care conțin ganglioni și limfatice au fost descrise ca arii anatomice distincte, demarcate de mușchi, condensări fasciale și triunghiuri ale gâtului, s-a sugerat că, în plus față de lăsarea intactă a nervului accesor și mușchiului sternocleidomastoidian, vor fi rezecați numai acei ganglioni limfatici cu risc. Este tot mai mult acceptat conceptul **disecției selective a regiunii cervicale**, adaptat la localizarea bolii primare. Astfel, pentru carcinomul buzei, al limbii anterioare, al podelei cavității bucale și mucoasei bucale ar putea fi utilizată **disecția supraomohioidiană a regiunii cervicale**, îndepărtând ganglionii limfatici submentonier, submandibular, superior și mediojugular (Nivelurile I, II și III). Dacă localizarea primară este reprezentată de o leziune nazofaringiană sau melanom al scalpului posterior, vor fi îndepărtați ganglionii limfatici suboccipital, retroauricular, superior și mediojugular și ai triunghiului posterior (Nivelurile II, III, IV și V) printr-o **disecție posterolaterală a regiunii cervicale**. În cazul localizărilor primare la nivelul faringelui sau al laringelui, ar putea fi adecvată o **disecție laterală a regiunii cervicale**, incluzând ganglionii superior, mijlociu și inferior jugular (Nivelurile II, III și IV). În boala tiroidei ar putea fi adecvată îndepărtarea ganglionilor paratraheal, peritiroidal și precricoid printr-o **disecție a compartimentului anterior al regiunii cervicale** (Fig. 15-22). Deși pare evident faptul că, se va îmbunătăți controlul bolii din regiunea cervicală prin îndepărtarea ei chirurgicală cu unele forme de disecție a regiunii cervicale, nu există nici un studiu prospectiv bine conceput care să dovedească echivalența sau superioritatea disecției regiunii cervicale sau a radioterapiei în cazul gâtului clinic negativ (N_0) sau care să sugereze ce operație din cele câteva descrise va fi utilizată.

Aproximativ 70% din pacienții din Statele Unite care se prezintă cu carcinom cu celule scuamoase al tractului aerodigestiv superior au boală avansată, stadiul III sau stadiul IV. Chiar cu tratament agresiv, boala în stadiu final are o rată mare de recurență. Boala recurentă poate apărea la nivelul localizării primare în regiunea cervicală anterior tratată și în regiunea cervicală controlaterală. Ca și în cazul bolii primare, tratamentul bolii recurente se bazează pe rezecția locală largă și îndepărtarea ganglionilor limfatici afectați sau cu risc. Extinderea rezecției depinde de afectarea provocată de tumoră și de vecinătatea cu vasele mari și sistemul nervos central. Dacă toleranța tisulară la radiația ionizantă o permite, radioterapia adjuvantă postoperatorie poate fi utilă, chiar ca o cură secundară. Pentru boala recurentă nerezecabilă, combinații de chimioterapie și radioterapie sau chimioterapie singură precum și laser sau alte metode

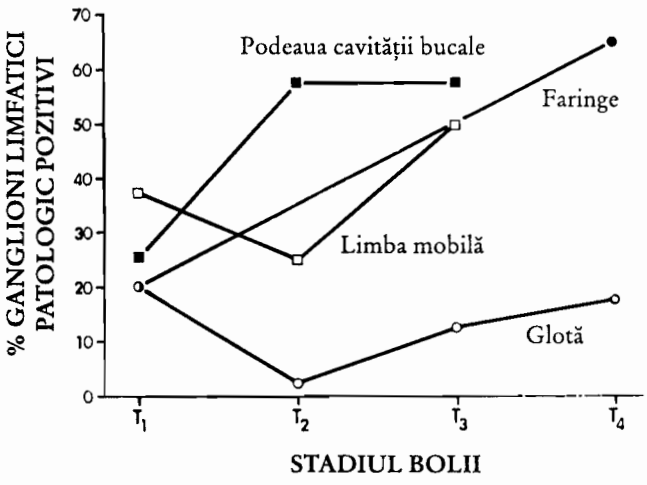


Fig. 15-19. Incidența ganglionilor limfatici patologic pozitivi în regiunile cervicale clinic negative (N_0) în funcție de stadiul bolii primare și localizare. În general, pe măsură ce tumora primară crește ca dimensiune, probabilitatea micrometastazelor crește, la fel ca și prezența bolii metastatice palpabile.

chirurgicale noninvazive de reducție a tumorii pot furniza oarecare efecte paleative prin reducerea volumului, diminuarea durerii și a compresiei căilor aeriene, dar supraviețuirea pe termen lung nu pare a fi îmbunătățită.

Tratamentul metastazelor la distanță ale carcinomului cu celule scuamoase al tractului aerodigestiv superior a fost fără succes. Plămânul este o localizare obișnuită a metastazelor pentru cancerul capului și al regiunii cervicale, dar trebuie realizat faptul că o leziune solitară în plămânul unui pacient cu un carcinom precedent cu celule scuamoase al capului și regiunii cervicale este mai probabil un cancer pulmonar primar decât o metastază. Pacientul va fi agresiv evaluat și tratat pentru acel cancer primar. Totuși, rezecția bolii metastatice pulmonare nu s-a dovedit salutară în majoritatea cazurilor. A doua tumoră primară sau tumorile metacrone sunt o problemă semnificativă în cancerul capului și al regiunii cervicale. Prevenirea bolii recurente și a noii boli primare și reversia posibilelor entități premaligne poate fi posibilă prin chemoprevenție. Isotretinoinul, un analog al vitaminei A, și beta carotenul au redus modificările premaligne concomitente și posibil au diminuat incidența malignităților primare secunde la pacienții cu carcinom epidermoid al tractului aerodigestiv superior.

Imunoterapia

Datorită abuzului prelungit de alcool și malnutriției concomitente, mulți pacienți cu carcinom cu celule scuamoase al capului și al regiunii cervicale prezintă diferite manifestări de imunodeficiență. Există dovezi că anergia și imunitatea celulară deficitară determină rate mai proaste de supraviețuire pentru carcinomul cu celule scuamoase al capului și al regiunii cervicale precum și pentru alte malignități.

S-a demonstrat că imunitatea mediată celular este deprimată la pacienții cu cancer al capului și al regiunii cervicale. Totuși, cauza acestei deprimări este incertă și au fost implicate chirurgia, radioterapia, malignitatea însăși și supresia funcției celulelor killer de către complexele imune circulante. S-a dovedit că celulele natural killer funcționează ca un mecanism de recunoaștere și apărare împotriva bolii metastatice în cazul carcinomului primar cu celule scuamoase. Efectele imunității umorale sau mediate prin celulele B asupra evoluției carcinomului

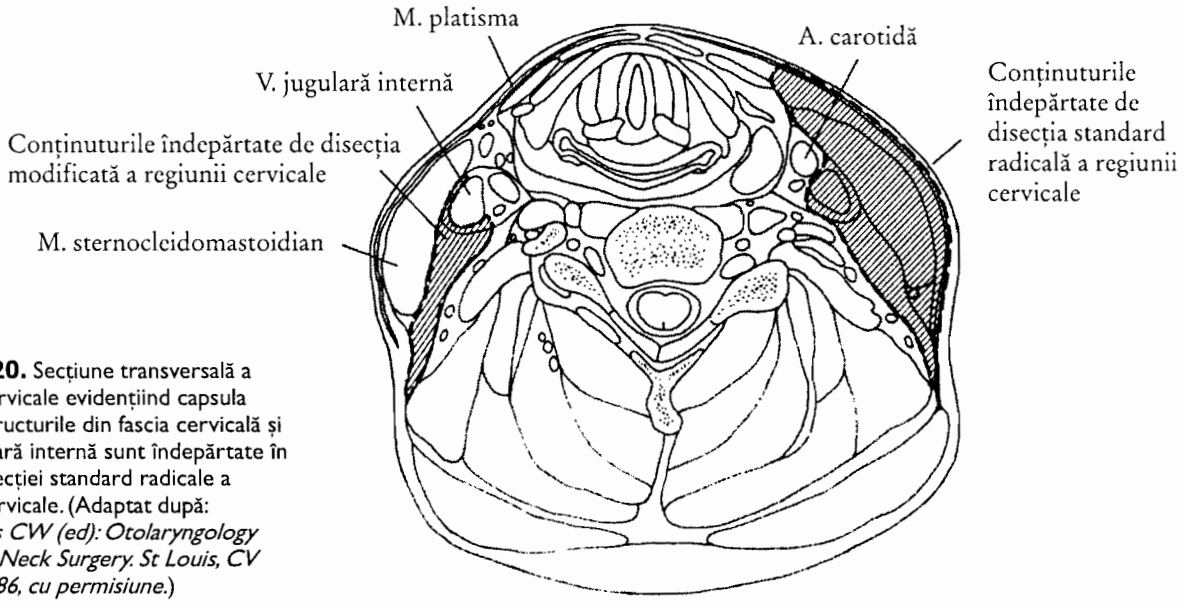


Fig. 15-20. Secțiune transversală a regiunii cervicale evidențiind capsula fascială. Structurile din fascia cervicală și vena jugulară internă sunt îndepărtate în timpul disecției standard radicale a regiunii cervicale. (Adaptat după: *Cummings CW (ed): Otolaryngology Head and Neck Surgery. St Louis, CV Mosby, 1986, cu permisiune.*)

capului și al regiunii cervicale nu este la fel de clară. Spre deosebire de unele celule maligne, culturile de celule tumorale din carcinomul cu celule scuamoase nu au fost în mod special imunogenice, iar manipularea imunității celulare specifice nu a fost încă obținută.

Imunostimularea celulară nespecifică cu diferiți agenți, precum levamisol, timozin și interferon, a dovedit totuși unele promisiuni atât ca metodă adjuvantă, cât și ca metodă paleativă. Celulele natural killer ale pacienților cu cancer al capului și regiunii cervicale tratate in vitro cu interleukina-2 (IL-2) prezintă activitate crescută după tratament, ceea ce sugerează că IL-2 anulează unii agenți supresivi din ser. Utilizarea IL-2 a fost extinsă în clinică, infuzarea acestui agent împreună cu interferon-α intramuscular contracarând in vivo activitatea deprimată a celulelor natural killer. Injectarea perilezională a IL-2 în carcinomul recurent inoperabil al capului și al regiunii cervicale a determinat răspuns tranzitor, dar spectaculos la 65% din 20 de pacienți tratați. Interferonul-α recombinant sistemic intramuscular a determinat un răspuns complet, un răspuns parțial și două stabilizări ale bolii la 14 pacienți tratați cu un al doilea ciclu, efectul salutar fiind atribuit unei creșteri a activității celulelor natural killer.

Deși beneficiul este încă incert, probabil că o caracterizare mai specifică a identității antigenice a carcinomului cu celule scuamoase și manipularea mai precisă a celulelor efectoare prin limfokine naturale sau sintetice vor ajuta în final în tratamentul adjuvant al cancerului capului și al regiunii cervicale.

Reconstrucţia

În tratamentul cancerului capului și al regiunii cervicale, ca în oricare altă boală, există o ierarhie a priorităților. Evident, **supraviețuirea** este prima preocupare și depinde în mare măsură de ablația adecvată chirurgicală sau radioterapeutică și de posibila chimioterapie sau imunoterapie adjuvantă. Din fericire, **calmarea durerii** este obținută în majoritatea cazurilor de tratament de ablație reușit. Conservarea sau restabilirea **funcției**, precum și **aspectul (estetica)** sunt următoarele preocupări și se bazează în mare parte pe capacitatea chirurgului de a repara defectul creat cu țesut local, regional sau de la distanță. În final, dar probabil cea mai importantă din punct de vedere practic pentru pacient este **eficacitatea** regimului terapeutic. Eficacitatea dictează faptul că terapia trebuie furnizată într-o perioadă de timp proporțională cu istoricul natural al bolii.

Carcinomul cu celule scuamoase avansat are o rată mare de recurență. 89% din pacienții a căror boală locală sau regională reapare prezintă recurența în 2 ani de la tratament. Astfel, restabilirea funcției și a aspectului la acest grup de pacienți cu o rată mare de eșec și intervale scurte de absență a bolii va fi realizată cât mai repede posibil. O metodă de reconstrucție în mai multe etape realizată în decursul câtorva luni poate prelungi recuperarea. Cele mai eficiente metode sunt reconstrucțiile într-o singură etapă realizate în momentul chirurgiei de ablație.

În trecut a existat o reținere considerabilă în a realiza reconstrucția imediat după rezecția malignității. Teama de a masca boala persistentă sau recurentă, cuplată cu evaluarea realistă a rezultatelor proaste ale multiplelor procedee, a condus la recomandările ca pacientul să fie observat timp de 1-5 ani după intervenția chirurgicală. Incapacitatea funcțională inerentă rezecției majore orale sau orofaringiene a obligat, de obicei, la gastrostomă permanentă pentru alimentație și traheostomie pentru menținerea sigură a căilor aeriene. Pierderea consecutivă a gustului, vorbirii, deglutiției și a altor funcții asociate face statusul postoperator al pacientului cu cancer al capului și al regiunii cervicale mizerabil.

Metodele îmbunătățite de reconstrucție, analizele patologice mai bune la momentul operator și o înțelegere mai profundă a istoricului natural al bolii au făcut ca reconstrucția într-o singură etapă în momentul rezecției chirurgicale inițiale să fie standardul actual de îngrijire în majoritatea cazurilor. Rezecția bolii primare și a bolii metastatice regionale, confirmarea îndepărtării bolii prin examenul secțiunilor la gheață ale marginii de rezecție și reconstrucția imediată sunt, de obicei, posibile pentru carcinomul cu celule scuamoase al tractului aerodigestiv superior. În malignitățile în care analiza secțiunilor la gheață poate fi imprecisă, atunci când osul este afectat, în boala recurentă cu radioterapie anterioară sau când există incertitudine în privința altor aspecte ale rezecției, reconstrucția secundară poate fi mai adecvată.

Tractul aerodigestiv superior este un amestec complex de înveliș cutanat, strat epitelial, os și rețea cartilaginoasă,

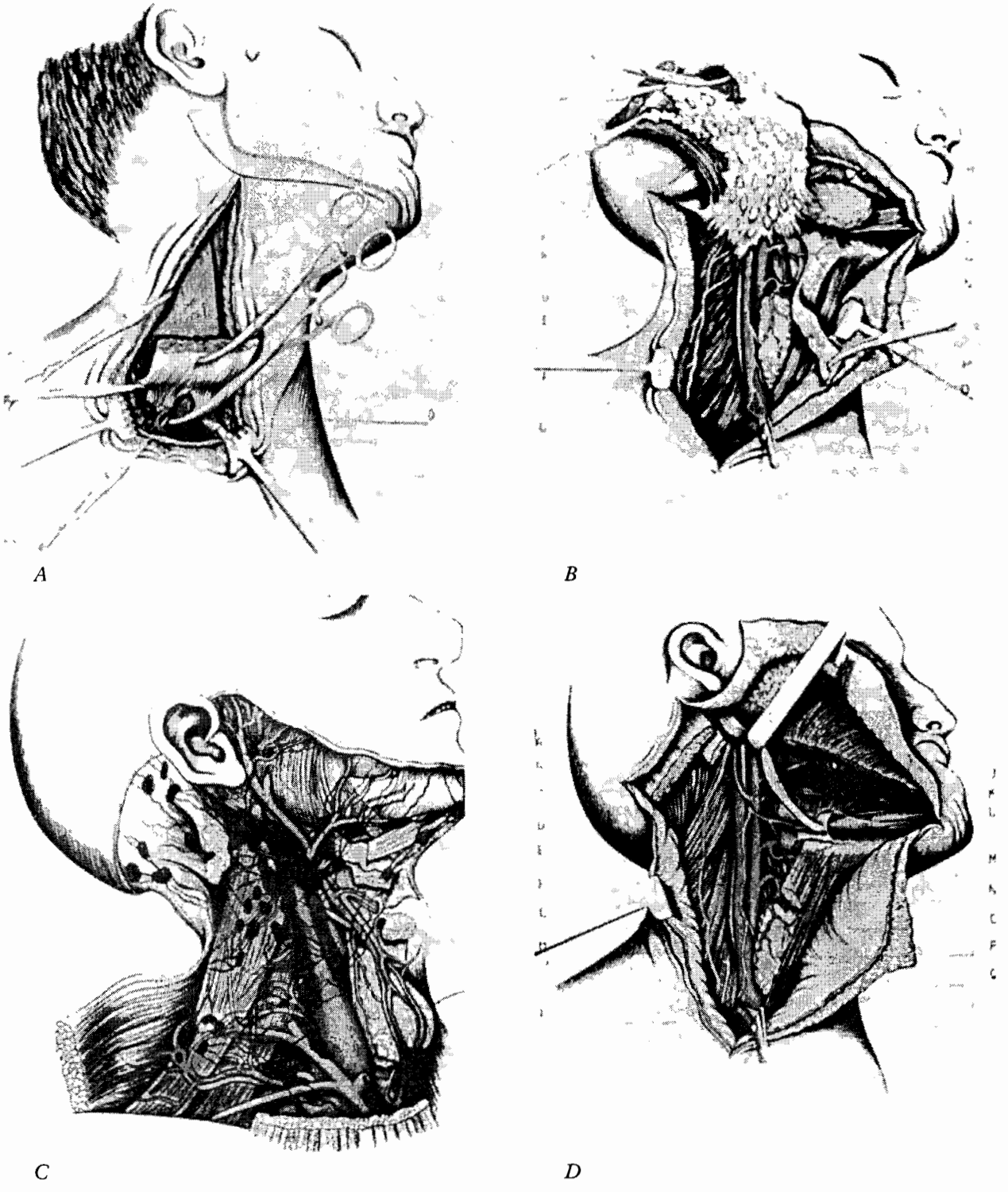


Fig. 15-21. *A.* Disecția standard radicală a regiunii cervicale așa cum a fost descrisă de Crile în 1906 este realizată într-un mod foarte similar astăzi. Accesul spre regiunea cervicală poate fi făcut printr-un număr de incizii cutanate; disecția este realizată sub nivelul platismei dinspre marginea medială a trapezului spre mușchii lungi. *B.* Mușchiul sternocleidomastoidian este secționat pentru a obține acces spre ganglionii limfatici ai regiunii cervicale, care sunt situați în fascia cervicală. *C.* Ganglionii limfatici sunt grupați de-a lungul venei jugulare interne, de-a lungul sau în triunghiul submandibular și de-a lungul nervului accesor spinal. D. Rezecția în bloc a ganglionilor limfatici este obținută prin secționarea transversală a mușchiului sternocleidomastoidian, venei jugulare și țesutului adipos al triunghiului posterior și triunghiului submandibular. Ramurile arterei carotide externe și nervul accesor spinal, care trec prin aria jugulodigastrică, sunt rezecate. Dacă nu sunt invadați de tumoră, nervii hipoglos și vag și artera carotidă sunt conservați.

toate reunite într-un aranjament complex de mușchi și făcute să funcționeze într-o sinergie intricată pentru a facilita funcțiile vegetative principale ale organismului, alimentația și respirația. Această structură mobilă complexă și colonizarea masivă a suprafețelor mucoase de către bacterii, precum și efectele negative ale radioterapiei adjuvante (inflamația acută în stadiile precoce și fibroza și vasculita în stadiile tardive) toate fac reconstrucția extrem de dificilă.

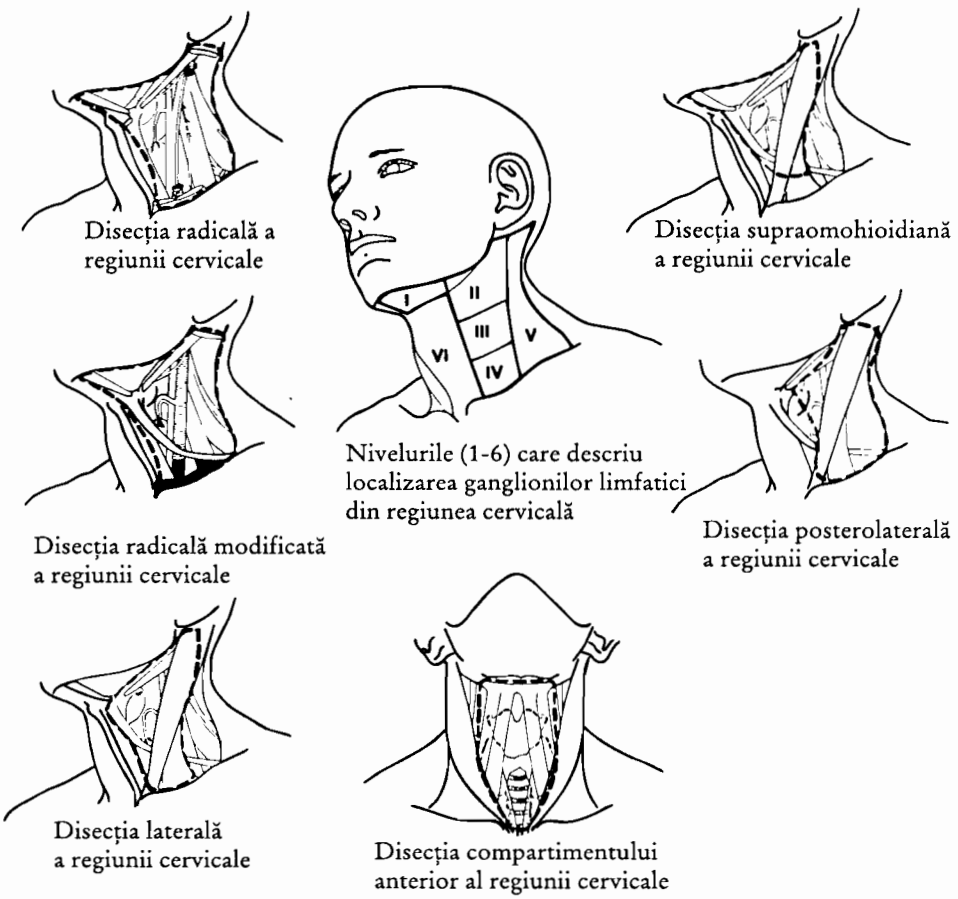


Fig. 15-22. Sistemul clasificărilor patologice ale anatomiei ganglionilor limfatici. Probele patologice obținute prin disecțiile regiunii cervicale sunt, de obicei, descrise ca afectate sau neafectate în funcție de aceste niveluri. Acest sistem a fost utilizat pentru a justifica conceptul disecțiilor selective ale regiunii cervicale pentru anumite localizări tumorale primare într-o încercare de a scădea morbiditatea. (După: *Robbins KT, Medina JE, et al: Standardizing neck dissection terminology: Official report of the Academy's committee for head and neck surgery and oncology. Asch Otolaryngol Head Neck Surg 117:601, 1991, cu permisiune.*)

Cerințele de bază impuse de rezecția chirurgicală sunt restabilirea continuității tubului alimentar cu strat epitelial, asigurarea acoperirii externe sigure pentru protecția vaselor mari și a structurilor osoase și separarea sistemului nervos central și a tractului aerodigestiv superior. Restabilirea continenței orale, facilitarea mișcărilor coordonate ale limbii și laringelui și menținerea unui pasaj deschis pentru deglutiție, în același timp separând cavitățile orală, orofaringiană și nazală, sunt rafinamente aduse cerințelor de bază, care sunt necesare pentru o calitate rezonabilă a vieții. Analiza precisă a plăgii create de rezecția chirurgicală este primul element necesar pentru reconstrucția cu succes. Dimensiunea, expunerea sistemului nervos central, mobilitatea părților îndepărtate, prezența colonizării bacteriene sau a infecției invazive, tipul de țesut îndepărtat (mucoasă, os, cartilaj), istoricul de chirurgie sau radioterapie anterioară, probabilitatea chirurgiei sau a radioterapiei ulterioare, expunerea vaselor carotide sau jugulare și efectul aspectului extern sunt toate caracteristici importante ale plăgii, care afectează alegerea tehnicilor de reconstrucție. A se încerca să se satisfacă numai nevoile reconstructive de bază sau a se restabili cât mai multe posibil din elementele lipsă este o decizie dificilă care implică dorința și complianța pacientului, îndemânarea chirurgicală, considerația stadiului bolii și mulți alți factori.

Ultimii 15 ani au adus progrese enorme în tehnicile reconstructive, care au afectat în principal *eficiența* tratamentului în ceea ce privește restabilirea rapidă a pacientului spre o funcție și un aspect rezonabile. Indirect, îmbunătățirea tehnicilor reconstructive a avut un impact asupra supraviețuirii, deoarece rezecțiile mai agresive, efectul pozitiv al radioterapiei radicale și scăderea complicațiilor postoperatorii asociate cu infecția și malnutriția sunt realizate cu o siguranță relativă. Îmbunătățirea fundamentală a constat în capacitatea de a transfera volume mari de țesut bine vascularizat spre regiunea afectată.

Deși reconstrucția cu lambou a suprafeței externe a nasului a fost predată în vechime de către chirurgul indian Sushruta, iar în timpul Renașterii s-au făcut un număr de încercări de reconstrucție a defectelor nazale și a altor defecte externe (cu lambouri de la distanță atașate de defect și secționate după parazitarea irigației lor sanguine dinspre țesuturile locale), reconstrucțiile majore sunt un fenomen relativ recent. Pe parcursul dezvoltării tehnicii chirurgicale, care a urmat după introducerea anesteziei generale în 1846, principiul lambourilor aleatorii de piele, care sunt atașate și secționate, a rămas punctul principal al efortului de reconstrucție. Segmente mari de țesut de pe torace și spate au fost mobilizate în etape multiple către cavitatea bucală, față și faringe.

În 1965, Bakamjian a descris lamboul deltopectoral, care posedă o irigație sanguină arterială axială sau directă dinspre vasele perforante ale arterei și venei mamare interne spre tegumentul toracelui și al umărului. Acesta a asigurat un segment mare, relativ sigur, de țesut care a fost util în special în reconstrucția faringelui. Lamboul frontal, alt lambou de tip axial, bazat pe vasele temporale superficiale, a fost descris în 1963 și, în pofida desfigurării regiunii donatoare, a devenit o metodă utilă de reconstrucție a cavității bucale. O dată cu realizarea în anii 1970 a faptului că aportul sanguin spre tegument vine nu numai dinspre vasele plexului subdermal orientat aleator și vasele cutanate axiale, ci și de la vasele perforante dinspre mușchii subiacenți, conceptul musculocutanat a transformat reconstrucția, în special cea a defectelor capului și ale regiunii cervicale. Mușchii mari, plați ai toracelui ar putea fi rotiți în jurul pediculilor lor vasculari lungi pentru a iriga un volum mare de țesut bine vascularizat într-o singură operație pe cavitatea bucală, faringe sau țesutul moale al feței.

Mai mult, dacă recurența bolii obligă la o rezecție ulterioară, alt lambou musculocutanat toracic a fost disponibil pentru a repara defectul. Mușchii pectoral mare, latisimus dorsi, trapez, sternocleidomastoidian și platisma sunt utili, fie singuri, fie cu tegumentul lor supraiacent. În prezent plăgi mai mari și mai complexe ar putea fi abordate într-o singură operație, readucând prompt pacientul la o funcție și un aspect rezonabile.

Unele probleme legate de lambourile musculocutanate toracice sunt efectul gravitației asupra lambourilor voluminoase, morbiditatea adițională a centurii umeroscapulare atunci când este realizată disecția regiunii cervicale și aportul sanguin variabil către tegument, în special în lamboul musculocutanat al pectoralului mare, în funcție de locul unde este localizată porțiunea de tegument al lamboului. Mai mult, nu există o metodă sigură de transportare a osului vascularizat cu un lambou musculocutanat regional.

În pofida acestor dezavantaje, conceptul musculocutanat a făcut din reconstrucția imediată a rezecțiilor de la nivelul capului și regiunii cervicale procedeul acceptat în majoritatea cazurilor.

Consecutiv succesului eforturilor de reconstrucție cu lambouri musculocutanate a crescut interesul pentru anatomia vasculară (Fig. 15-23). Cercetarea ulterioară și progresele în microscopie și tehnologie instrumentală au determinat capacitatea de a transfera țesut de multiple tipuri din diferite localizări ale organismului prin separarea irigației arteriale și a drenajului venos al țesutului și reatașarea lui la vasele sanguine ale capului și ale regiunii cervicale. Osul, mușchiul, tegumentul, fascia și combinații ale acestora sunt disponibile pentru localizări variate, precum viscerele intraabdominale. Reconstrucția microvasculară sau transferul țesutului liber a permis chirurgului să închidă teoretic orice defect al capului și regiunii cervicale, indiferent cât de mare sau de complex. Chiar mai important, totuși, este faptul că numărul mare de metode disponibile permite chirurgului reconstructiv să aleagă metoda sau metodele cele mai potrivite pentru o localizare specifică și să analizeze rezultatele (Tabelul 15-1). Așa cum fiecare plagă are propriile ei caracteristici, așa are și fiecare lambou. Lungimea pediculului vascular, volumul, tipul de epiteliu, prezența și durabilitatea osului și grosimea țesutului moale, toate pot fi evaluate pentru a alege cea mai adecvată substituție pentru problema respectivă (Fig. 15-24).

Complicații

Tratamentul carcinomului cu celule scuamoase al capului și regiunii cervicale necesită, de obicei, două modalități potente – chirurgia și radioterapia – orientate către o arie care este masiv contaminată cu microorganisme saprofite și patogene la un pacient care este frecvent malnutrit și imunodeficient și poate fi noncompliant. Deoarece mulți pacienți se prezintă cu boală avansată, rata de eșec chiar pentru tratamentul combinat este mare ca rezultat al bolii diseminate, precum și al insuficienței locale sau locoregionale. De aceea este obligatoriu să administrăm tratamentul într-o formă care este eficientă și determină revenirea rapidă a pacientului spre funcție și aspect rezonabile și oricare situație socială pe care pacientul poate fi capabil să o recupereze. Recunoașterea sechelelor inevitabile ale tratamentului – complicațiile – și rezoluția rapidă sau, preferabil, prevenirea sunt astfel de mare importanță.

Complicațiile specifice cancerului capului și al regiunii cervicale pot fi clasificate ca *anatomice*, leziuni ale nervilor sau vaselor sanguine din câmpul chirurgical; *fiziologice*, rezultate ale interferenței cu aportul sanguin sau limfatic regional secundar chirurgiei sau radioterapiei; *tehnice*, rearanjamente chirurgicale care determină probleme secundare; și tulburări *funcționale* ale comportamentului normal secundare tratamentului. Toate acestea pot fi apoi grupate în complicații catastrofale sau necatastrofale, care vor dicta în mare parte abordarea lor de către chirurg: preventivă sau terapeutică.

Cea mai adecvată abordare a complicațiilor este prevenirea. Restabilirea balanței azotate pozitive, igiena pulmonară preoperatorie, controlul diabetului zaharat și renunțarea la alcool și tutun sunt măsuri nespecifice importante. Antibioticele preoperatorii scad probabilitatea infecției plăgii și sechelele ei. Numeroase studii au arătat că radioterapia administrată anterior, în special furnizată în doze terapeutice definitive, crește riscul de complicații. Igiena dentară și reabilitarea înainte de intervenția chirurgicală definitivă este importantă la pacienții a căror mandibulă a fost anterior iradiată, pentru a preveni osteoradionecroza consecutivă. Educația pacientului este crucială pentru a asigura cooperarea în ceea ce poate fi o reabilitare postoperatorie dificilă.

În afara leziunii canalului toracic, care poate determina pierdere semnificativă de lipide și proteine printr-o fistulă limfatică, majoritatea complicațiilor anatomice sunt leziuni ale nervilor, fie intenționate, fie altminteri secundare rezecției tumorii primare sau disecției radicale a regiunii cervicale. Ramurile accesorie, mandibulară marginală, milohioidă și senzitive ale plexului cervical sunt frecvent sacrificate în disecția regiunii cervicale. Se pot produce leziuni determinate de tracțiune, electrocauter sau alte accidente tehnice ale oricărei structuri, dar sunt mai probabile afectarea ramurilor hipoglosale, linguale, mandibulare, vagale, frenice, faciale, laringiene recurente, ramurilor motorii ale plexului cervical și lanțului simpatic cervical. Tehnica atentă în timpul chirurgiei, hemostaza adecvată pentru a permite buna vizualizare și cunoașterea anatomiei normale și patologice vor scădea probabilitatea complicațiilor anatomice.

Chirurgia anterioară, chirurgia planificată și radioterapia pot interfera toate cu irigația sanguină a capului și a regiunii cervicale, determinând probleme locale și sistemice. Iradierea singură sau combinată cu chirurgia determină o incidență de 22-30% a hipotiroidismului clinic, în special în chirurgia laringelui. Hipoparatiroidismul, tranzitor sau permanent, poate determina până la 10% din cazurile de tiroidectomie și trebuie avut în vedere după laringofaringectomie. Obstrucția uneia sau ambelor vene jugulare, în special atunci când este combinată cu limfadenectomie, determină limfedem al feței și poate conduce la edem intracerebral, în special dacă în timpul operației se administrează lichid excesiv. Totuși, ridicarea capului, diureticele și tratamentul lichidian judicios permit, de obicei, fluxul colateral prin venele vertebrale pentru a rezolva aceste probleme.

Accidentele chirurgicale, planificarea sau execuția proastă sau prezența infecției vor determina complicații tehnice. Problemele respiratorii pot fi determinate de pneumotoraxul indus în timpul intervențiilor la nivelul mediastinului sau al fosei supraclaviculare. Hematomul poate produce obstrucția acută a căilor aeriene superioare. Traheostoma poate determina emfizem subcutanat, fistulă traheonecunoscută sau stenoză subglotică. Combinația dintre infecție și ischemia locală a tegumentului sau mucoasei poate determina infecția plăgii, desfacerea liniei de sutură, necroza lamboului, osteomielită și osteoradionecroză. Expunerea unei artere carotide anterior iradiată determină, de obicei, infecție bacteriană și ruptură și trebuie să fie tratată ca o urgență chirurgicală.

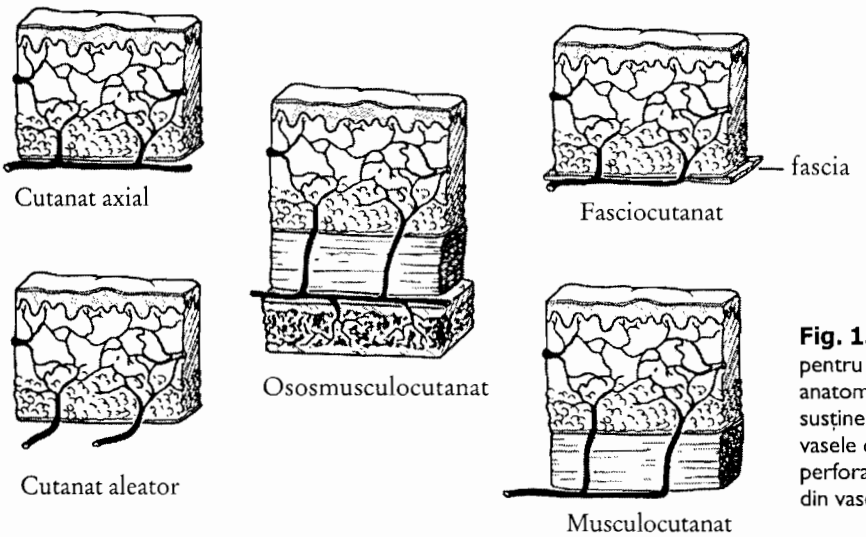


Fig. 15-23. Clasificarea lambourilor utilizate pentru scopuri reconstructive în funcție de anatomia lor vasculară. Conceptul musculocutanat susține că tegumentul este irigat nu numai de vasele directe ale tegumentului, dar și de vasele perforante dinspre mușchiul subiacent, care provin din vasele principale ce aprovizionează mușchiul.

Planificarea atentă, atenția meticuloasă acordată închiderii etanșe a faringelui și cavității bucale și asigurarea unui țesut bine vascularizat independent, adecvat pentru reconstrucție vor minimaliza probabilitatea complicațiilor tehnice.

Restabilirea funcției este unul din obiectivele principale ale tratamentului cancerului capului și al regiunii cervicale. Deși o oarecare disfuncție este inerentă în orice terapie, alegerea adecvată a metodelor de reconstrucție, atenția acordată funcției intrinseci a structurilor rezecate și celor restante, ca și îngrijirea și reabilitarea postoperatorie a pacientului vor scădea severitatea complicațiilor funcționale obișnuite: obstrucția cronică a căilor aeriene, pneumonia de aspirație, disfagia, disfonia și depresia mentală.

Posibilitatea unor complicații catastrofale este mare în chirurgia capului și a regiunii cervicale. Recunoașterea unei complicații și realizarea probabilității deteriorării rapide sunt importante pentru prevenirea complicațiilor catastrofale. Tetania prin hipoparatiroidism, obstrucția acută a căilor aeriene prin hematom sau dislocarea canulei de traheostomă, fistula traheonecunoscută și hemoragia carotidiană pot conduce toate la decesul rapid. Orice complicație ce apare la un pacient care a fost anterior iradiat trebuie să fie agresiv rezolvată. În cazul regiunii cervicale iradiate, expunerea arterei carotide, fistula orofaringocutanată sau necroza lamboului cutanat ar putea determina infecția invazivă consecutivă a vaselor mari și decesul (Fig. 15-25). Fistula orofaringocutanată este relativ obișnuită, variind de la 6% la 38% din cazurile de cancer al capului și regiunii cervicale și poate fi tratată expectativ, dacă fluxul salivar poate fi redirecționat, iar arterele carotide protejate prin țesut bine vascularizat. Lamboul musculocutanat al pectoralului mare este o metodă utilă de închidere a fistulelor mari și acoperire a vaselor mari în același timp. Fistulele faringocutanate de dimensiune moderată pot fi tratate cu ajutorul unui lambou musculocutanat sternocleidomastoidian (Fig. 15-26).

Cavitatea bucală

Anatomie și fiziologie. Limitele anatomice ale cavității bucale sunt extern suprafețele mucoase ale buzei și posterior pilierul amigdalian anterior. Cavitatea bucală este considerată, de obicei, ca un număr de entități distincte: buzele, mucoasa bucală, gingiile (mandibulare și maxilare, inclusiv trigonul retromolar), podeaua cavității bucale, limba mobilă și palatul dur. Astfel, cavitatea bucală este o cale de acces spre conductul tubular seromuscular-mucos lung al alimentelor și lichidelor, care permite organismului să obțină substanțe nutritive. Ca urmare ea este modificată în câteva moduri pentru a facilita inițierea alimentației. Buzele reprezintă un sfincter care permite închiderea cavității bucale după ingestia de alimente și lichide. Suprafețele bucale și mușchii buccinatori ajută la colabarea și expansionarea cavității bucale pentru a facilita pasajul alimentelor posterior către faringe. Palatul dur asigură o platformă stabilă împotriva căreia limba mobilă poate împinge și separa cavitățile orală și nazală. Podeaua cavității bucale și gingiile sunt componente structurale ale rezervorului și ajută la funcțiile de preparare ale cavității bucale în procesul de alimentație; limba mobilă este principalul agent propulsor din cavitatea bucală. De asemenea, fiecare parte are o contri-

Tabelul 15-1

Metodele disponibile de reconstrucție a diferitelor defecte ale capului și ale regiunii cervicale.

Suprafață epitelială	*Acoperire țesut moale*	*Os*
Lambou deltopectoral	Pectoral mare[a,b]	Fibula[a]
Platisma	Deltopectoral	Scapula[a]
Pectoral mare[a,b]	Trapez[b]	Brațul lateral[a]
Trapez[a,b]	Latisimus dorsi[a,b]	Antebrațul radial[a]
Latisimus dorsi[a,b]	Antebrațul radial[a]	Lambou inghinal (DCIA)[a]
Antebrațul radial[a]	Drepții abdominali[a]	Fața dorsală a piciorului (metatarsal)[a]
Brațul lateral[a]	Omentul[a]	Dințații[a]
Brațul medial[a]	Brațul lateral[a]	
Coapsa laterală[a]	Scapula[a]	
Jejunul[a]	Dințații[a]	
Gastroepiploic[a]		
Scapula[a]		

[a] Posibile lambouri libere

[b] Lambouri musculocutanate toracice

DCIA = artera iliacă circumflexă profundă

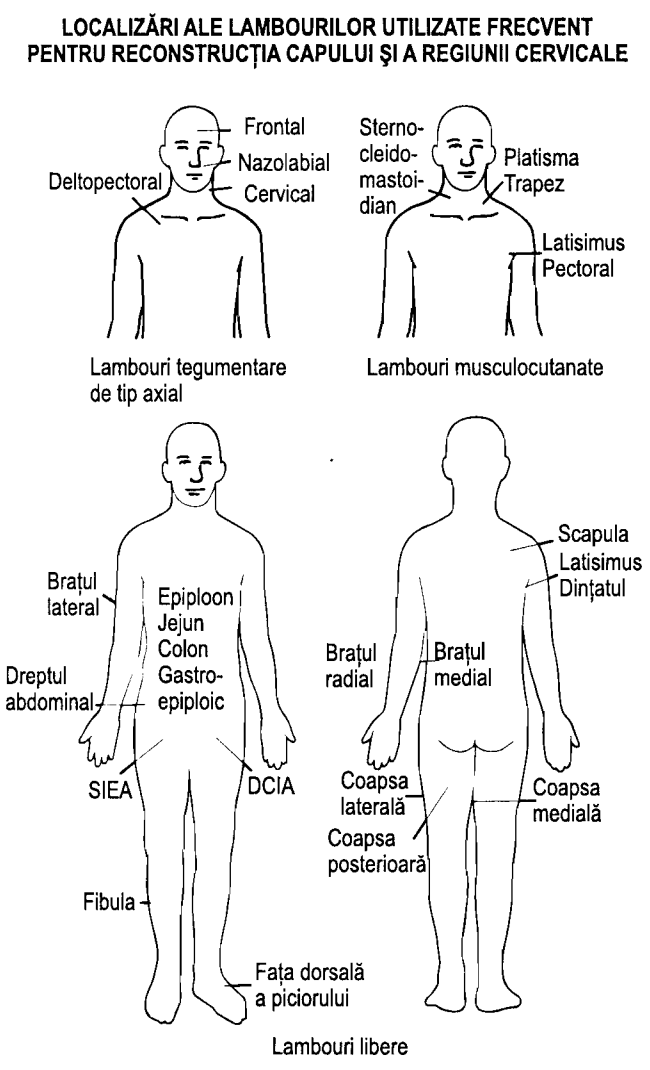


Fig. 15-24. Lambouri de tip axial, lambouri musculocutanate toracice și cervicale și lambouri libere frecvent utilizate pentru reconstrucția defectelor după rezecția cancerului capului și al regiunii cervicale.

buție distinctă la modularea aerului expirat din plămâni, ceea ce determină fonația.

Tratament. Carcinogeneza cavității bucale și istoricul natural al bolii consecutive sunt în general similare independent de regiunea anatomică, deși stadializarea TNM nu a fost un factor de prognostic perfect pentru toate localizările; histologia și localizarea joacă un rol important în evoluția bolii. Totuși, consecințele tratamentului pentru pacient, în special tratamentul chirurgical, sunt foarte diferite și depind foarte mult de funcția regiunii afectate și succesul cu care ea poate fi reconstruită.

Buza

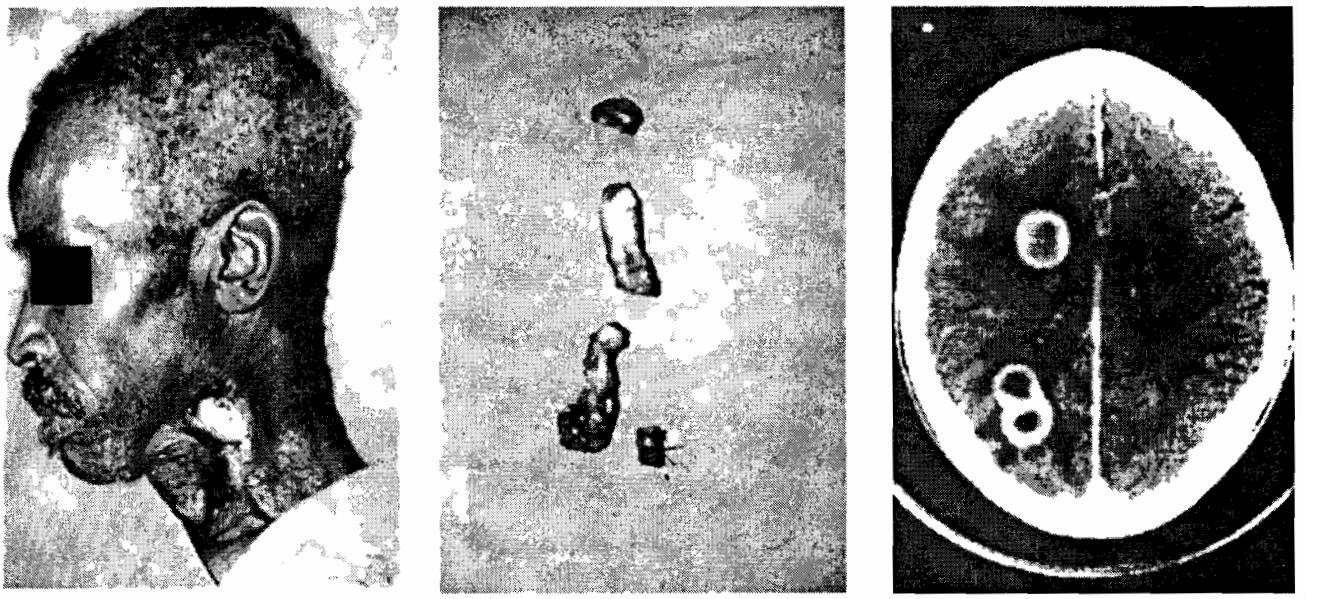
Etiologie. În Statele Unite și Canada carcinomul buzei este frecvent, cu o predominanță marcată la bărbați de 20:1. Buza inferioară este de departe cea mai obișnuită localizare, fiind afectată în aproximativ 95% din cazuri, și prezintă carcinomul cu celule scuamoase ca cea mai obișnuită histologie. Carcinomul cu celule bazale predomină la nivelul buzei superioare. Obiceiul de a fuma pipă, cu leziune termică cronică, a fost timp de mulți ani considerat a fi stimulul carcinogen. Totuși, recent a devenit clar faptul că buza inferioară protuberantă este expusă la doze mai mari de radiație ultravioletă, determinând malignitatea care se comportă similar cu cancerul pielii indus de UV. Fermierii și alți lucrători în mediu exterior în decadele de vârstă de 60-90 de ani, de origine celtică și nord-europeană, care trăiesc în regiuni cu expunere crescută la lumina soarelui prezintă cel mai mare risc. Expunerea cronică la soare determină pierderea limitei anatomice a vermilionului, joncțiunea dintre piele și mucoasa buzei, urmată de leucoplakie sau carcinom in situ și de malignitate invazivă (Fig. 15-27).

Patologie. Leziunile din stadiul I bine diferențiate reprezintă majoritatea, 60-80%, din cele mai multe serii clinice. Recurența locală după chirurgie sau iradiere apare în 10-20% din cazuri, dar terapia de salvare (chirurgia ulterioară cu sau fără radio- sau chimioterapie) poate avea succes. Metastazele ganglionare, de obicei spre ganglionii submentonier sau submandibular, sunt prezente în 10-15% din cazuri și apar în tumorile cu diferențiere histologică completă. Tratamentul prin excizie locală sau radioterapie determină rate de vindecare de aproximativ 90% pentru boala în stadiul I și 55-80% în boala locoregională în stadiul II. Carcinomul agresiv al buzei pare să urmeze un model de invazie perineurală, în josul nervului mentonier pentru a afecta mandibula și spațiul pterigoid și în final prin nervul trigemen către baza craniului.

Tratament. Tratamentul chirurgical necesită rezecția bolii cu o margine netă de țesut normal în jurul ei. Dacă ganglionii limfatici sunt afectați, este indicată disecția regiunii cervicale ipsilateral sau bilateral. Pentru pacientul cu regiune cervicală N_0 disecția electivă sau profilactică a ganglionilor nu este de obicei recomandată în carcinomul epidermoid al buzei. Obiectivul funcțional în reconstrucția buzei constă în restabilirea continenței orale și a aspectului rezonabil. Deoarece buza inferioară este mai lungă și mai proeminentă decât buza superioară, închiderea primară a defectelor de aproximativ 25% ale buzei superioare și 35% ale buzei inferioare va determina aspect și funcție satisfăcătoare. Buza opusă rezecției este un situs donator important pentru defectele mai mari. Lambourile recoltate de pe o buză și aplicate pe cealaltă, fie de buză superioară, fie inferioară, de tip Abbe sau Estlander și avansarea elementelor labiale și bucale laterale sunt utile, în funcție de dimensiunea și localizarea defectului. Conservarea funcției senzitive și motorii a mușchiului orbicular restant al gurii este de asemenea posibilă, pentru a menține cel mai eficient mecanism sfincterian, utilizând principiul Karapandzic. Atunci când întreaga buză inferioară este rezecată, funcția de baraj poate fi restabilită printr-un lambou liber de antebraț radial incluzând tendonul lung palmar, care este anexat la musculatura orală adiacentă pentru a servi ca o bandă dinamică. Deoarece țesutul cu risc este mucoasa orală de pe regiunea proeminentă a buzei, modificările preneoplazice de leucoplakie sau displazie vor fi tratate prin rezecția mucoasei, vermilionectomie (raderea buzei) și avansarea mucoasei labiale spre marginea expusă la soare a tegumentului (avansarea mucoasei).

Mucoasa bucală

Anatomie și fiziologie. Mucoasa bucală se extinde de la comisurile buzelor la rafeul pterigomandibular și de la alveolele maxilare (superioare) la cele mandibulare (inferioare) pe ambele părți. Structurile subiacente includ țesut adipos bucal și mușchiul buccinator; suprafața mucoasei bucale permite deschiderea în cavitatea bucală a canalului lui Stensen dinspre glanda parotidă. Această regiune modulează fonația și capacitanța orală.



A B C

Fig. 15-25. *A.* Pacient care a fost anterior tratat pentru carcinom cu celule scuamoase al trigonului retromolar prin rezecție chirurgicală, disecție radicală a regiunii cervicale și radioterapie adjuvantă postoperatorie. La un an după tratament, s-a prezentat cu o ulcerație în regiunea cervicală. Investigațiile nu au dezvăluit nici un semn de malignitate recurentă. Ulterior, el a prezentat un episod hemoragic din artera carotidă comună, care a fost tratat prin arteriografie și embolizare (sutură vizibilă în centrul ulcerului). *B.* Tratamentul definitiv a necesitat rezecția arterelor carotide internă și externă comună necrotice și acoperire a regiunii cervicale cu un lambou din mușchiul pectoral mare. *C.* Imaginea CT care arată numeroase abcese ipsilaterale. Plaga regiunii cervicale s-a rezolvat, dar pacientul a decedat datorită multiplelor abcese cerebrale secundare emboliei septice din vasele carotide infectate. (După: *Coleman JJ: Complications in head and neck surgery. Surg Clin North Am 66:149, 1986, cu permisiune*).

Patologie. Cancerul mucoasei bucale reprezintă aproximativ 5% din totalul cancerelor orale și, ca și în cazul altor localizări, există o predominanță semnificativă a sexului masculin (3:1). Există o incidență mare a bolii avansate la prezentare, cu 18% stadiul I, 36% stadiul II și 44% stadiul III, cu o incidență de 56% a metastazelor ganglionare. Față de tumorile altor localizări orale, este mai puțin probabil ca neoplasmele mari ale mucoasei bucale să prezinte metastaze subclinice spre regiunea cervicală. Un subset de leziuni cu origine în mucoasa bucală este reprezentat de carcinomul verucos, care se prezintă ca o masă exofitică ce are caracteristici histologice celulare de malignitate, dar nu prezintă aspecte invazive. Carcinomul verucos este mai frecvent la femei decât la bărbați și poate fi legat de papilomavirusul uman. Mucoasa bucală este cea mai obișnuită localizare a acestei variante de carcinom cu celule scuamoase, care prezintă keratinizare densă asemănător unui neg, margini profunde clar circumscrise, limite proeminente și infiltrat inflamator. Există o incidență mare a multicentricității malignității la pacienții cu carcinom verucos, până la 40% prezentând alte localizări ale carcinomului invaziv, astfel încât el probabil reprezintă o parte din spectrul cancerizării în câmp (vezi Fig. 15-10E). Există unele preocupări legate de faptul că iradierea acestei leziuni poate determina dediferențierea sau modificarea spre o histologie mai malignă, dar această observație poate fi o manifestare a heterogenității celulelor tumorale și rezistenței clonale la radioterapie, mai curând decât degenerarea malignă reală. Carcinomul mucoasei bucale, atât verucos cât și infiltrativ, apare obișnuit la cei ce mestecă cronic tutun și cei ce prizează tutun în Statele Unite și la persoanele care utilizează pan în India și Asia Sud-Estică.

Tratament. Rezecția chirurgicală cu sau fără radioterapie adjuvantă determină rate de supraviețuire de 50-60%, cu 60-75% pentru boala localizată și 25-45% pentru boala locoregională. Calea de invazie a carcinomului epidermoid al mucoasei bucale este prin mușchiul buccinator și țesutul adipos bucal dorsal spre musculatura pterigoidă sau lateral spre tegument. În fiecare caz apar limitarea semnificativă a mobilității orale și disconfortul la mestecat (trismus).

Rezecția chirurgicală creează frecvent un defect în toată grosimea mucoasei, a mușchiului și a tegumentului cu sau fără tuberozitatea mandibulară sau maxilară adiacentă. Pentru leziunile extinse, restabilirea funcției necesită replasarea stratului intern, precum și acoperirea tegumentară externă. Deși lamboul frontal bazat pe vasele temporale superficiale și lamboul deltopectoral de pe umăr au fost standardul în anii 1960-1970, metodele recente au inclus utilizarea combinată a lamboului musculocutanat al pectoralului mare pentru tapetare și lamboul tegumentar deltopectoral pentru acoperirea cu piele sau lamboul musculocutanat al lui latisimus dorsi pliat pe el însuși pentru a asigura suprafețele internă și externă (Fig. 15-28). Lambourile fasciocutanate precum scapula și antebrațul radial pot furniza un volum mare de țesut pentru ambele defecte, precum și os vascularizat, atunci când este transferat ca un lambou liber microvascular. Pentru defectele mici au fost utile lambourile intraorale de mucoasă și mușchi precum lambourile limbii, lambourile mucoperiostale ale palatului sau lambourile avansate. Grefele de piele despicată, deși cu succes pe termen scurt, determină în final fibroză și dificultăți la mestecat. Pentru leziunile superficiale care se extind peste alveolele mandibulare și necesită acoperire suplă, lamboul musculocutanat al platismei este o alegere excelentă (Fig. 15-29).

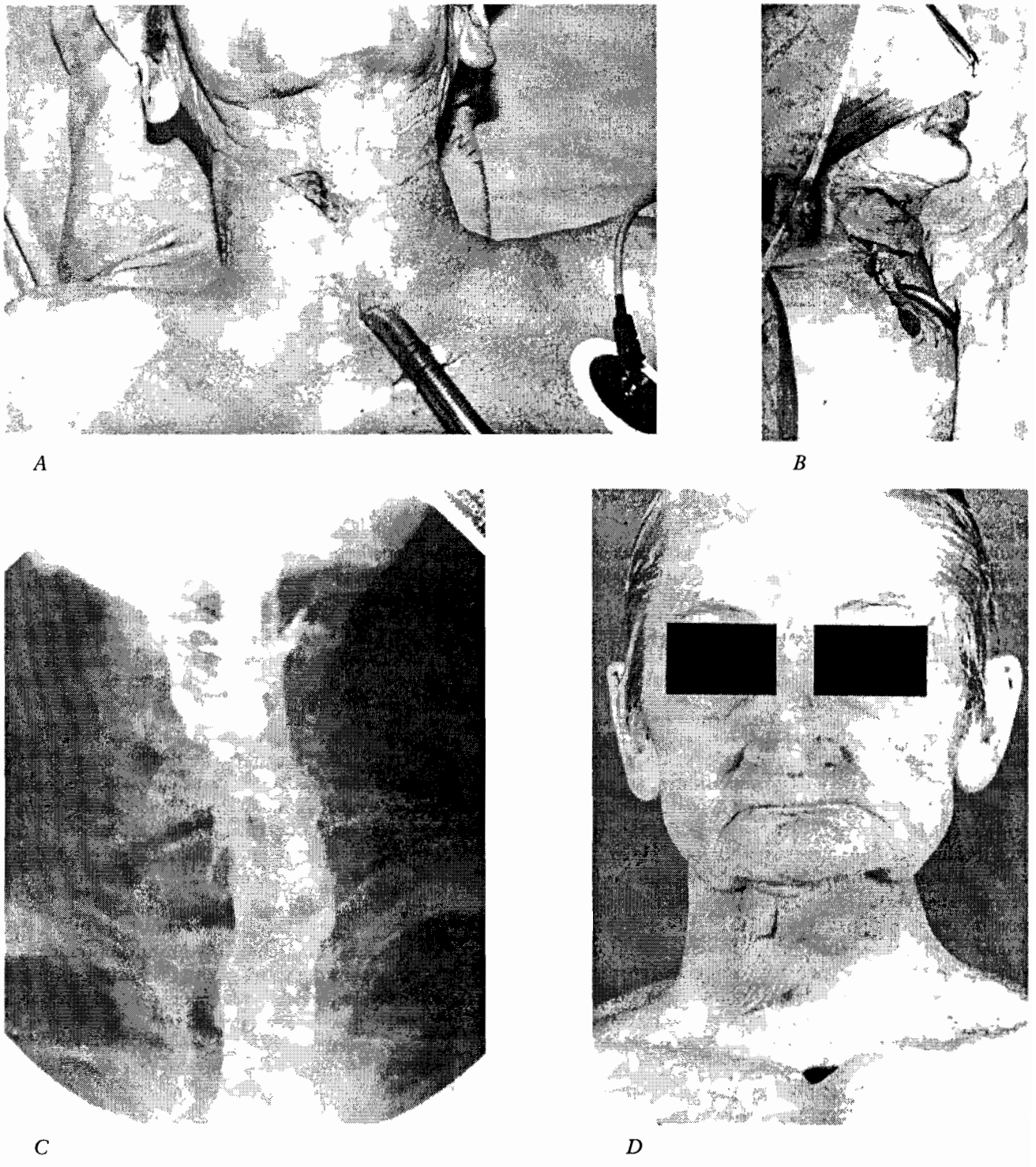
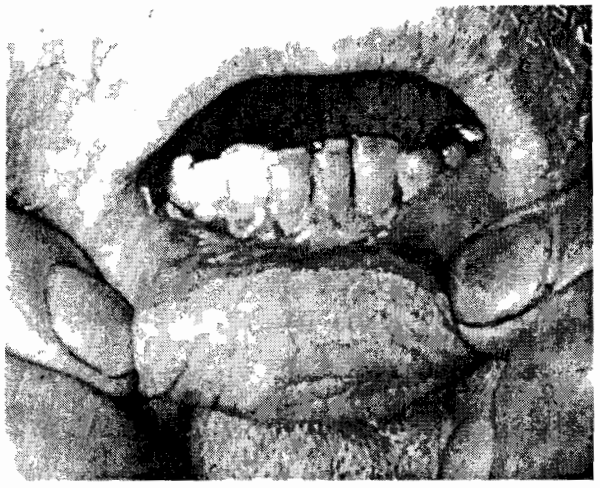


Fig. 15-26. *A.* Fistulă între neofaringe și tegumentul regiunii cervicale după laringofaringectomie și reconstrucție cu lambou liber jejunal. *B.* Închiderea fistulei a fost realizată prin apropierea defectului mucoasei și acoperirea cu un lambou musculocutanat sternocleidomastoidian. *C.* Ingestia de bariu după reparare arată pasajul conținutului oral prin segmentul jejunal fără extravazare. *D.* Pacient cu regiune cervicală vindecată după terminarea radioterapiei adjuvante.

Palatul dur

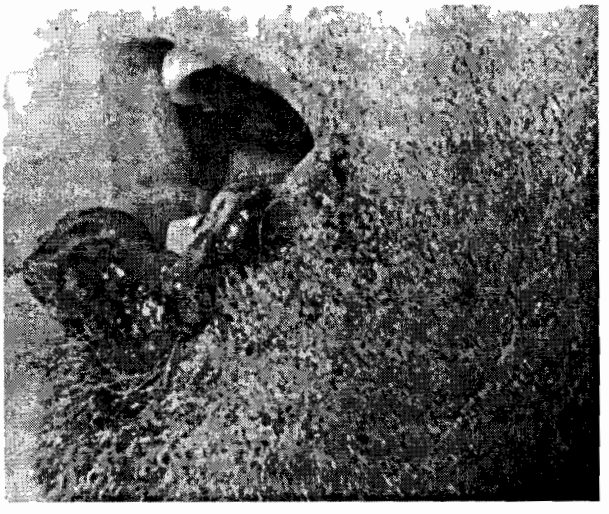
Patologie. Planșeul cavității bucale, delimitat de palatul moale posterior și dinți anterior și lateral nu este o localizare obișnuită a carcinomului intraoral cu celule scuamoase. Mai frecvente în această regiune sunt tumorile, benigne și maligne, ale glandelor salivare minore (Fig. 15-30). În Statele Unite carcinomul cu celule scuamoase este, de obicei, o boală a bărbaților fumători vârstnici și rămâne superficial perioade lungi de timp înainte de a se extinde prin periost și os și de a se răspândi fie cefalic în cavitatea nazală sau antrul maxilar, fie dorsal prin fosa pterigopalatină. Carcinomul epidermoid al palatului dur este mai frecvent în India și Venezuela, unde se practică fumatul invers (cu capătul aprins al țigării înăuntrul cavității bucale).

Tratament. Tratamentul constă în rezecția chirurgicală cu sau fără radioterapie adjuvantă. Datorită osului subiacent, radioterapia definitivă este rareori utilă. Metastazele cervicale sunt relativ rare în boala palatului dur, numai 10-25% din



A

B



C

Fig. 15-27. Șir continuu de modificări ale carcinomului buzei pornind de la hiperkeratoză și leucoplakie. *A.* Dovada expunerii cronice la carcinogeni, care va fi tratată prin excizia vermilionului afectat și avansarea mucoasei labiale spre marginea cutanată. *B.* Carcinom cu celule scuamoase nodular, inițial localizat, al buzei prezentându-se ca un ulcer. Rezecția locală va determina supraviețuirea la aproape 100% din pacienți. *C.* Carcinomul cu celule scuamoase neglijat, avansat al buzei prezintă o probabilitate mare de metastazare spre ganglionii limfatici cervicali (submandibular) și invazie perineurală sau extensie directă în mandibulă. Supraviețuirea după rezecția radicală, disecția regiunii cervicale și radioterapia adjuvantă este de numai aproximativ 50%.

pacienți prezentându-se cu boală fie la nivelul ganglionilor fasciali prevasculari, fie la nivelul ganglionilor jugulodigastrici. Metastazele oculte sunt rare, astfel încât disecția electivă a regiunii cervicale nu face parte din schema terapeutică. Ratele de supraviețuire la 5 ani variază de la 33 la 75%, în funcție de stadiu, cu o medie de 55-60% pentru toți pacienții.

Defectele de dimensiuni mici-moderate ale palatului dur sunt cel mai bine tratate printr-o proteză dentară atât la pacienții cu dentiție, cât și la cei edentați; defectele mari pot necesita lambou din mușchiul temporal sau lambouri locale și grefare de piele sau transfer de țesut liber, deoarece poate să nu fie disponibil suportul pentru proteză. Procesul inflamator al glandelor salivare minore ale palatului dur, sialometaplazia necrozantă, care produce o leziune ulcerativă cu margini eritematoase, similar cu carcinomul cu celule scuamoase, poate fi confundat cu malignitatea. Totuși, examenul biopsic nu va evidenția nici o dovadă de malignitate, iar boala este autolimitată și nu necesită, de obicei, tratament.

Podeaua cavității bucale

Anatomie și fiziologie. Podeaua cavității bucale este o regiune în formă de potcoavă între limba mobilă și suprafața lingual a mandibulei. Papila care permite golirea ductelor Wharton în cavitatea bucală se află la marginea anterioară a acestei regiuni; posterior, podeaua cavității bucale se termină la nivelul pliului glosopalatin și trigonul retromolar. În acest rezervor natural poate exista un contact prelungit între mucoasa podelei cavității bucale și agenții carcinogeni dizolvați în salivă după ingestie orală sau inhalație. Această regiune furnizează capacitanță, permițând limbii să stea jos în cavitatea bucală, astfel crescând volumul cavității bucale și prevenind obstrucția căii directe dintre buze și faringe.

Patologie. Aproximativ 13-17% din leziunile cavității bucale au originea în această regiune, cea de-a treia din cele mai frecvente localizări după buză și limba mobilă. Datorită vecinătății mucoasei cu mușchii hioglos și milohioid ai triunghiului submandibular și datorită irigației limfatice bogate, extensia directă a tumorii în regiunea cervicală și metastazele cervicale bilaterale sunt frecvente, în special în leziunile localizate anterior. Creșterea medială la nivelul localizării primare invadează, de asemenea, suprafața ventrală a limbii și creșterea laterală invadează mandibula. Boala în stadiul avansat este frecventă, 46-52% din pacienți prezentându-se cu boală în stadiul III sau IV. Boala subclinică a regiunii cervicale sau micrometastazele din regiunea cervicală clinic negativă sunt obișnuite, afectarea globală a regiunii cervicale crescând o dată cu dimensiunea tumorii primare și variind de la 15% pentru tumorile mai mici de 2 cm (T_1) la 50% pentru tumorile mai mari de 4 cm (T_3).

Tratament. Deoarece tumora poate veni în contact sau poate invada activ mandibula, rezecția cu o margine adecvată

de țesut normal din această regiune necesită frecvent îndepărtarea periostului mandibular sau rezecția unui segment de mandibulă. Incertitudinea privind invazia mandibulei sau vecinătatea poate necesita îndepărtarea cortexului medial (mandibulectomie marginală) sau a unui segment de mandibulă. Datorită vecinătății mandibulei, dozele terapeutice de radiație pot determina necroza ischemică a osului, osteoradionecroză. Tratamentul combinat, rezecția chirurgicală a tumorii primare cu disecția regiunii cervicale în bloc sau rezecția paleativă de necesitate urmată de radioterapie adjuvantă, este adecvat pentru boala avansată. Ratele de supraviețuire sunt puternic dependente de stadiu, variind de la 68% la 91% pentru stadiul I la 35-46% pentru boala în stadiul III. Recurența la nivelul localizării primare implică frecvent mandibula sau mușchii complexului suprahioidian și poate necesita laringectomie datorită invaziei spațiului preepiglotic.

Reconstrucția podelei cavității bucale prezintă un număr de probleme. Închiderea etanșă a cavității bucale, continuitatea arcului mandibular și mobilitatea limbii depind toate de această regiune. Pentru leziunile superficiale cu mușchi normal, bine vascularizat sub ele, au fost recomandate grefele de piele despicată. Deși ele pot avea inițial succes în acoperirea regiunii, contractura inerentă acestei metode poate determina fixarea limbii mobile la mușchiul subiacent sau la periostul mandibular. Dacă regiunea cervicală nu este afectată de tumoră, un lambou insular musculocutanat din mușchiul platisma bazat pe artera facială asigură acoperirea tegumentară suplă. Lambourile musculocutanate toracice voluminoase, precum pectoralul mare, furnizează piele pentru tapetare, dar poate fi comprimat de mandibula intactă, rezultând necroză ischemică, sau poate împinge limba în spatele cavității bucale, limitând mișcarea și obstruând faringele și calea aeriană. Tegumentul pliabil subțire al antebrațului palmar, bazat pe artera radială și corespondențele ei venoase, precum lamboul liber al antebrațului radial, furnizează o tapetare excelentă pentru această regiune, care poate înveli mandibula și permite mișcarea liberă a limbii, în același timp asigurând o închidere etanșă. Segmente vascularizate de os și tegument de dimensiuni variate sunt de asemenea disponibile ca transferuri de țesut liber de pe fibulă, scapulă, dorsul piciorului și alte localizări cu rate mari de succes, dacă mandibula trebuie să fie rezecată (Fig. 15-31).

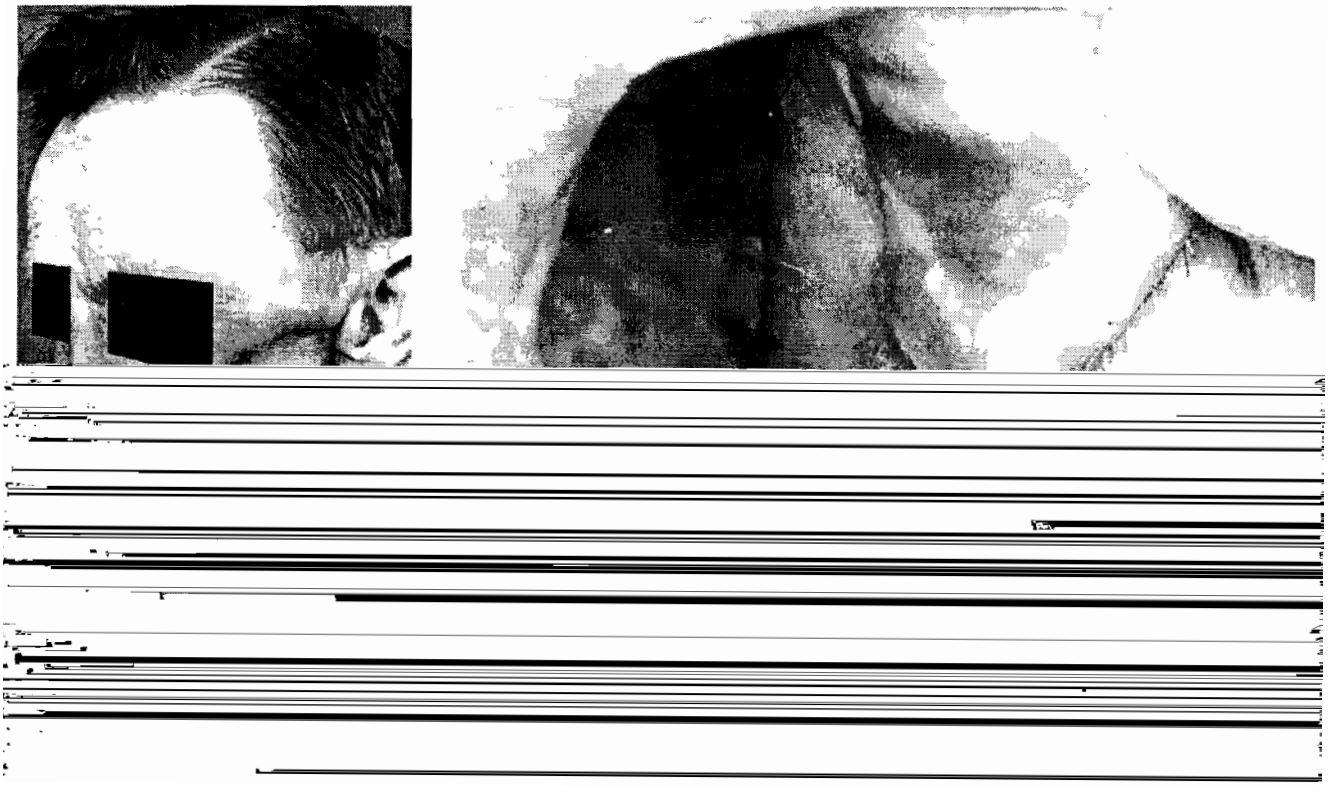
Gingiile şi marginea alveolară

Patologie. Carcinomul cu celule scuamoase cu origine la nivelul gingiilor constituie 10-17% din malignitățile cavității bucale. 80% din leziuni au originea la nivelul alveolelor mandibulare. Deși pentru această localizare persistă predominanța sexului masculin, se pare că există o relație mai puțin directă cu fumatul și alcoolul, iar etiologia poate fi legată în unele cazuri de traumatismul cronic prin dentiție prost modelată sau dinți rupți. Stratul subțire al mucoasei permite invazia osului mandibular sau maxilar subiacent în 35-50% din cazuri. Invazia directă prin periost este cea mai frecventă la pacienții cu dinți, dar diseminarea prin alveolele dentare goale de-a lungul marginii ocluzale și invazia perineurală ulterioară sunt obișnuite la pacienții edentați. Metastazele cervicale apar în 30-45% din cazuri, depinzând în mare parte de dimensiunea tumorii primare.

Tratament. Rezecția chirurgicală necesită îndepărtarea osului subiacent prin maxilectomie parțială sau totală sau mandibulectomie totală. Defectele maxilarului de dimensiuni moderate pot fi tratate cu proteze dentare, iar defectele mandibulei reconstruite, cu combinații variate de tegument și os, așa cum s-a descris anterior.

Limba orală

Anatomie și fiziologie. Limba este o structură musculară complexă acoperită cu mucoasă și care primește inervație motorie prin nervul hipoglos. Volumul limbii este dat de mușchii longitudinali superior și inferior uniți prin mușchii



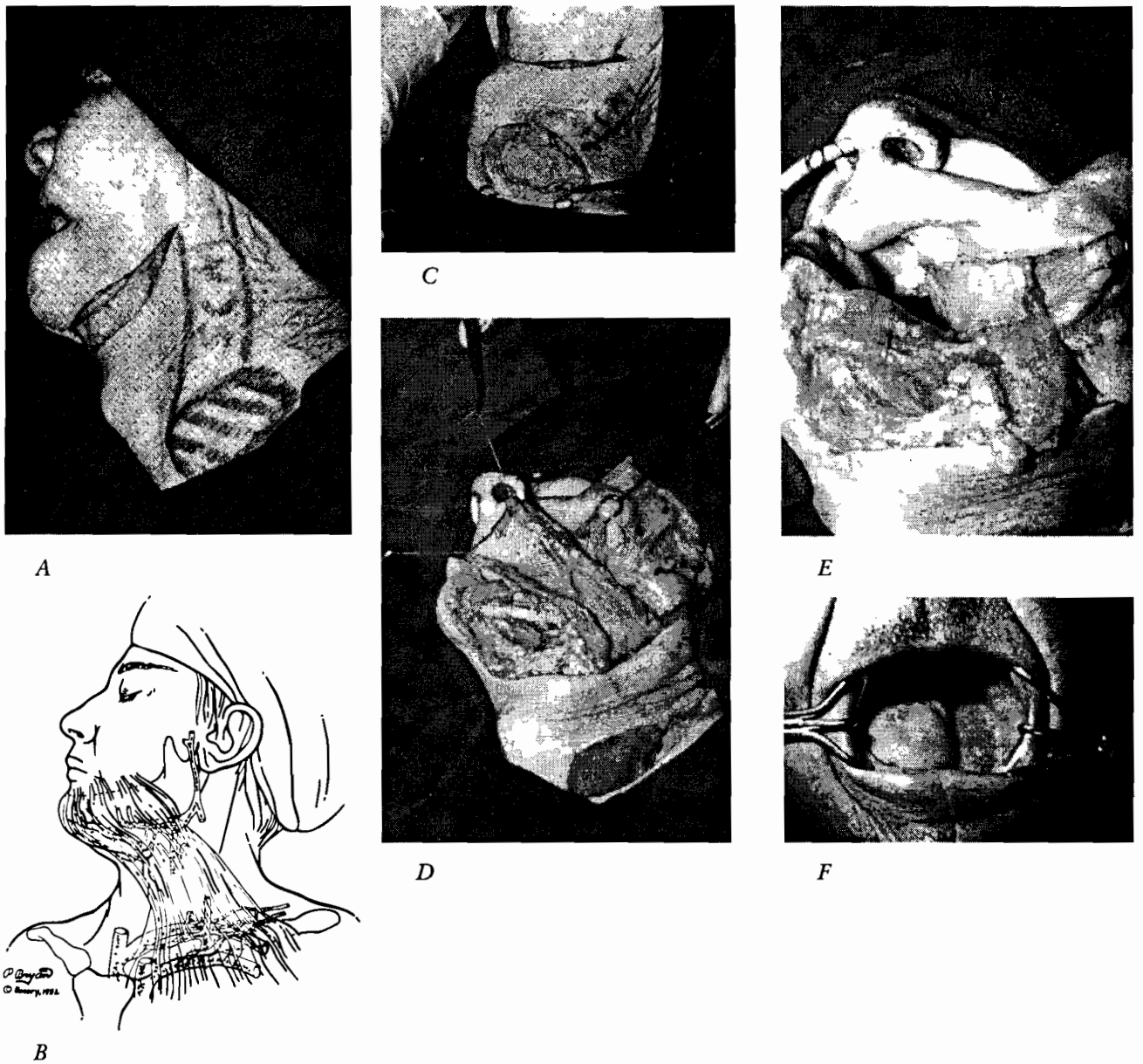
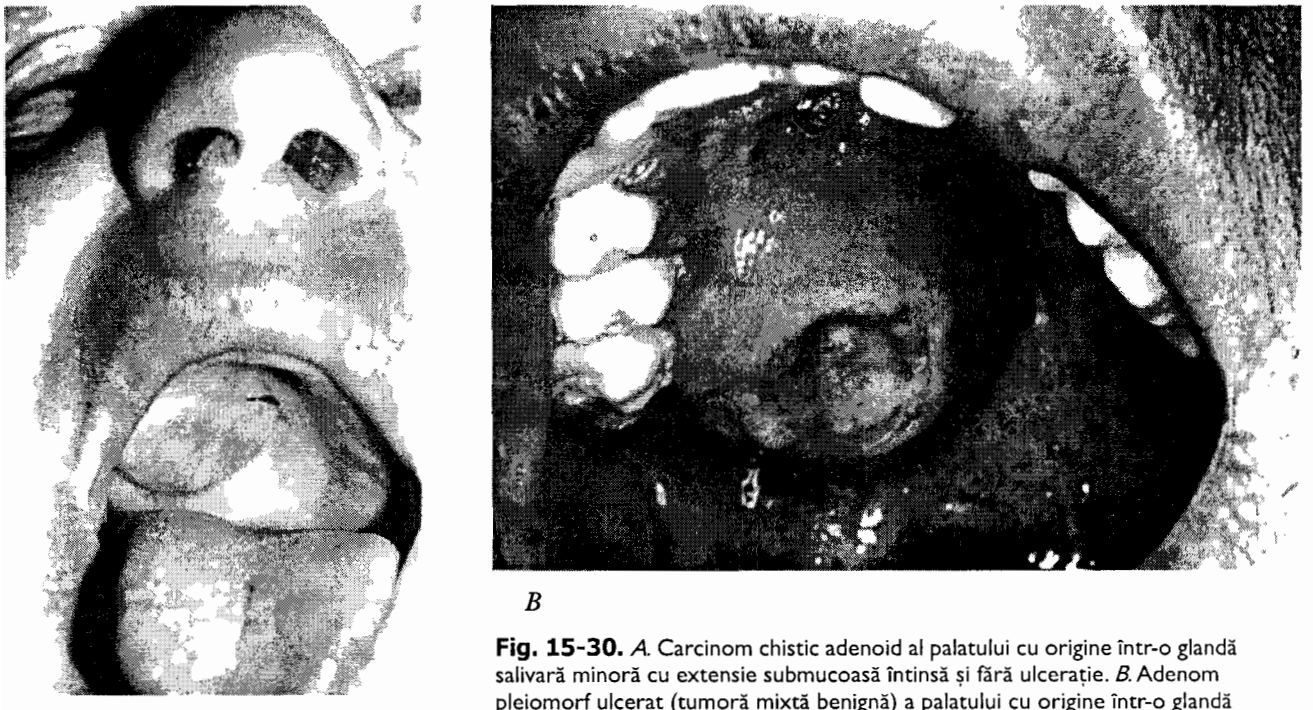


Fig. 15-29. *A.* Bărbat de 78 de ani consumator cronic de tutun de mestecat căruia i s-a practicat rezecția carcinomului superficial $T_2N_0M_0$ al mucoasei bucale. Reconstrucția a fost realizată cu un lambou musculocutanat bazat superior pe platisma. *B.* Schema mușchiului platisma demonstrând irigația sanguină superioară provenită din artera facială și irigația sanguină inferioară provenită din irigația sanguină cervicală transversă. *C.* Lamboul musculocutanat insular al platismei. Hemostatul se află pe ramura cutanată a vaselor cervicale transverse. *D.* Lamboul musculocutanat subțire și suplu bazat pe ramura submandibulară a arterei faciale este transportat sub lamboul tegumentar cervical. *E.* Pielea suturată la restul de mucoasă bucală și alveolară, pentru a închide defectul produs de rezecție. *F.* La 3 luni, pielea ce acoperă alveolele permite purtarea unei dentiții și nu interferă cu mișcarea limbii. (După: *Coleman JJ: Salivary gland disorders, în Jurkiewicz MJ, et al (eds): Plastic Surgery: Principles and Practice, St Louis, CV Mosby, 1990, cu permisiune*).

intrinseci vertical și transvers. Inferoposterior și lateral limba este conectată cu osul hioid prin mușchiul hioglos, iar superior și anterior cu mandibula prin mușchii genioglosi. Mușchii stiloglos și palatoglos atașează limba superior de baza craniului. Aceste joncțiuni permit limbii o mare mobilitate, promovând sinergia cu laringele și mușchii faringeal și palatin. Sub suprafața ventrală netedă a limbii, de-a lungul podelei cavității bucale, există numeroase deschideri ale ductelor sublinguale. Pe suprafața dorsală sunt papilele, cu organe senzitive specializate pentru gust. De asemenea, la nivelul limbii se deschid ductele glandelor salivare minore. Sensibilitatea limbii este asigurată prin nervul lingual care poartă fibre ale nervului cranian V, iar gustul prin glosofaringian și coarda timpanului, nerv VII. Diferențierea gusturilor dulce, acru, sărat și amar se bazează în mare parte pe funcția intactă a limbii. Fiind un mușchi acoperit de mucoasă, limba este principala forță propulsivă din cavitatea bucală. Ea inițiază și continuă mișcările bolului alimentar spre faringe, generând presiuni de până la 120 mmHg. Numeroși cercetători au demonstrat că disfuncția după operațiile pentru cancerele cavității bucale depinde aproape exclusiv de cantitatea de limbă rezecată.

Patologie. În majoritatea seriilor de cancere ale cavității bucale, limba orală sau mobilă reprezintă a doua localizare primară ca frecvență după buză. Fumatul și tutunul sunt cei mai obișnuiți factori asociați, dar iritația cronică prin dinți



A *B*

Fig. 15-30. *A.* Carcinom chistic adenoid al palatului cu origine într-o glandă salivară minoră cu extensie submucoasă întinsă și fără ulcerație. *B.* Adenom pleiomorf ulcerat (tumoră mixtă benignă) a palatului cu origine într-o glandă salivară minoră. În pofida ulcerației și a dimensiunii, acesta este un neoplasm benign.

rupți sau aplicații dentare poate fi de asemenea implicată. Deși decadele a 6-a și a 7-a sunt perioadele de vârf, apariția sporadică a carcinomului cu celule scuamoase al limbii a fost descrisă la pacienții sub 30 de ani și la pacienții cu transplant renal și alți pacienți imunodeprimați și poate să nu fie legată de stimulii carcinogeni uzuali. În India fibroza submucoasă pare a fi o influență predispozantă, iar în Scandinavia pot fi implicate sindromul Plummer-Vinson, glosita, anemia prin deficiență de fier și aclorhidria.

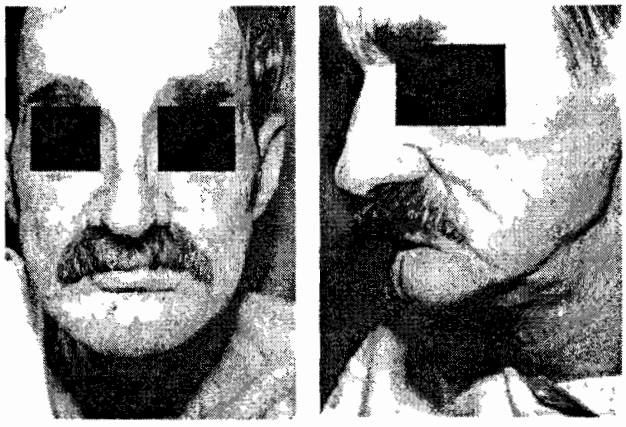
Malignitatea limbii mobile apare cel mai frecvent la nivelul porțiunii medii a limbii laterale și este frecvent asimptomatică (Fig. 15-32). Diseminarea radială prin limbă se poate extinde submucos spre baza limbii și dincolo de linia mediană sau lateral spre podeaua cavității bucale. Datorită vascularizației limfatice bogate, sunt obișnuite metastazele ipsilaterale spre ganglionii submandibular și submentonier. Dovada clinică a metastazelor cervicale este prezentă la 40-61% din pacienți, iar boala subclinică a regiunii cervicale N_0 este descoperită la 25-31%. Ca și în alte localizări, prezența metastazelor ganglionare limfatice pare a fi cel mai important factor de prognostic, cu rate de supraviețuire de 73-92% pentru boala localizată (T_1,T_2,N_0) și de numai 31-45% în cazul metastazelor regionale.

Tratament. Tratamentul definitiv al carcinomului limbii orale poate fi încercat fie prin radioterapie cu sursă externă, fie prin radioterapie interstițială. Iradierea externă în doze de 65 Gy poate fi utilă, dar prin implantarea dispozitivelor de descărcare (tuburi în care pot fi plasate ace de iridium-192 sau radiu) pot fi furnizate doze de 100 Gy–150 Gy către o regiune mică cu efect mai mare.

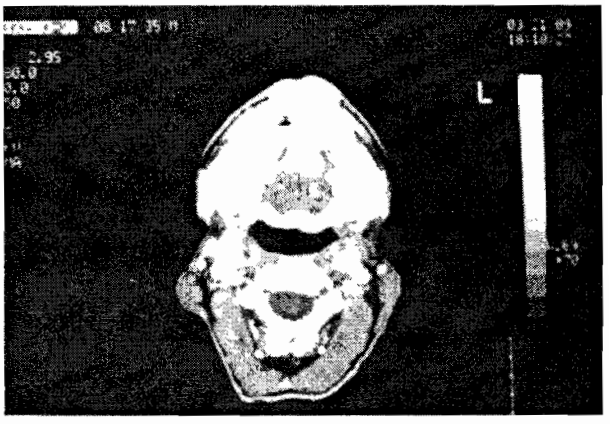
Tratamentul chirurgical al carcinomului limbii constă în rezecția tumorii cu o margine de țesut normal și îndepărtarea în bloc a ganglionilor limfatici regionali. Din păcate, evaluarea extinderii bolii locale este dificilă în cancerul limbii. Deși câțiva autori au demonstrat rate de supraviețuire respectabile la 5 ani (48-62%) în cazul glosectomiei parțiale cu sau fără disecția în bloc sau discontinuă a regiunii cervicale, dificultatea în general acceptată în ceea ce privește capacitatea de a obține margini clare a condus la utilizarea frecventă a radioterapiei adjuvante. Hemiglosectomia sau rezecția până la rafeul median a fost recomandată de unii pentru leziunile care afectează orice parte laterală a limbii.

Leziunile extinse ale limbii se pot extinde posterior pentru a afecta laringele. Chiar la acei pacienți care nu demonstrează invazia laringelui, afectarea difuză a limbii sau rezecția bazei limbii poate predispune pacientul la aspirație și în final la insuficiență respiratorie. În pofida scepticismului unor chirurgi, glosectomia totală cu sau fără laringectomie s-a dovedit a fi un procedeu valabil pentru vindecare și tratament paleativ. O supraviețuire la 3 ani de 53% a fost obținută în unele serii, 80% din pacienți demonstrând vorbire inteligibilă dacă laringele este conservat și 93% redobândindu-și capacitatea de a-și menține statusul nutrițional prin alimentație orală.

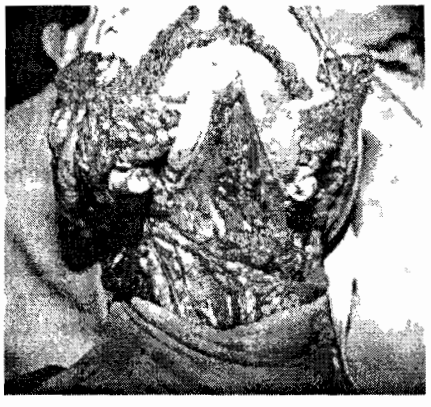
Deși au fost făcute încercări de a inerva mușchi de diferite tipuri transplantați pentru a înlocui limba, nu există un mod satisfăcător de a reconstrui limba. Denervarea limbii prin rezecția sau lezarea ambilor nervi hipogloși face ca, de obicei, pacientul să fie incapabil de a înghiți sau de a vorbi efectiv. După rezecția chirurgicală a unei porțiuni a limbii, obiectivul reconstrucției constă în a permite mobilitatea liberă a restului limbii, în același timp asigurând o închidere etanșă a cavității bucale. Dacă podeaua cavității bucale nu este implicată în rezecție, simpla grefă de piele a suprafeței denudate poate fi suficientă. Suturarea marginii limbii rezecate la mucoasa alveolară sau bucală fixează de obicei limba, împiedicându-i mobilitatea. Avansarea limbii mobile posterioare sau împingerea spre posterior a limbii anterioare în exces poate furniza soluția optimă. Deși lamboul pectoralului mare a fost recomandat pentru reconstrucția intraorală, volumul lui tinde să împingă limba posterior sau în jos către gât, interferând cu mișcarea ei și ridicarea ulterioară a laringelui, necesare pentru deglutiție și fonație eficiente. Mai mult, grosimea și greutatea lui fixează efectiv limba la mandibula adiacentă, interferând și mai mult cu mișcarea ei. Lamboul liber al brațului lateral



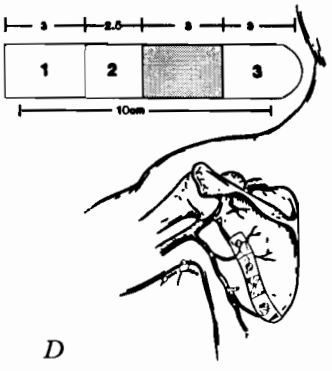
A



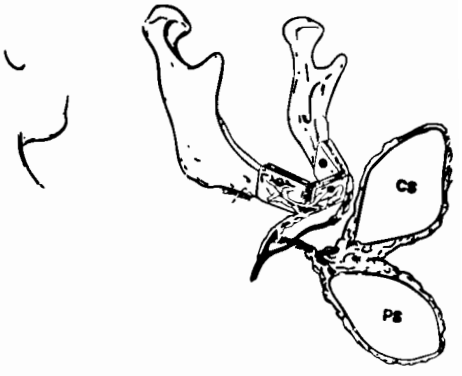
B

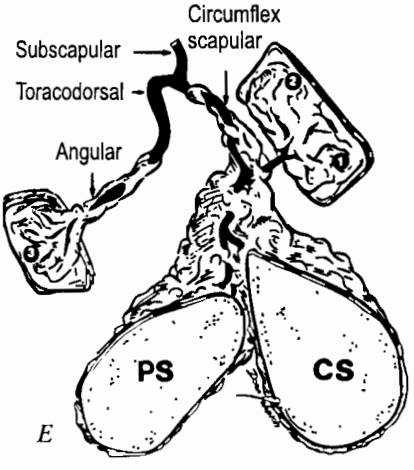


C

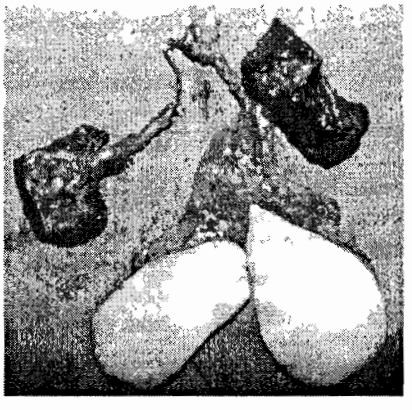


D

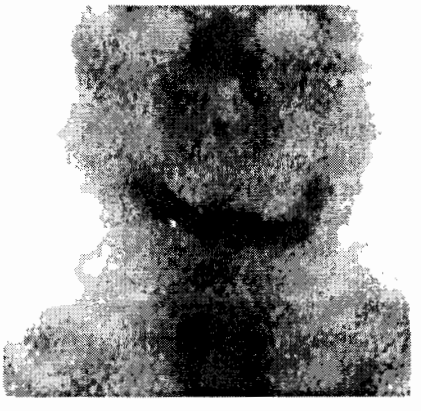


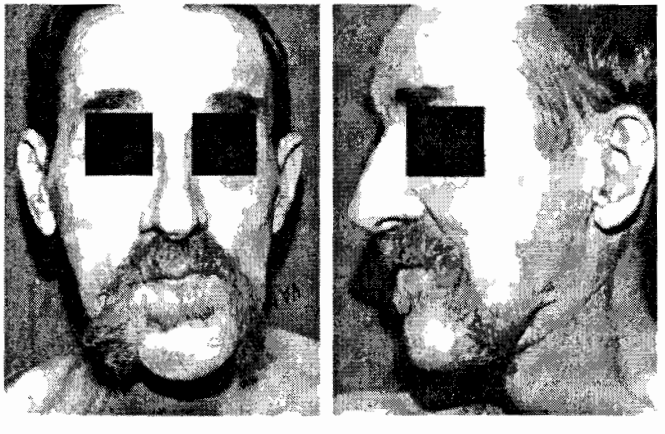


E



F





G

Fig. 15-31. *A* Pacient cu carcinom recurent cu celule scuamoase al podelei cavității bucale după radioterapie anterioară pentru acea leziune și alt carcinom cu celule scuamoase al laringelui. *B* Imagine CT evidențiind invazia simfizei mandibulare, a tegumentului supraiacent, a podelei cavității bucale și a suprafeței ventrale a limbii. *C* Defect chirurgical după o rezecție în bloc a simfizei, tegumentului mentonului, limbii ventrale și disecții bilaterale ale regiunii cervicale. Observați că mușchii suprahioidieni au fost rezecați, perturbând conexiunea dintre laringe, limbă și simfiza mandibulară. *D* și *E* Planul de reconstrucție pentru mandibulă, tegument, mucoasa podelei cavității bucale și tegumentul mentonului. Lamboul osteocutanat bipediculat al scapulei a furnizat două segmente de os bazate pe artera scapulară circumflexă și ramurile angulare ale arterei subscapulare și două segmente de tegument bazate pe artera scapulară circumflexă (CS) (ramura orizontală) și ramura parascapulară (PS). Scapula osteotomizată a fost fixată cu miniplăci de titan. Anastomoza microvasculară a fost realizată între artera facială și artera subscapulară și vena jugulară externă și vena subscapulară. *F* Imaginea cu technețiu-99m a osului la 3 zile după operație evidențiază perfuzia bună a simfizei reconstruite. *G* La o lună după operație pacientul prezintă vorbire inteligibilă și este capabil să-și administreze întreaga dietă pe cale orală.

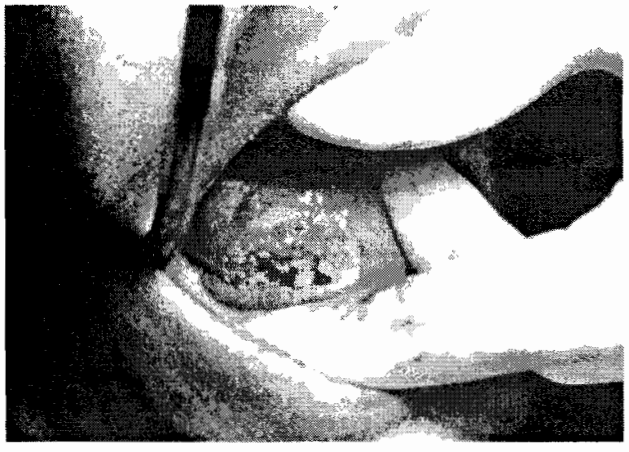


Fig. 15-32. Carcinom cu celule scuamoase $T_2N_1M_0$ al limbii mobile cu origine în treimea medie caracteristică a limbii laterale.

sau antebrațului radial furnizează țesut suplu, ușor, mai adecvat pentru refacerea limbii, a podelei cavității bucale și stratului epitelial alveolar mandibular.

Defectul glosectomiei totale constă în limbă, podeaua cavității bucale și uneori mucoasa faringiană și laringiană. Restabilirea continenței orale necesită, de obicei, cantități semnificative de țesut moale. Lamboul pectoralului mare servește bine la înlocuirea întregii podele a cavității bucale, la fel ca și lamboul liber jejunal, care poate înlocui și faringele și esofagul cervical. Dacă laringele este conservat în glosectomia totală, lamboul liber al antebrațului radial servește ca un diafragm excelent ce împinge osul hioid anterior către mandibulă și asistă deglutiția.

Atunci când pentru carcinomul limbii orale o porțiune a mandibulei trebuie să fie rezecată, urgența reconstrucției depinde de ce parte a mandibulei a fost rezecată. Deși orice mandibulectomie determină oarecare disfuncție, mandibulectomia parțială, lateral de foramen mental este de obicei bine tolerată, morbiditatea principală fiind oboseala la mestecat și malocluzia dinților restanți. Totuși, rezecția simfizei sau a segmentului anterior al mandibulei este o problemă mult mai devastatoare și necesită reconstrucție imediată. Osul vascularizat luat de la nivelul scapulei, al fibulei, al crestei iliace, al radiusului sau metatarsienelor este excelent pentru reconstrucție. Dacă nu este disponibil țesut moale adecvat, două transferuri de țesut liber pot fi realizate pentru a satisface nevoile individuale ale plăgii.

Faringele

Anatomie și fiziologie. Faringele reprezintă continuarea conductului muscular care constuie tractul alimentar. El este divizat din punct de vedere anatomic în trei secțiuni, fiecare cu o funcție puțin diferită: nazofaringele, orofaringele și hipofaringele (vezi Fig. 15-4). Un rol important al faringelui constă în separarea tracturilor respirator și alimentar, iar structurile lui specializate reflectă această funcție. Nazofaringele este unic în faringe prin aceea că el este o cavitate rigidă delimitată pe trei părți de os – superior de baza craniului și sinusul sfenoid posterior, anterior de marginea posterioară a platoului etmoidal și coane, pasaje dinspre cavitatea nazală spre nazofaringe, și posterior de tuberculul faringian al osului occipital, atlas și axis, împreună cu straturile musculare și fasciale prevertebrale ce le acoperă. Suprafața inferioară este reprezentată de fața nazală a palatului moale. Fețele laterale ale nazofaringelui prezintă orificiile trompelor lui Eustachio (pentru a decomprima urechea medie), iar planșeul este reprezentat de o colecție de țesut limfoid, amigdala faringiană.

Orofaringele este conductul muscular care servește ca regiune de tranzit dinspre cavitatea bucală cu rol propulsiv și cavitatea nazală cu rol de rezervor, către tracturile alimentar și respectiv, respirator. Acest conduct muscular delimitat de mucoasă conține baza limbii (de la papilele circumvalate situate posterior), amigdalele, palatul moale oral, pereții faringieni laterali și peretele faringian posterior. Principala entitate musculară care primește energia propulsivă a limbii este mușchiul constrictor superior, atașat pe ambele părți de rafeul pterigomandibular și pliat la 270 de grade pentru a constitui pereții posterior și lateral. Contracția acestui mușchi închide sfincterul palatofaringian sau marginea lui Passavant, ridicând palatul. Această acțiune închide nazofaringele și împinge bolul alimentar în hipofaringe. Mișcarea în sus și în jos a palatului este reglată de mușchii tensor al vălului palatin și ridicător al vălului palatin (atașați de baza craniului) și mușchiul palatofaringian (atașat de peretele faringian lateral). Lipsa de sinergism a acestor mușchi este observată la pacienții cu accidente cerebrovasculare și hipoxie neonatală și ea interferează mult cu fonația și deglutiția.

Limitele anatomice ale hipofaringelui sunt reflectări ale anatomiei laringelui. Peretele faringian posterior se întinde de la vârful epiglotei la marginea inferioară a cartilajului cricoid. Limita anterioară este reprezentată de mucoasa postcricoidă, iar suprafețele laterale sunt reprezentate de cavitățile mucoase de pe ambele părți ale laringelui cunoscute ca sinusuri piriforme. Mușchiul constrictor faringian mijlociu, cu inserțiile lui pe osul hioid și fascia prevertebrală, și constrictorul faringian inferior, cu condensarea lui distală a mușchiului cricofaringian atașat de suprafețele laterale ale cartilajelor tiroid și cricoid, servesc ca sfincter faringiene. Atunci când se contractă, ele închid intrarea aerului în esofagul cervical și îl direcționează prin laringe. Atunci când se relaxează, ele permit trecerea alimentelor prin faringe în esofagul cervical. Mușchii constrictor inferior și cricofaringian servesc drept sfincter esofagian superior și pot deveni hipertonici, o condiție cunoscută ca spasm cricofaringian. Diverticulul Zenker, o dilatație laterală a peretelui faringian care poate colecta alimente nedigerate și determină aspirație cronică, este consecința hipertensiunii cronice a sfincterului esofagian superior (Fig. 15-33). Rezoluția hipertensiunii acestui sfincter esofagian superior a fost obținută temporar prin injectarea de toxină botulinică, dar tratamentul permanent necesită transsecțiunea mușchiului (miotomie cricofaringiană) cu sau fără rezecție și închiderea diverticulului mucos.

Baza limbii

Patologie. Carcinomul cu origine în spatele papilelor circumvalate de la baza limbii rămâne frecvent asimptomatic și nediagnosticat până când se dezvoltă boala în stadiu tardiv. Chiar și atunci când pacienții acuză durere, fie locală, fie iradiată, precum otalgia, dificultatea examinării sau ezitările medicilor de îngrijire primară de a realiza laringoscopia indirectă și palparea bazei limbii, determină erori de diagnostic și tratament prelungit pentru faringită, amigdalită și alte probleme mai puțin severe. Localizarea centrală dă naștere la metastaze limfatice cervicale până la 70% din pacienți și există metastaze bilaterale în 17-25% din cazuri.

Histologia și morfologia macroscopică a acestei regiuni prezice într-un anumit grad comportamentul leziunii și tratamentul adecvat. Pe lângă carcinomul epidermoid, se

observă și leziuni ale glandelor salivare minore. Leziunile exofitice, cu celule care se aseamănă cu limfocitele și absența perlelor de keratină, au originea în țesuturile inelului lui Waldayer, amigdale (linguală și palatină) și baza limbii. Aceste limfoepitelioame se comportă precum carcinomul nazofaringian și au fost caracterizate drept carcinoame nediferențiate cu infiltrare limfocitară. Astfel de leziuni sunt mai radiosensibile, și în localizarea primară, și în metastazele cervicale, decât majoritatea altor carcinoame cu celule scuamoase infiltrative producătoare de keratină, cu rate de control local la 2 ani de 75% pentru leziunile T_1 și 67% pentru leziunile T_2.

Carcinoamele cu origine la nivelul bazei limbii diseminează anterior în limba orală, superior până la pilierul amigdalian și inferior în peretele faringian lateral și în valeculă, spațiul preepiglotic și laringe. Datorită vecinătății și relației funcționale a bazei limbii cu laringele, interferența cu ridicarea laringelui și închiderea epiglotei (cu pneumonita de aspirație consecutivă) este un semn patognomonic al carcinomului bazei limbii.

Tratament. Boala avansată la nivelul localizării primare sau boala cu metastaze cervicale necesită tratament chirurgical. Dacă leziunea este destul de laterală, glosectomia parțială poate fi adecvată. Deoarece rezecția bazei limbii îndepărtează de obicei nervul hipoglos al limbii din acea regiune, este improbabil ca glosectomia subtotală sau posterioară să lase limba funcțională. Rezecția radicală poate necesita glosectomia totală cu sau fără laringectomie (Fig. 15-34). La majoritatea pacienților, dacă necesitățile oncologice ale rezecției nu dictează îndepărtarea laringelui, reconstrucția cu laringe in situ este adecvată. Tratamentul chirurgical sau chirurgia combinată cu radioterapia adjuvantă postoperatorie determină rate de supraviețuire la 5 ani de 50-60% pentru boala în stadiul III și 20-25% pentru boala în stadiul IV. Boala primară avansată sau boala regiunii cervicale este improbabil să fie controlată local cu succes numai cu radioterapie, iar intervenția chirurgicală de salvare după radioterapie a avut rezultate negative, cu o incidență mare a osteoradionecrozei mandibulei.

Reconstrucția defectelor determinate de rezecția bazei limbii va închide eficient cavitatea bucală și faringele cu țesut ce se va vindeca primar și va rezista la iradierea ulterioară, fără să interfereze cu funcția țesutului rămas intact prin rezecția curativă. Ridicarea laringelui, mișcare normală care se produce în timpul fazei faringiene precoce a deglutiției, pentru a închide epiglota, nu poate avea loc dacă limba este fixată la o parte a faringelui sau cavității bucale sau dacă un țesut voluminos precum lamboul pectoralului mare este interpus în aria de rezecție. Asigurarea unui țesut cu sensibilitate în regiunea ce înconjură laringele, pentru a preveni aspirația, este, de asemenea, un aspect important. Ocazional, țesut local poate fi mobilizat pentru închiderea fără tensiune, evitând formarea fistulei și asigurând mucoasă cu sensibilitate. Totuși, mai frecvent este necesară mucoasă sau piele pentru a acoperi limba, mandibula și peretele faringian. Lambouri bucale și palatale au fost descrise pentru defecte de dimensiuni mici și moderate, dar transferul de țesut liber al pielii de pe antebrațul radial sau brațul lateral sau lambouri ale coapsei laterale sunt mai adecvate pentru defectele extinse mai frecvente. Reconstrucțiile faringelui și ale cavității bucale prin transfer de țesut liber inervat au prezentat discriminare în două puncte și alte măsuri de sensibilitate care sunt carac

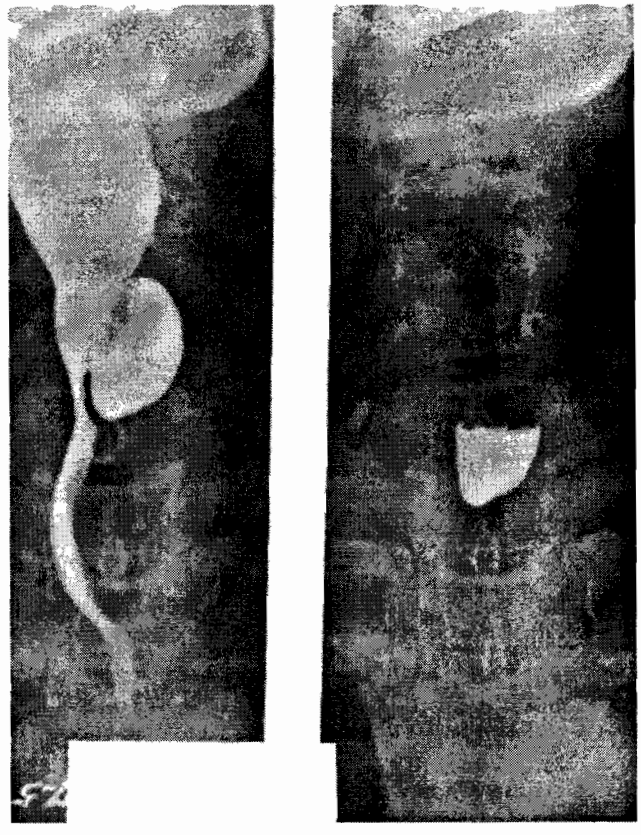
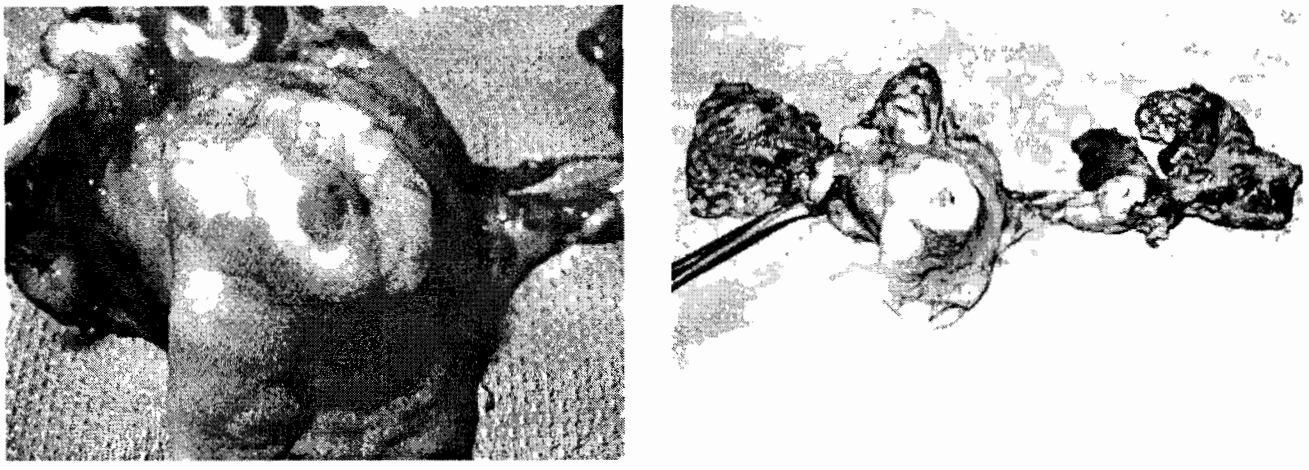


Fig. 15-33. Ingestia de bariu evidențiind diverticulul Zenker și spasm cricofaringian distal de el. După deglutiție, bariul sau alimentele rămân în diverticul și pot fi aspirate, rezultând pneumonită.

-teristice mai curând situsului primitor (tractul aerodigestiv superior) decât situsului donator (braț, spate), ceea ce sugerează că integrarea cerebrală corticală a reconstrucției favorizează situsul primitor.

Amigdala

Patologie. Carcinomul cu celule scuamoase al amigdalei poate avea origine în amigdală, patul amigdalian sau pilierii amigdalieni (Fig. 15-35). Fiind una din structurile inelului lui Waldayer, amigdala prezintă o incidență mai mare a limfoepiteliomului decât alte localizări. Indiferent de histologie, ca frecvență a localizării malignității primare a tractului aerodigestiv superior ea ocupă locul doi după laringe, cu 12.000 de cazuri noi pe an în Statele Unite. La fel ca majoritatea tumorilor tractului aerodigestiv superior, carcinomul amigdalian se prezintă predominant ca boală în stadiu tardiv, 28-32% din pacienți prezentându-se cu boală în stadiul I sau II, 35-40% în stadiul III și 40-45% în stadiul IV. La momentul prezentării, metastazele cervicale sunt observate la până la 67% din pacienți, iar boala subclinică a regiunii cervicale N_0 la 10% din pacienți. În tumorile avansate determinarea extensiei bolii locale este de importanță considerabilă în luarea deciziei și în execuția tratamentului. Creșterea tumorii orientată cranial în palatul moale apare la 60% din pacienți, caudal spre baza limbii la 56%, în nazofaringe la 9% și în josul peretelui faringian lateral spre epiglotă în 27% din cazuri. Localizarea extensiei locale este în mod particular importantă, deoarece în tratarea pacienților cu radioterapie, omiterile geografice ca rezultat al subestimării extensiei locale a bolii au fost o cauză obișnuită a eșecului.



A *B*

Fig. 15-34. *A* și *B.* Adenocarcinom al bazei limbii cu metastaze ganglionare limfatice bilaterale și invazia nervului lingual (partea stângă a A) tratat prin glosectomie totală, disecție bilaterală a regiunii cervicale și reconstrucția defectului cu un lambou musculocutanat al pectoralului mare.

Tratament. Carcinomul amigdalei pare a fi mai radiosensibil decât alte carcinoame primare cu celule scuamoase. Abordarea uzuală a bolii cu origine la nivelul acestei localizări constă în tratament de intenție curativă prin radioterapie variind de la 55 Gy la 70 Gy pentru localizarea primară și regiunile de drenaj ale ganglionilor limfatici cervicali bilaterali (Fig. 15-36). Dacă există tumoră voluminoasă a regiunii cervicale sau extensie a tumorii primare în osul adiacent sau în mușchii pterigoizi, rezecția chirurgicală, reconstrucția și radioterapia adjuvantă postoperatorie sunt mai sigure și mai eficiente. Riscul recurenței locale este direct legat de dimensiunea tumorii primare și recurența este chiar mai probabilă atunci când diseminarea predominantă a tumorii a fost în baza limbii.

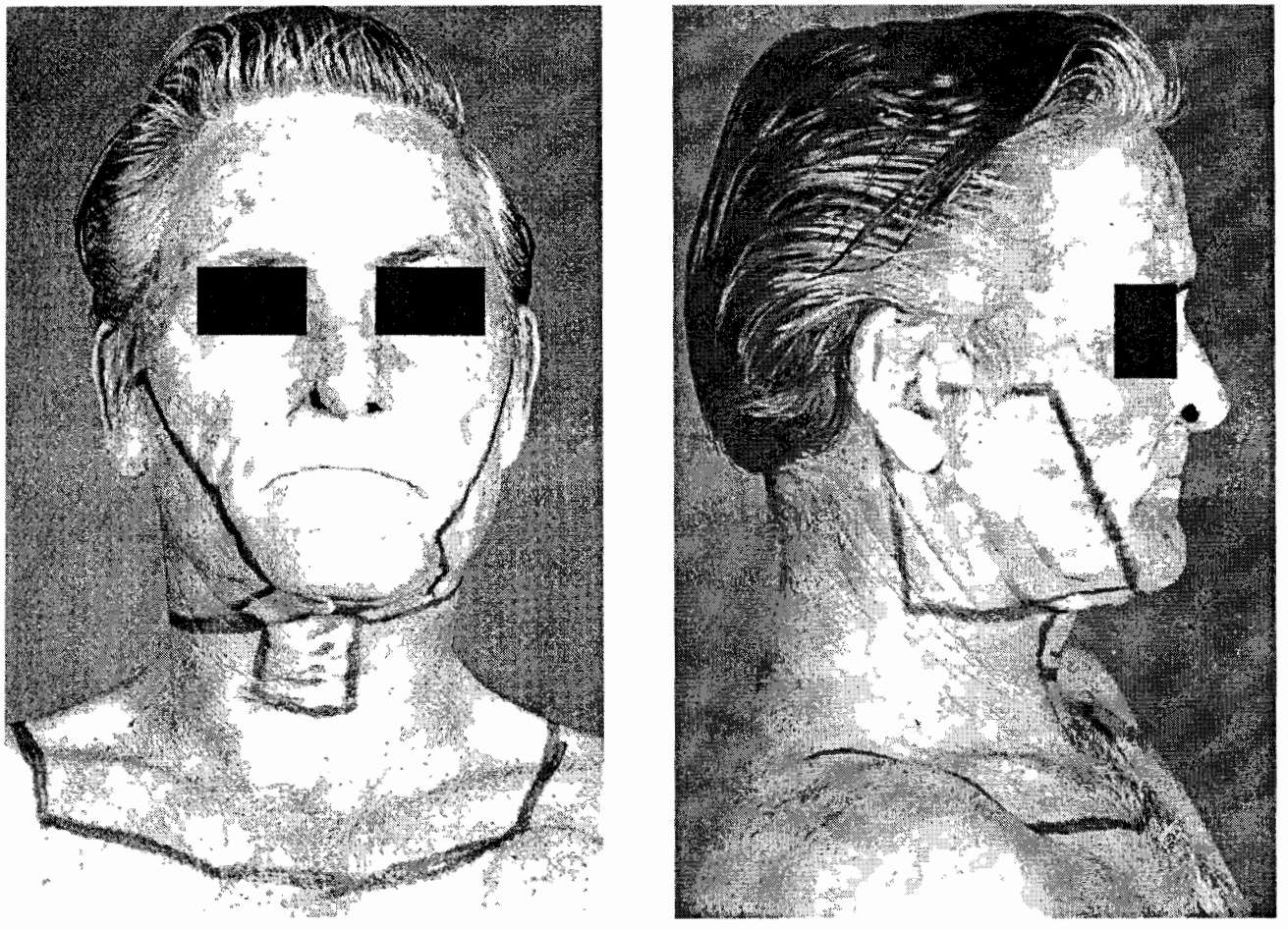
Problemele legate de reconstrucție în boala amigdaliană depind de dimensiunile creșterii locale a leziunii și istoricul de iradiere anterioară. Defectul țesutului moale din peretele lateral al faringelui creat de o leziune superficială poate fi ușor acoperit cu o grefă de piele, un lambou deltopectoral sau un lambou liber fasciocutanat. Diseminarea radială în sus spre palatul moale sau în jos în faringe impune ca suprafața lamboului să fie conturată în câteva planuri fără obstruarea faringelui, necesitând, de obicei, un transfer de țesut liber constând în piele relativ pliabilă, precum antebrațul radial, brațul lateral sau coapsa laterală. Invazia ramurii ascendente a mandibulei poate fi tratată prin corectarea numai a defectului țesutului moale prin transpoziția unui lambou musculocutanat al pectoralului mare în faringele lateral, utilizând tegument pentru tapetarea internă și mușchi pentru acoperirea vaselor carotide ale gâtului. La pacientul cu dinți, reconstrucția numai a țesutului moale va conduce la malocluzia arcurilor dentare și alte probleme. Tegumentul și osul împreună sunt disponibile printr-un număr de metode. Scapula și lambourile libere ale arterei iliace circumflexe profunde sunt în mod special potrivite pentru defectul lateral creat prin rezecția radicală a amigdalei și mandibulei.

Palatul moale

Anatomie și Fiziologie. Palatul moale este reprezentat de fuziunea tapetată de mucoasă a mușchilor palatofaringian și palatoglos, inferior, și mușchii ridicător și tensor al vălului palatin, superior. Extinzându-se înapoia marginii posterioare a osului palatin, direct opus mușchiului constrictor superior și protuberanței lui, care creează marginea lui Passavant, funcția principală a palatului moale este de a deschide și a închide calea de pasaj dintre cavitatea nazală și nazofaringe și cavitatea bucală și orofaringe. Acest efect de obturare și modulare are o importanță evidentă în fonație și deglutiție.

Patologie. Carcinomul izolat al palatului moale este rar, boala apărând, de obicei, în combinație cu alte malignități sau entități premaligne precum leucoplakia sau eritroplakia și neprezentând predominanța obișnuită a sexului masculin.

Fig. 15-35. Carcinom extins cu celule scuamoase T3,N2 al amigdalei cu extensie în sus spre palatul moale și uvulă.



A *B*

Fig. 15-36. *A.* Imagine anterioară a porților de iradiere pentru tratamentul pacientului cu carcinom cu celule scuamoase al amigdalei. *B.* Localizarea primară tratată prin porți laterale și drenaj limfatic al regiunii cervicale tratat de la marginile mandibulare la clavicule.

Partea orală a palatului moale este de departe cea mai obișnuită localizare pentru tumorile maligne, care se extind, de obicei, în josul pilierilor amigdalieni spre baza limbii. Diseminarea superioară și posterolaterală spre nazofaringe și peretele faringian posterior este mai puțin obișnuită. Metastazele ganglionare limfatice cervicale ipsilaterale la nivelul ganglionilor jugulodigastrici apar în 40-50% din cazuri și, deoarece tumora deseori trece dincolo de linia mediană, metastazele bilaterale sunt observate în 15% din cazuri.

Tratament. Tratamentul carcinomului palatului moale urmează principiul uzual potrivit căruia leziunile primare mici sunt eficient eradicate prin radioterapie în intervalul 65 Gy, iar tratamentul combinat, chirurgie cu radioterapie adjuvantă, este necesar pentru cele mai bune rezultate în tumorile mai mari. Importanța radioterapiei ca tratament a fost subliniată în special în trecut, datorită incapacității de a reconstrui palatul moale și rezultatului funcțional dezastruos. Studiile nerandomizate ale chirurgiei și radioterapiei au evidențiat rate de supraviețuire la 5 ani de 31-44%, factori de prognostic favorabili fiind dimensiunea leziunii primare, absența unei tumori primare sincrone a tractului aerodigestiv superior, absența metastazelor cervicale și histologie moderat sau bine diferențiată.

Rezecția sau disfuncția palatului moale determină trecerea aerului și a conținutului bucal în cavitatea nazală și în final în afara nărilor. Progresele în tehnologia protetică au făcut din utilizarea unei proteze dentare a soluție posibilă în unele cazuri. Pentru defectele care nu includ peretele faringian lateral și posterior, un lambou de mucoasă și mușchi faringian cu baza spre partea superioară, suturat în marginea rezecției palatului, va obtura deschiderea dintre nazofaringe și orofaringe. Defectele mai extinse necesită introducerea țesutului moale tapetat de epiteliu; lambouri libere ale brațului lateral, coapsei laterale și antebrațului radial sunt ideale atunci când este necesar numai țesut moale, iar lamboul liber al scapulei atunci când sunt necesare și tegument și os (Fig. 15-37).

Peretele faringian posterior

Anatomie. Pereții faringieni posterior și lateral se întind de la orofaringe în jos în hipofaringe, unde pereții faringieni laterali se termină ca pereții laterali ai sinusului piriform, iar peretele posterior se întinde spre esofagul cervical. Drenajul limfatic al pereților faringieni posteriori se face spre ganglionii jugulodigastric, mediojugular și juguloomohioid, dar și direct spre grupul retrofaringian al ganglionilor limfatici.

Patologie. Datorită localizării lui și simptomelor nespecifice de disfagie ușoară și odinofagie, carcinomul cu celule scuamoase al faringelui posterior este detectat, de obicei, într-un stadiu tardiv, 39-55% din pacienți prezentându-se cu metastaze cervicale palpabile. Diseminarea locală a bolii se face cranial spre nazofaringe și lateral spre pereții faringieni laterali și laringe.

Tratament. Utilizând combinații de chirurgie și radioterapie, au fost raportate rate de supraviețuire globale la 3-5 ani de 25-32%.

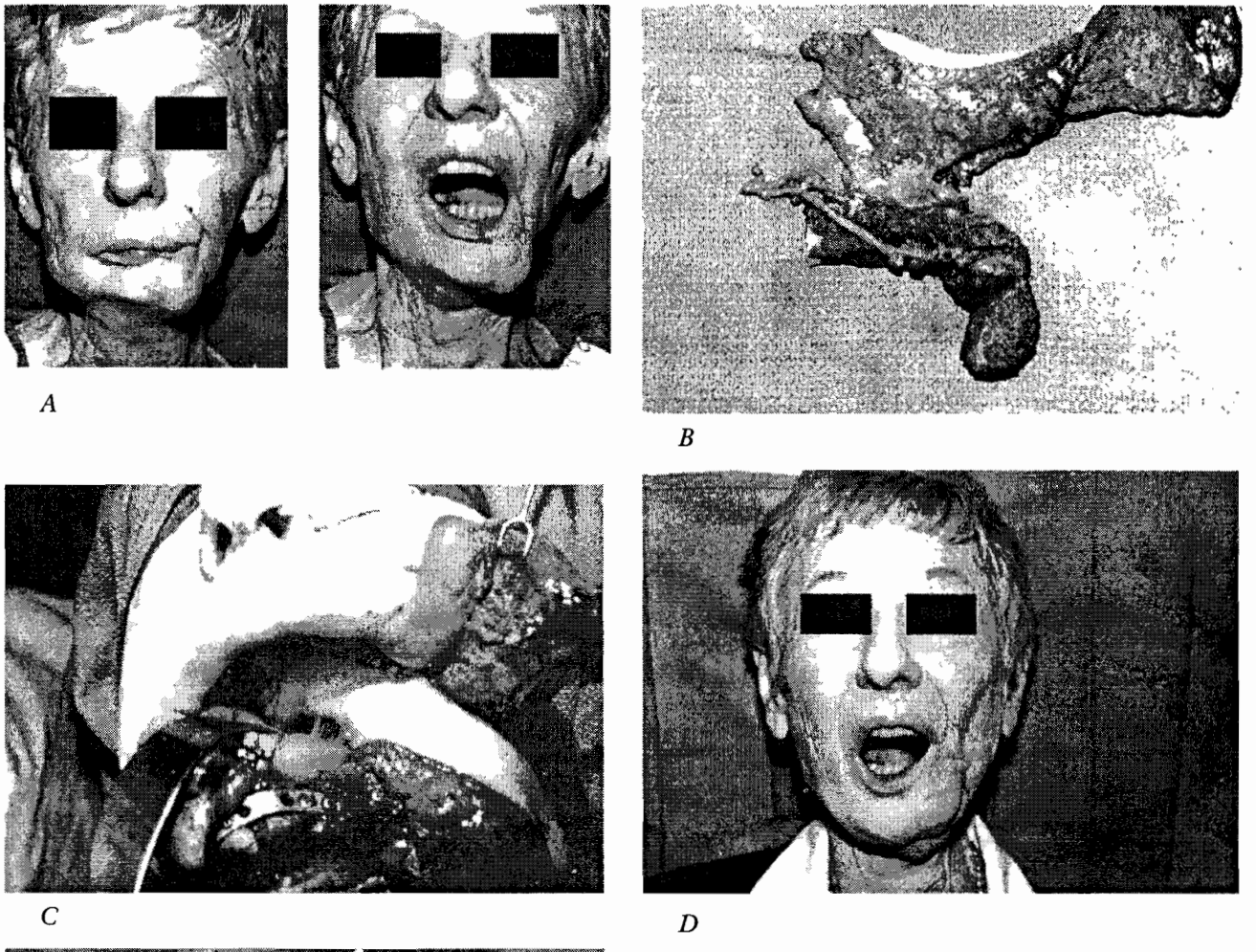


Fig. 15-37. *A.* Pacient cu deformare marcată și deplasare laterală a mandibulei după hemimandibulectomie și disecție a regiunii cervicale pentru carcinom cu celule scuamoase al amigdalei inițial tratat prin radioterapie. Acest pacient acuză durere în articulația temporomandibulară dreaptă, incapacitate de a mesteca, vorbire hipernazală, gură uscată și dificultăți în deglutiție. *B.* Reconstrucția defectelor osoase și ale țesutului moale a fost realizată cu un lambou liber osteocutanat al scapulei. Grefele de venă safenă au fost utilizate pentru a permite anastomoza microvasculară la artera facială și vena jugulară externă în regiunea cervicală dreaptă, care nu a fost anterior disecată. *C.* Fotografie intraoperatorie prezentând fixarea scapulei la mandibulă cu plăcuțe de titan și șuruburi. Țesut moale adecvat a fost disponibil pentru reconstrucția suprafețelor palatului, bucală și alveolară, cu tegument de pe spate. *D* și *E.* Fotografiile postoperatorii demonstrează funcție și aspect îmbunătățite. (După: *Coleman JJ III, Wooden WA: Mandibular reconstruction with composite microvascular tissue transfer. Am J Surg 160:390, 1990, cu permisiune*).

Localizarea peretelui faringian posterior ca cea mai îndepărtată limită a tractului aerodigestiv și vecinătatea lui cu laringele au prezentat unele probleme atât în ceea ce privește accesul pentru reconstrucția chirurgicală, cât și potențialul de reconstrucție adecvată. Rezecția cu acuratețe a bolii locale necesită acces vizual. Secționarea liniei mediane a buzei, mandibulei și limbii, glosotomia labiomandibulară mediană, permite vizualizarea faringelui posterior. Dacă boala este limitată la peretele posterior, suprafața poate fi tapetată cu grefă de piele despicată sau i se permite să se epitelizeze. Boala circumferențială necesită rezecție faringiană mai amplă și uneori faringolaringectomie. Reconstrucția defectului circumferențial complet sau parțial poate fi realizată cu o autogrefă liberă de jejun sau un lambou liber al antebrațului radial. Atunci când laringele poate fi conservat, aspirația va fi mai puțin probabilă, dacă mobilitatea liberă a laringelui este menținută și epiteliul sensibil este restabilit fie prin transfer de țesut liber inervat senzitiv, fie prin grefă de piele.

Hipofaringele

Patologie. Pe lângă faringele posterior, hipofaringele conține sinusurile piriforme și regiunea postcricoidă. Creșterea tumorii în această regiune, limita mucoasă laterală și posterioară a laringelui, este intim legată de funcția laringelui,

Fişă de date pentru stadializarea cancerului

Identificarea pacientului .....
Nume.....
Adresa.....
Numărul foii de observaţie.....
Vârsta..... Sex..... Rasă.....

Identificarea instituţiei.....
Spitalul sau clinica.....
Adresa.....

Înregistrarea oncologică

Localizarea anatomică a cancerului.....
Cronologia clasificării* [ ] diagnostic clinic (cTNM)
[ ] evaluator – chirurgical (sTNM)
Datele clasificării.....

Tipul histologic + ... Gradul (G) .....
[ ] patologic – postrezecţie chirurgicală (pTNM)
[ ] retratament (rTNM) [ ] Autopsie (aTNM)

Definiţii: clasificarea TNM

Tumora primară (T)

[ ] T_x Nu pot fi îndeplinite necesităţile minime pentru a evalua tumora primară
[ ] T_0 Nu există dovada tumorii primare

Orofaringe

[ ] T_{is} Carcinom in situ
[ ] T_1 Tumoră de 2 cm sau mai mică în diametru
[ ] T_2 Tumoră mai mare de 2 cm, dar nu mai mare de 4 cm în cel mai mare diametru
[ ] T_3 Tumoră mai mare de 4 cm în cel mai mare diametru
[ ] T_4 Tumoră masivă mai mare de 4 cm în diametru cu invazie a osului, ţesutului moale al regiunii cervicale sau rădăcinii limbii (musculatura profundă)

Nazofaringe

[ ] T_{is} Carcinom in situ
[ ] T_1 Tumoră limitată la o parte a nazofaringelui şi nici o tumoră vizibilă (numai biopsie pozitivă)
[ ] T_2 Tumoră care implică ambele părţi (pereţii posterosuperior şi lateral)
[ ] T_3 Extensia tumorii în cavitatea nazală sau orofaringe
[ ] T_4 Invazia tumorală a craniului, afectarea nervilor cranieni sau ambele

Hipofaringe

[ ] T_{is} Carcinom in situ
[ ] T_1 Tumoră limitată la o parte a hipofaringelui
[ ] T_2 Extensia tumorii la regiunea sau partea adiacentă fără fixarea hemilaringelui
[ ] T_3 Extensia tumorii la regiunea sau partea adiacentă cu fixarea hemilaringelui
[ ] T_4 Tumoră masivă care invadează osul sau ţesutul moale al regiunii cervicale

Afectarea ganglionară (N)

[ ] N_x Nu pot fi îndeplinite necesităţile minime pentru evaluarea ganglionilor regionali
[ ] N_0 Nu există ganglioni clinic pozitivi
[ ] N_1 Un singur ganglion homolateral clinic pozitiv de 3 cm sau mai puţin în diametru
[ ] N_2 Un singur ganglion homolateral clinic pozitiv mai mare de 3 cm, dar nu mai mare de 6 cm în diametru sau ganglioni homolaterali multipli clinic pozitivi, nici unul mai mare de 6 cm în diametru
  [ ] N_{2a} Un singur ganglion homolateral clinic pozitiv mai mare de 3 cm, dar nu mai mare de 6 cm în diametru
  [ ] N_{2b} Ganglioni homolaterali multipli clinic pozitivi, nici unul mai mare de 6 cm în diametru
[ ] N_3 Ganglion(i) homolateral(i) masiv(i), ganglioni bilaterali sau ganglion(i) controlateral(i)
  [ ] N_{3a} Ganglion(i) homolateral(i) clinic pozitiv(i), unul mai mare de 6 cm în diametru
  [ ] N_{3b} Ganglioni bilaterali clinic pozitivi (în această situaţie, fiecare parte a regiunii cervicale va fi stadializată separat, adică; N_{3b}: N_{2a} dreapta, N_1 stânga)
  [ ] N_{3c} Numai ganglion(i) controlateral(i) clinic pozitiv(i)

Metastaze la distanţă (M)

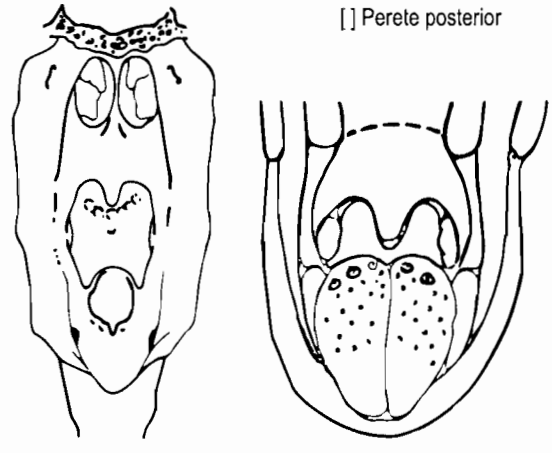
[ ] M_x Nu pot fi îndeplinite necesităţile minime pentru evaluarea prezenţei metastazelor la distanţă
[ ] M_0 Nu (se cunosc) metastaze la distanţă
[ ] M_1 Metastaze la distanţă prezente
Specificări:.....

Localizarea tumorii

Orofaringe
[ ] Arcul faringian
[ ] Fosa amigdaliană, amigdala
[ ] Baza limbii
[ ] Peretele faringian

Nazofaringe
[ ] Perete posterosuperior
[ ] Perete lateral

Hipofaringe
[ ] Fosa piriformă
[ ] Regiunea postcricoidă
[ ] Perete posterior

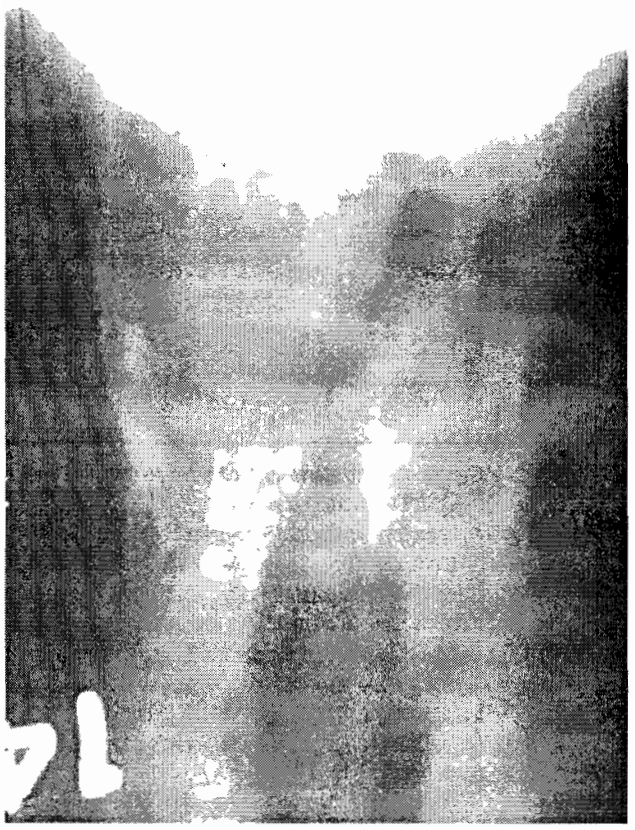


Dimensiunea tumorii primare:.....cm
Examinat de..... M.D.
Data.....

* Utilizaţi un formular separat de fiecare dată când un caz este stadializat
\+ Vezi reversul pentru informaţii suplimentare

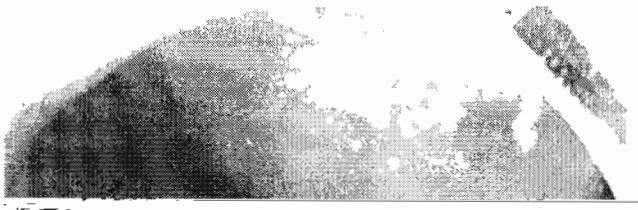
American Joint Committee on Cancer Manual for Staging of Cancer ©*1983 J.B. Lippincott Company.*

Fig. 15-38. Sistemul de stadializare AJCC pentru carcinomul faringelui.



A

C



un aspect recunoscut în sistemele de stadializare utilizate în evaluarea extinderii bolii hipofaringiene (Fig. 15-38). Astfel, stadiul T al leziunii sinusului piriform crește nu cu dimensiunea tumorii, ci cu extinderea în peretele medial sau cu fixarea corzii vocale produse de extensia directă a bolii. Altă considerație în carcinomul hipofaringian, ca și în boala esofagului cervical, este problema extensiei submucoase a tumorii. Diseminarea bolii în esofagul cervical descoperită în momentul operației poate reprezenta pur și simplu substadializarea clinică a bolii, dar ar putea fi și boală multifocală sau cancerizare în câmp. Diseminarea locală a bolii se face cranial către nazofaringe sau distal în esofagul cervical, precum și medial și lateral către laringe. Boala locală în stadiu avansat este obișnuită, numai 10-15% din cazuri fiind limitate numai la o localizare în hipofaringe.

Drenajul limfatic al regiunii este abundent, cu stații ganglionare principale în lanțurile ganglionare limfatice mediojugular, juguloomohioid și retrofaringian. Chiar în cazul leziunilor mici, există o probabilitate a metastazelor ganglionare limfatice, 55-64% din pacienți prezentându-se cu limfadenopatie palpabilă, 41% din pacienții cu regiuni cervicale clinic negative N_0 demonstrând boală metastatică după disecția electivă a regiunii cervicale. Chiar în cazul leziunilor primare mici (T_1) localizate la o singură parte a hipofaringelui, riscul micrometastazelor cervicale în regiunea cervicală clinic negativă este mare (40%). Metastazele la distanță la prezentare și sub tratament al bolii par a fi mai frecvente decât în alte localizări primare, apărând în până la 47% din cazuri.

Tratament. Deoarece este neobișnuit pentru leziunile hipofaringelui să se prezinte într-un stadiu precoce, tratamentul este de obicei combinat, constând în chirurgie urmată de radioterapie adjuvantă. Amploarea operației depinde de vecinătatea cu laringele, iar laringofaringectomia cu disecția modificată bilaterală a regiunii cervicale este procedeul cel mai frecvent necesar. Cu o astfel de abordare au fost obținute rate de supraviețuire de 20-40%.

Atunci când laringele poate fi salvat, închiderea primară a defectului chirurgical este cea mai eficientă metodă. Conservarea nervilor laringieni superiori, inervația senzitivă a regiunii, reprezintă un aspect important, pentru a permite ca deglutiția să se desfășoare fără aspirație. Totuși, atunci când laringele este îndepărtat o dată cu leziunea hipofaringiană, obiectivele chirurgiei reconstructive sunt mai curând simpla restabilire a continuității tractului alimentar cu cea mai mică probabilitate de formare a fistulei sau alte probleme dezastruoase și cu capacitatea de a restabili fonația esofagiană. Închiderea primară a mucoasei faringiene după laringofaringectomia parțială pentru leziunile sinusului piriform determină o probabilitate mare a formării fistulei (43%) și stenozei (48-73%), ambele interferând cu deglutiția și fonația esofagiană (Fig. 15-39).

Deși au fost descrise utilizarea țesutului local, incluzând peretele anterior al laringelui și baza limbii, și a tegumentului regiunii cervicale, extinderea operației, istoricul radioterapiei anterioare sau probabilitatea radioterapiei adjuvante ulterioare necesită, de obicei, importarea de țesut de la distanță. Lamboul deltopectoral de pe torace a constituit modalitatea principală de reconstrucție faringiană după laringectomie, dar acesta reprezintă un procedeu în cel puțin două stadii cu un risc foarte mare de eșec sau fistulă persistentă. Lamboul musculocutanat al pectoralului mare a fost recomandat pentru defectele circumferențiale și parțiale ale faringelui. Efectul gravitației, irigația sanguină neomogenă și volumul lamboului determină o rată mare a formării fistulei și disfagie, făcând ca o autogrefă liberă de intestin sau piele să fie metoda preferabilă. Atunci când este prezent un defect circumferențial, problema volumului și a gravitației poate fi întrucâtva evitată prin grefarea de piele pe fascia prevertebrală ca perete posterior al neofaringelui (noul faringe) și utilizând mușchiul pectoral mare și tegumentul lui supraiacent ca o reconstrucție la 270 de grade pentru a completa conductul faringian.

Atunci când esofagectomia totală este parte din tratamentul carcinomului hipofaringelui, transpoziția stomacului sau a colonului în torace poate reconstitui canalul alimentar. Tracționarea superioară a stomacului – în care stomacul, bazat pe vasele gastrică dreaptă și gastroepiploică, este adus în torace și fundul gastric sau cardia suturate la baza limbii sau a faringelui restant – este o tehnică destul de sigură, dar prezintă o rată de mortalitate de 10-20% în majoritatea seriilor. Interpoziția colonului drept sau stâng este rezervată, de obicei, stricturilor caustice, dar ocazional este utilă în leziunile hipofaringiene sau esofagiene cervicale.

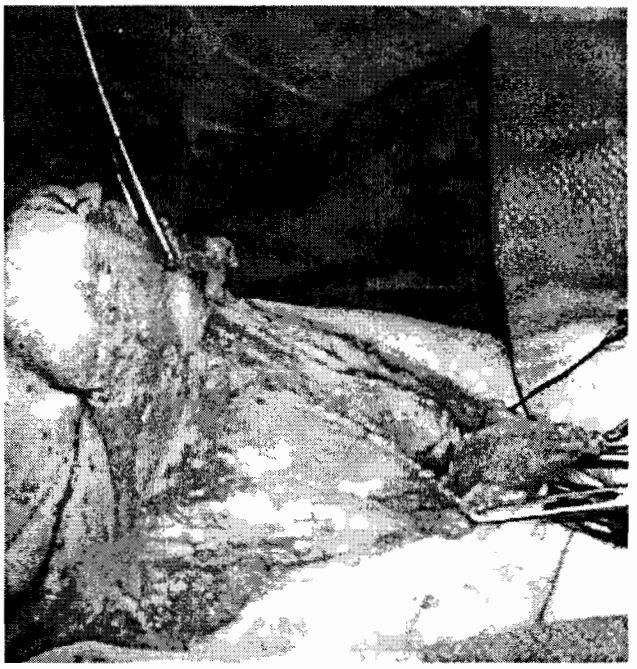
Reconstrucția defectului circumferențial determinat de faringolaringectomie prin transferul unei autografe libere de intestin și revascularizația anastomozei microvasculare a fost realizată prima dată la începutul anilor 1960. Deși colonul, stomacul și jejunul au fost toate utilizate, cea mai mare experiență a fost obținută cu autografa liberă de jejun. Reconstrucția cu succes utilizând jejunul, fie într-o reconstrucție în tub pentru defectele circumferențiale, fie ca un petec pentru defectele parțiale, a fost realizată la 92% din pacienții tratați prin această metodă, permițând ca 83% din grupul total să obțină alimentație orală totală. Mortalitatea prin această metodă a fost mai mică de 5%, cu puține probleme abdominale sau toracice. Complicațiile din regiunea cervicală, deși frecvente, s-au rezolvat, de obicei, fără chirurgie suplimentară, iar segmentul de intestin a fost capabil să reziste radioterapiei fără probleme majore (Fig. 15-40). Deși segmentele de jejun pot fi utilizate în situația neobișnuită în care laringele a fost lăsat pe loc, natura secretorie a mucoasei face uneori ca aspirația să fie o problemă; altă metodă poate fi preferabilă. Pe lângă segmentele de intestin, lambourile libere musculocutanate de pe antebrațul radial, brațul lateral, coapsa laterală și coapsa posterioară au fost utilizate fie ca un tub, fie ca un petec pentru reconstrucția hipofaringelui.

Carcinomul cu celule scuamoase al esofagului cervical prezintă aceleași cerințe reconstructive ca cele ale hipofaringelui; atunci când boala este localizată, porțiunea rezecată de esofag poate fi înlocuită cu un petec de piele fie ca un lambou vascularizat transpoziționat, fie ca un transfer de țesut liber. Totuși, modalitatea de diseminare a bolii locale poate implica regiuni submucoase aflate la distanță una de alta și astfel necesită esofagectomie totală. Drenajul limfatic al esofagului cervical este orientat mai mult către mediastin și ganglionii parafaringieni decât lateral înspre regiunea cervicală și de aceea este necesară o abordare diferită pentru limfadenectomie.

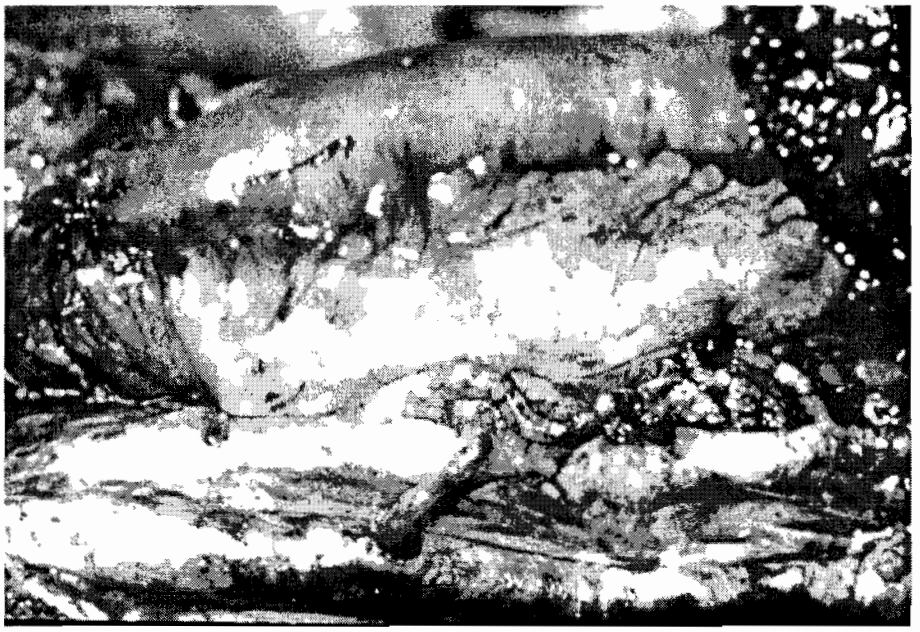
Nazofaringele

Etiologie. Carcinomul nazofaringelui este observat intermitent în lumea occidentală, reprezentând aproximativ 0,25% din cancerele noi din Statele Unite. Totuși, el este endemic în Asia Sud-Estică, în special la populațiile Chinei de Sud, precum cele originare în provincia Kwantung, și constituie 21% din cancere în Taiwan, 18% în Hong Kong și 14% în Indonezia. Incidența este mult mai mică la asiaticii

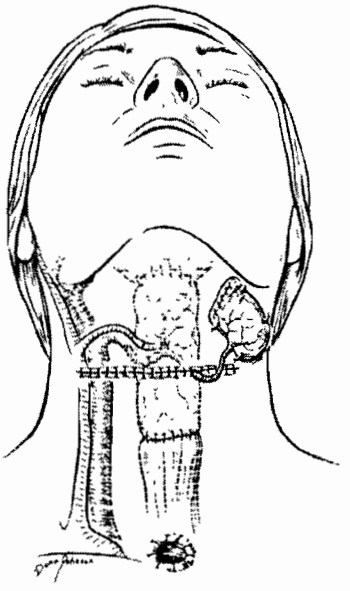
A



B



C



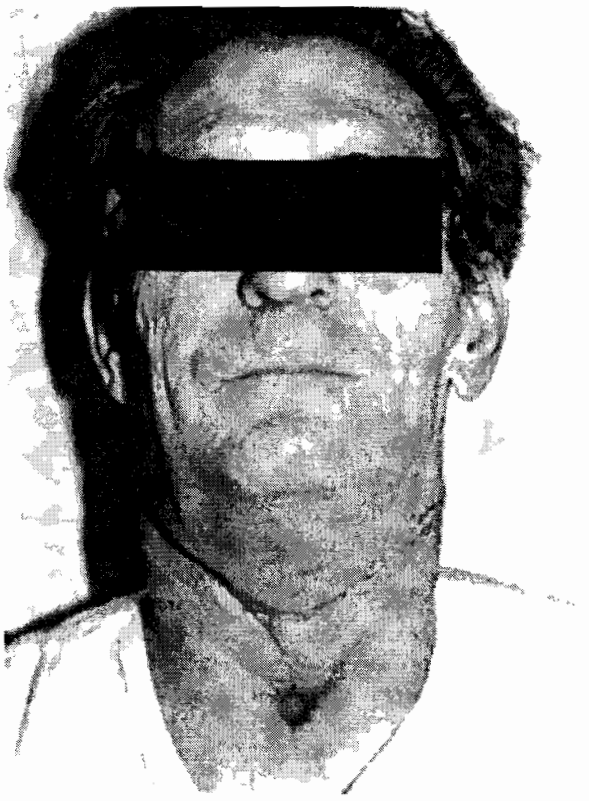
D

Fig. 15-40. *A.* Carcinom recurent cu celule scuamoase al esofagului cervical la 9 luni după radioterapia definitivă. *B.* Defect după laringofaringoesofagectomie ce se extinde de la baza limbii la intrarea în esofagul toracic. Observați fascia prevertebrală. *C* și *D.* Segmentul de jejun cu vasele lui mezenterice este recoltat din abdomen. A fost realizată anastomoza microvasculară termino-terminală între artera mezenterică și artera tiroidiană superioară și termino-laterală între vena mezenterică și vena jugulară internă. *E.* Imaginea laterală a ingestiei de bariu la 10 zile evidențiază pasajul rapid al bariului de la cavitatea bucală la esofag fără extravazare. *F.* Pacientul la 10 zile.

care au emigrat în America de Nord, dar este totuși de 7 ori mai mare decât la populația albă, ceea ce sugerează susceptibilitatea genetică la un carcinogen din mediu. Cazurile de carcinom nazofaringian sporadice și legate genetic se comportă în același mod. Există o asociere crescută a virusului Epstein-Barr cu această malignitate.

Patologie. Nazofaringele este o cavitate mică, asemenea unei cutii, delimitată de mucoasă, la baza craniului, conținând amigdala faringiană și deschiderile trompelor lui Eustachio și sinusul sfenoid. Tumorile cu origine în această regiune prezintă simptome locale care variază în funcție de tipul lor de creștere și diseminare. Leziunile care sunt exofitice și cresc

E



F

Fig. 15-40. *E, F.* Continuare.

în afara cavității pot obstrua orificiile trompelor lui Eustachio sau coanele, conducând la pierderea auzului (15%), congestie sau obstrucție nazală (30%) și epistaxis (22%). Infiltrarea și eroziunea osoasă a bazei craniului înspre sinusul cavernos determină paralizia nervilor cranieni în 16-25% din cazuri, cel mai frecvent afectat fiind nervul abducens, urmat de nervul trigemen și nervul oculomotor, rezultând parestezii și diplopie. Cel mai obișnuit semn de prezentare a carcinoamelor nazofaringiene constă într-o formațiune tumorală în regiunea cervicală secundară metastazelor cervicale (60%). Localizarea metastazelor cervicale poate fi în ganglionii jugulodigastrici sau în triunghiul posterior. Examinarea în oglindă a nazofaringelui este o parte importantă a oricărei evaluări a adenopatiei cervicale ce ridică suspiciuni.

În trecut stadializarea carcinomului nazofaringian a fost relativ imprecisă, datorită dificultății de examinare. CT-ul a ajutat la delimitarea invaziei planurilor fasciale paranazofaringiene și a craniului osos în absența paraliziei nervilor cranieni. Sistemele recente de clasificare au inclus histologia, simptome multiple, timpul de la debutul simptomelor, localizarea adenopatiei cervicale (supraclavicular) și extensia locală a bolii. Varianta histologică a fost și ea legată de supraviețuire, și deci este importantă în prognostic. Keratinizarea carcinomului cu celule scuamoase a prezentat cea mai proastă rată de supraviețuire la 5 ani, de 21%; rata pentru celulele fusiforme este de 41%; celule rotunde 51% și nonkeratinizarea mixtă 54%. Acești factori de prognostic histologici ai răspunsului terapeutic sunt în acord cu subsetul de tumori ce apar ca variante ale inelului lui Waldayer, limfoepitelioamele.

Tratament. În pofida prezenței frecvente a metastazelor ganglionare limfatice cervicale, carcinomul nazofaringian este o boală curabilă. Radioterapia în doze variind de la 50 Gy la 84 Gy pentru localizarea primară, cu 50 Gy–70 Gy pentru ambele părți ale regiunii cervicale, determină rate de supraviețuire la 5 ani variind de la 100% pentru boala în stadiul I la 34% pentru stadiul IV, cu rate globale de supraviețuire variind de la 29% la 49%. Doza totală de radioterapie are un efect asupra supraviețuirii, pacienții care primesc doze totale mai mici având o supraviețuire mai redusă. Chiar prezența invaziei bazei craniului și disfuncția nervilor cranieni nu este un semn de boală incurabilă. 62% din defectele nervilor cranieni pot fi ameliorate prin radioterapie, cu o rată globală de supraviețuire de 31% la acest subset de pacienți. Boala reziduală la nivelul localizării primare poate fi ocazional rezecată prin tehnica craniofacială, iar boala reziduală a regiunii cervicale poate fi eradicată prin disecția radicală a regiunii cervicale. În cazul carcinomului nazofaringian boala metastatică la distanță este obișnuită, în special la pacienții care prezintă metastaze cervicale voluminoase. Totuși, în prezent, chimioterapia adjuvantă nu a avut în mod particular succes în îmbunătățirea supraviețuirii.

Cavitatea nazală și sinusurile paranazale

Etiologie. Cavitatea nazală și sinusurile paranazale (maxilar, etmoid, frontal și sfenoid) sunt porți de intrare în tractul respirator și au funcția de a filtra impuritățile din aerul inspirat, de a-i regla temperatura și de a-l umidifia. Astfel, ele sunt expuse la mulți carcinogeni din aer și totuși tumorile maligne în aceste localizări sunt rare. În lumea occidentală ele constituie 0,3% din totalul malignităților, cu o incidență puțin mai mare la bărbați decât la femei. În Orient aceasta este o localizare primară mai frecventă, reprezentând 1% din cancerele nou diagnosticate și 23% din cancerele capului și ale regiunii cervicale în Japonia. Regiunile endemice se găsesc în Africa de Sud, unde tutunul prizat prezintă o concentrație

mare de nichel. De asemenea, poate exista un risc crescut de adenocarcinom al sinusurilor paranazale la lucrătorii forestieri secundar prafului de pădure inspirat. Boala se prezintă cel mai frecvent în decadele de vârstă a 5-a și a 7-a.

Patologie. Carcinomul cu celule scuamoase este histologia cea mai frecventă (60-80%), deși leziunile glandelor salivare minore, adenocarcinomul, carcinomul chistic adenoid și carcinomul mucoepidermoid alcătuiesc aproximativ 20% din tumori. Alte malignități, precum teratocarcinomul, limfomul, sarcomul osteogenic, schwannomul, displazia fibroasă, carcinosarcomul și melanomul, sunt întâlnite ocazional. Metastazele ganglionare limfatice sunt neobișnuite, numai 15% din cazuri prezentându-se în regiunea cervicală, deoarece ganglionii limfatici retrofaringieni sunt prima stație de drenaj. Există o relație discutabilă între malignitatea nazală și sinonazală și papilomul inversat al cavității nazale.

Boala în stadiul tardiv este frecventă, deoarece simptomele sunt mai curând difuze, incluzând obstrucție nazală (35%), durere locală (16%), epistaxis (12%) și mărirea de volum a obrajilor (29%). Pot să apară și pierderea dinților maxilari sau paresteziile. Diagnosticul este stabilit prin biopsie intranazală printr-un speculum sau prin antrostomie prin peretele nazal lateral sau șanțul bucal labial (procedeul Caldwell-Luc). Sinusul maxilar este de departe localizarea cea mai obișnuită a originii bolii (62%), urmată de cavitatea nazală (26%), sinusul etmoid (10%) și sinusul sfenoid (2%).

Tratament. Tratamentul tumorilor sinusurilor paranazale constă într-o combinație de radioterapie și chirurgie. Radioterapia utilizată singură conferă o ameliorare slabă și rate de supraviețuire inacceptabil de mici. Radioterapia preoperatorie la 60 Gy combinată cu intervenția chirurgicală radicală a constituit o abordare obișnuită, determinând rate de supraviețuire la 3 ani care variază de la 13 la 32% pentru toate localizările, 35-40% pentru cavitatea nazală și 38-53% pentru sinusul maxilar. Eșecul tratamentului este cel mai frecvent manifestat prin recurența locală (70%) și numai rareori boală la nivelul regiunii cervicale (5%).

Rezecția chirurgicală implică îndepărtarea în bloc a sinusului afectat și a structurilor învecinate afectate. Maxilectomia totală cu sau fără enucleerea orbitală poate fi necesară pentru îndepărtarea adecvată a tumorii. Introducerea în 1963 a abordului intracranian-extracranian al tumorilor, tehnica craniofacială, a îmbunătățit capacitatea de a îndepărta în siguranță tumorile sinusurilor etmoide și paranazale și a crescut ratele de supraviețuire la 5 ani de la 30% la 58%.

Reconstrucția defectului postoperator care a fost anterior iradiat este o problemă dificilă. Căile de pasaj nenaturale între sinusurile paranazale, cavitatea bucală, cavitatea nazală și mediul extern interferează cu fluxul normal de aer, uscând mucoasa și determinând disconfort și hemoragie, precum și interferența cu alimentația și fonația. Defectele mici pot fi obturate prin proteze nazale sau dentare. Totuși, defectele mai mari necesită reconstrucție tridimensională cu transfer de țesut liber, cu intenția restabilirii căilor aerului și substanțelor ingerate către o stare cât mai normală posibil pentru a îmbunătăți funcția și aspectul (Fig. 15-41).

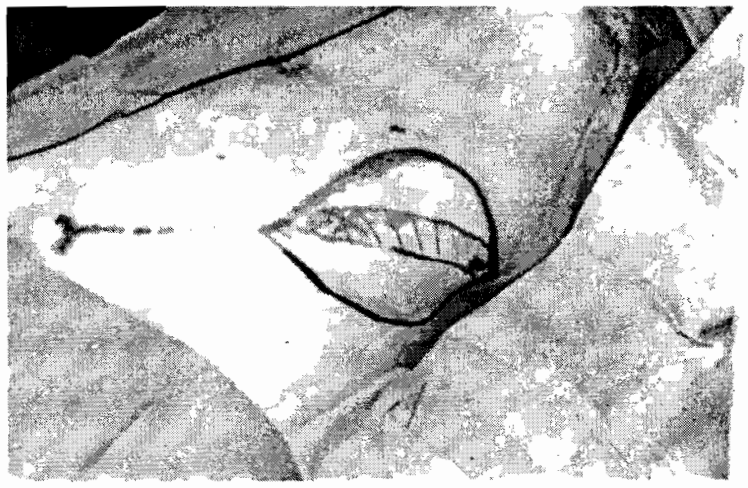
Laringele

Anatomie și fiziologie. Laringele este o cutie osoasă și cartilaginoasă complexă, delimitată de mucoasă, a cărui funcție depinde de mișcarea coordonată cu limba adiacentă și faringele. Laringele este împărțit în trei regiuni anatomice: laringele supraglotic, de la epiglotă la ventricul, incluzând spațiul preepiglotic, osul hioid, procesele aritenoide și corzile vocale false; laringele glotic, incluzând corzile vocale reale și comisurile anterioare; și regiunea subglotică, înconjurată de cartilajul cricoid. Comportamentul clinic diferit al leziunilor supraglotice provine în parte din originea lor embriologică separată. Supraglota derivă din schița faringobucală, iar malignitatea cu origine în această regiune se comportă similar cu carcinomul faringeal, cu boală metastatică precoce spre regiunea cervicală. Glota are origine comună cu arborele traheobronșic și malignitatea este mai probabil nedureroasă, cu o incidență mai mică a metastazelor cervicale.

Funcția predominantă a laringelui este de a modula aerul inspirat prin nas și nazofaringe și aerul expirat din plămâni. Coordonarea respirației cu deglutiția este o funcție complexă, care previne intrarea alimentelor în arborele respirator și intrarea aerului în tractul digestiv. Pe măsură ce aerul intră în faringe, el este șuntat spre laringe, care se află în poziția lui neutră cu epiglota deschisă. Aerul este apoi aspirat prin laringe de presiunea negativă din torace și împiedicat să intre în esofag de către acțiunea de sfincter a mușchilor constrictori mijlociu și inferior. Saliva și restul conținutului bucal sunt împiedicate să intre în laringe de către reflexele senzitive mediate de componenta senzitivă a nervilor laringieni superior și recurent și mușchii intrinsec și extrinsec ai laringelui. În actul deglutiției bolul alimentar este împiedicat să intre în laringe prin relaxarea simultană a mușchiului constrictor mijlociu și ridicarea laringelui către epiglota relativ fixă, care închide calea de acces. Această ridicare este inițiată pe măsură ce alimentele trec prin arcul faringian de către mușchii intrinsec și extrinsec al limbii, care exercită o tracțiune prin intermediul osului hioid. Fonația este produsă de aerul expirat din plămâni prin laringe, cavitate bucală și nas. Grosimea și gradul de abducție sau adducție al corzilor produc tonul și volumul, iar acțiunile limbii, ale palatului, ale buzelor și ale mucoasei bucale modifică aerul expirat într-un tip articulat de vorbire. Deși tractul respirator poate fi scurtcircuitat și separat de tractul digestiv prin traheostomă, cu sau fără laringectomie, menținerea fonației și a deglutiției normale depinde de sinergia adecvată în faringolaringe și cavitatea bucală a limbii, laringelui și musculaturii laringiene și de semnalele aferente și eferente normale ale sistemului nervos central. Probabil mai mult decât pentru oricare altă parte a corpului, în cazul carcinomului laringian, luarea deciziei terapeutice de către pacient și medic a fost influențată de dorința de a păstra vocea.

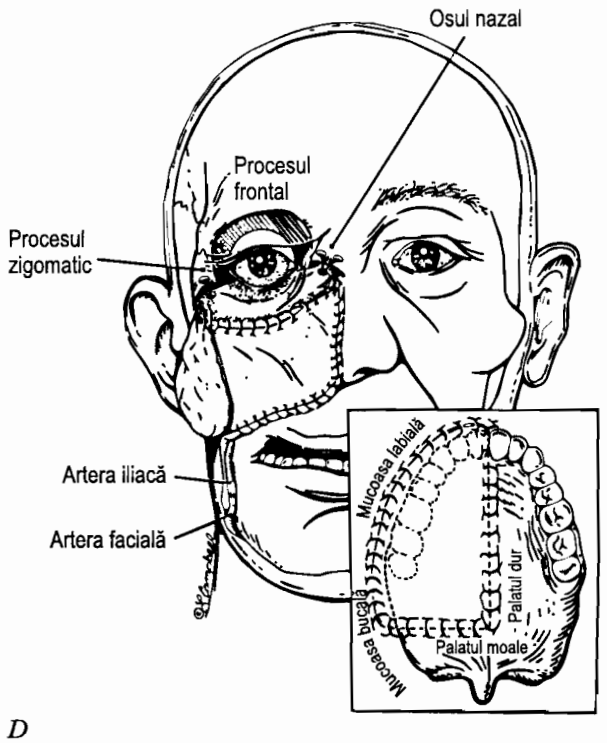
Etiologie. Carcinomul laringelui este cea mai frecventă malignitate a tractului aerodigestiv superior în Statele Unite, aproximativ 10.000 de cazuri noi prezentându-se în fiecare an. Ca și în cazul majorității altor cancere ale capului și regiunii cervicale, riscul dezvoltării cancerului laringian este direct proporțional cu amploarea expunerii la tutun, cu o relație mai redusă cu ingestia de alcool. Schimbarea obiceiurilor a scăzut raportul bărbați/femei al incidenței carcinomului laringian de la 11:1 în 1960 la 4,5:1 în 1990. Mai mult, femeile cu carcinom al laringelui mai probabil prezintă cancere laringiene supraglotice decât glotice. Și vârsta înaintată este un factor de risc, deși boala a fost raportată la pacienți tineri, fiind legată de fumat. În Statele Unite pacienții de rasă neagră prezintă un risc crescut de dezvoltare a carcinomului laringian la o vârstă mai tânără și un raport bărbați:femei puțin mai mic decât populația generală. Alți factori de risc sugerați au fost pulberile metalice (în special

A



B

C



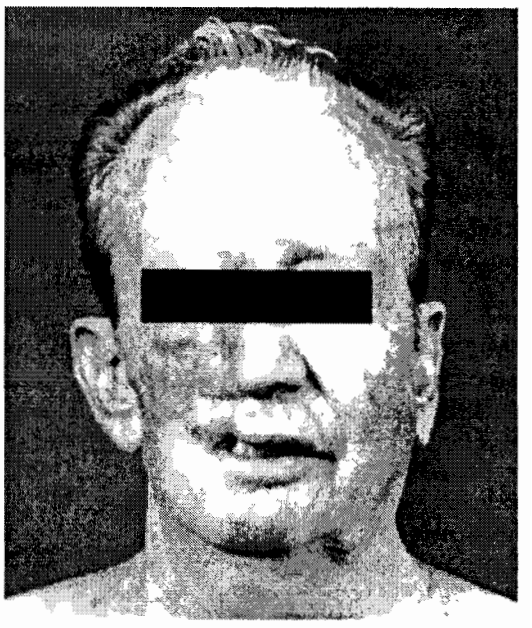
D

Fig. 15-41. *A.* Pacient care se prezintă cu defect chirurgical după rezecția carcinomului vestibulului nazal și radioterapie postoperatorie adjuvantă. Procedeul chirurgical a îndepărtat hemipalatul, peretele nazal lateral, maxilarul și sinusul maxilar, tegumentul malar și podeaua osoasă a orbitei. Pacientul se plânge de incapacitatea de a vorbi și a mânca, disconfort secundar formării de cruste la nivelul mucoasei nazale și aspect anormal. *B.* Reconstrucția a fost realizată cu un lambou liber osteocutanat al arterei iliace circumflexe profunde de pe regiunea inghinală. *C.* Lamboul secționat liber, evidențiind tegumentul regiunii inghinale și osul recoltat de pe creasta iliacă, ambele obținând aport și drenaj sanguin de la artera și vena iliacă circumflexă profundă. *D.* A fost realizată anastomoza vaselor la artera și vena facială. Prin plierea țesutului în 3 dimensiuni defectele palatului, ale peretelui nazal lateral și ale tegumentului malar au fost închise cu piele, iar podeaua orbitei a fost refăcută cu os vascularizat. *E.* Reconstrucția palatului intactă la 10 zile. *F.* Pacientul la 3 luni.

nichel), azbestul, coloranții de păr și praful de pădure, dar aceștia sunt probabil cofactori ai insultei create de fumat. În etiologia laringelui relația papiloamelor cu debutul juvenil sau la adult este neclară.

Diagnostic. Comparativ cu multe malignități ale tractului aerodigestiv superior, carcinomul laringelui glotic mai probabil se prezintă ca boală în stadiul precoce datorită simptomelor evidente de răgușeală, alte modificări ale vocii, senzație de iritație în gât și tuse. Evaluarea pacientului include laringoscopia indirectă (în oglindă), precum și examenul fizic al regiunii cervicale (Fig. 15-42). Localizarea geografică și extensia leziunii, indiferent dacă este limitată la laringe sau diseminată dincolo de el, sunt importante, dar mobilitatea corzilor vocale este de asemenea crucială, deoarece ea prezice invazia tumorii în structurile profunde ale laringelui. CT-ul și RMN-ul sunt utile în procesul de stadializare pentru a determina dacă există invazie a cartilajului tiroid (Fig. 15-43).

E



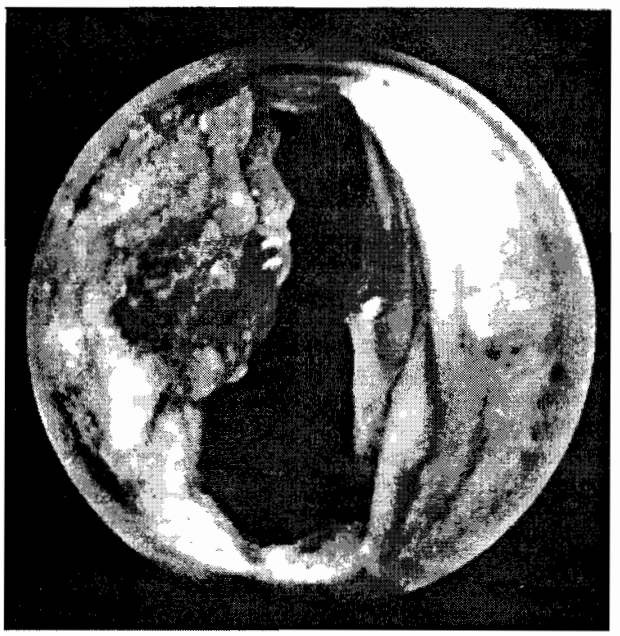
F

Fig. 15-41. *E, F.* Continuare.

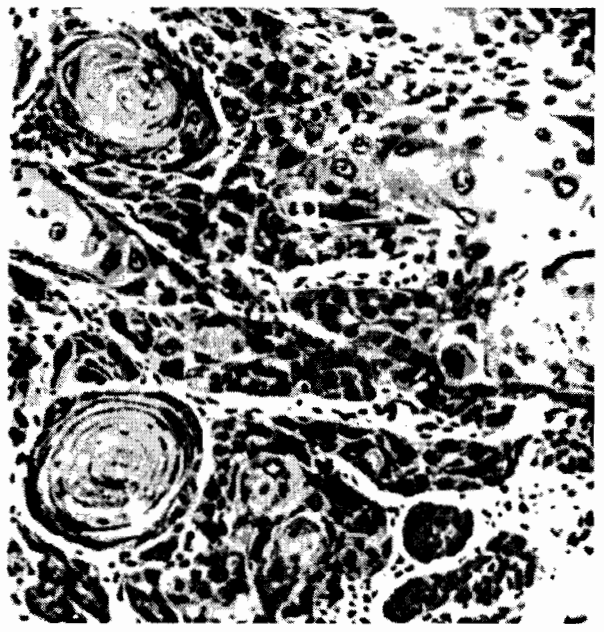
Pentru a defini clar extinderea, stadializarea definitivă și diagnosticul necesită, de obicei, laringoscopie directă și biopsie, care pot fi realizate cu un laringoscop rigid cu pacientul anesteziat sau cu un fibroscop flexibil cu pacientul treaz și capabil să inspire și să vocalizeze.

Patologie. Comportamentul biologic al malignității în diferite regiuni ale laringelui este întrucâtva diferit și joacă un rol principal în alegerea tratamentului. Comparativ cu cancerul glotic, carcinomul laringian supraglotic sau carcinomul laringian extrinsec mai probabil se prezintă ca boală în stadiu avansat. Există o vascularizație limfatică abundentă, care se extinde anterior prin spațiul preepiglotic precum și lateral spre ganglionii limfatici mediojugular și paratraheal. Afectarea spațiului preepiglotic apare în 29% din tumorile supraglotice clinic neremarcabile. Micrometastazele din regiunea cervicală clinic negativă sunt de asemenea obișnuite, 26%-33% din regiunile cervicale prezentând metastaze și 25% metastaze bilaterale. La pacienții cu tratament primar inadecvat pentru carcinomul supraglotic, recurența la nivelul regiunii cervicale și metastazele la distanță sunt mai probabile decât numai recurența locală.

Corzile vocale (glota) sau laringele intrinsec reprezintă o regiune mică utilizată constant și astfel expusă regulat la stimulii carcinogeni. Atunci când tumorile sunt limitate la cutia cartilaginoasă mică săracă în limfatice, ele devin de obicei indolente. Atunci când tumorile se extind în afara glotei – leziunile transglotice – este observat un tip mai agresiv. Spre deosebire de cancerul supraglotic, modificările precoce sunt



A



B

Fig. 15-42. Carcinom afectând partea stângă a laringelui și comisura anterioară. (După: *Holinger PH, Andrews AH, Jr, et al: Pathology of the larynx, Ann Otol Rhinol Laryngol 56:583, 1947, cu permisiune.*)

Fişă de date pentru stadializarea cancerului

Identificarea pacientului .....
Nume.....
Adresa.....
Numărul foii de observaţie.....
Vârsta..... Sex..... Rasă.....

Identificarea instituţiei.....
Spitalul sau clinica.....
Adresa.....

Înregistrarea oncologică

Localizarea anatomică a cancerului.....
Cronologia clasificării* [ ] diagnostic clinic (cTNM)
[ ] evaluator – chirurgical (sTNM)
Datele clasificării.....

Tipul histologic + ... Gradul (G) .....
[ ] patologic – postrezecţie chirurgicală (pTNM)
[ ] retratament (rTNM) [ ] Autopsie (aTNM)

Definiţii: Clasificarea TNM

Tumora primară (T)

[ ] T_x Nu pot fi îndeplinite necesităţile minime pentru a evalua tumora primară
[ ] T_0 Nu există dovezi ale tumorii primare

Supraglotic

[ ] T_{is} Carcinom in situ
[ ] T_1 Tumoră limitată la localizarea de origine cu mobilitate normală
[ ] T_2 Tumora implică localizare (localizări) supraglotică(e) adiacentă(e) sau glota fără fixare
[ ] T_3 Tumoră limitată la laringe cu fixare sau extensie, care implică regiunea postcricoidiană, peretele medial al sinusului piriform sau spaţiul preepiglotic
[ ] T_4 Tumoră masivă, care se extinde dincolo de laringe pentru a afecta orofaringele, ţesuturile moi ale regiunii cervicale sau distrucţia cartilajului tiroid

Glota

[ ] T_{is} Carcinom in situ
[ ] T_1 Tumoră limitată la coarda (corzile) vocală(e) cu mobilitate normală (incluzând afectarea comisurilor anterioară sau posterioară)
[ ] T_2 Extensia supraglotică sau subglotică a tumorii cu mobilitate normală sau alterată a corzilor
[ ] T_3 Tumoră limitată la laringe cu fixarea corzilor
[ ] T_4 Tumoră masivă cu distrucţia cartilajului tiroid sau extensie dincolo de limitele laringelui sau ambele

Subglotic

[ ] T_{is} Carcinom in situ
[ ] T_1 Tumoră limitată la regiunea subglotică
[ ] T_2 Extensia tumorii la corzile vocale cu mobilitate normală sau alterată a corzilor
[ ] T_3 Tumoră limitată la laringe cu fixarea corzilor
[ ] T_4 Tumoră masivă cu distrucţia cartilajelor sau extensie dincolo de limitele laringelui sau ambele

Afectarea ganglionară (N)

[ ] N_x Nu pot fi îndeplinite necesităţile minime pentru a evalua ganglionii regionali
[ ] N_0 Nu există ganglioni clinic pozitivi
[ ] N_1 Un singur ganglion homolateral clinic pozitiv de 3 cm sau mai puţin în diametru
[ ] N_2 Un singur ganglion homolateral clinic pozitiv mai mare de 3 cm, dar nu mai mare de 6 cm în diametru sau multipli ganglioni homolaterali clinic pozitivi, nici unul mai mare de 6 cm în diametru
[ ] N_{2a} Un singur ganglion homolateral clinic pozitiv mai mare de 3 cm, dar nu mai mare de 6 cm în diametru
[ ] N_{2b} Multipli ganglioni homolaterali clinic pozitivi, nici unul mai mare de 6 cm în diametru
[ ] N_3 Ganglion(i) homolateral(i) masiv(i), ganglioni bilaterali sau ganglion(i) controlateral(i)
[ ] N_{3a} Ganglion(i) homolateral(i) clinic pozitiv(i), unul mai mare de 6 cm în diametru
[ ] N_{3b} Ganglioni bilaterali clinic pozitivi (în această situaţie, fiecare parte a regiunii cervicale va fi stadializată separat; adică, N_{3b}: N_{2a} dreapta; N_1 stânga)
[ ] N_{3c} Numai ganglion(i) controlateral(i) clinic pozitiv(i)

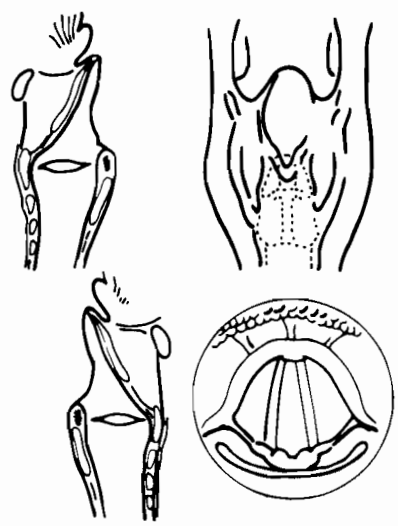
Metastaze la distanţă (M)

[ ] T_x Nu pot fi îndeplinite necesităţile minime pentru a evalua tumora primară
[ ] M_x Nu pot fi îndeplinite necesităţile minime pentru a evalua prezenţa metastazelor la distanţă
[ ] M_0 Nu (se cunosc) metastaze la distanţă
[ ] M_1 Metastaze la distanţă prezente
Specificări.....

Localizarea tumorii

Supraglota

[ ] Banda ventriculară [ ] Epiglota infrahioidiană
[ ] Aritenoid [ ] Pliu aritenoepiglotic
[ ] Epiglota suprahioidă



Examinat de..... M.D.
Data.....

* Utilizaţi un formular separat de fiecare dată când este stadializat un caz
* Vezi reversul pentru informaţii suplimentare

American Joint Committee on Cancer Manual for Staging of Cancer ©1983 J.B. Lippincott Company.

Fig. 15-43. Sistemul de stadializare AJCC pentru carcinomul laringelui.

remarcabile și par a prezenta un istoric natural lung, ceea ce le face sensibile la tratament mai puțin radical. Keratoza sau îngroșarea stratului de keratină a mucoasei scuamoase determină transformarea în carcinom in situ în 14% din cazuri și în cancer microinvaziv în 28% din cazuri, în decursul unei perioade de 2-24 luni. Keratoza cu atipie progresează spre carcinom in situ în 18% din cazuri și spre carcinom invaziv în 25% în 1-24 luni, iar carcinomul in situ progresează spre carcinom invaziv în 38% din cazuri în 8-48 luni. Recunoașterea și tratamentul acestor modificări precoce ale mucoasei laringiene sunt cruciale pentru prevenirea bolii și prelungirea supraviețuirii.

Tratament. Datorită acestui comportament mai curând indolent și probabilității mici a bolii cervicale clinic evidente sau micrometastatice (1-7% în leziunile T_1 și T_2, 13% în leziunile T_3), cancerul glotic este mai potrivit pentru tratamente mai puțin radicale, cu o probabilitate mare de salvare după eșecul tratamentului primar. Totuși, datorită tendinței la extensie submucoasă, boala în stadiul avansat cu invazia cartilajului necesită tratament radical inițial.

Carcinoamele subglotice sunt rare, reprezentând numai 1-2% din totalul carcinoamelor laringiene, și tind să disemineze prin extensie submucoasă în josul traheii și prin cartilajul cricoid și membrana cricotiroidiană în țesuturile moi ale regiunii cervicale. Datorită rarității lor ele se prezintă frecvent ca boală locală în stadiu avansat, deși metastazele cervicale nu sunt la fel de frecvente ca în boala supraglotică. Este necesar tratamentul combinat radical, intervenție chirurgicală și radioterapie.

În pofida particularităților de creștere a carcinomului cu celule scuamoase al laringelui glotic, prognosticul carcinomului de la nivelul tuturor localizărilor este legat de factori de predicție similari altor localizări. Analizele unifactoriale și multifactoriale au identificat prezența metastazelor ganglionare limfatice, boala locală avansată, fixarea corzilor vocale, gradul histologic, ulcerația, localizarea în laringe, sexul masculin și indicele de marcare cu timidină-^{3}H ca factori semnificativi în supraviețuirea după tratamentul prin intervenție chirurgicală și radioterapie.

Datorită importanței păstrării vocii și incidenței mici a metastazelor cervicale subclinice în carcinomul glotic, radioterapia a devenit tratamentul acceptat pentru majoritatea carcinoamelor precoce cu celule scuamoase ale laringelui. Tehnicile radioterapeutice convenționale care furnizează doze de 60 Gy peste 30 de ședințe în decurs de 6 săptămâni determină rate de vindecare de 80-90% pentru carcinomul T_1N_0 al glotei și 70-90% pentru T_2N_0. Mai mult, rezolvarea eșecurilor radioterapiei cu păstrarea vocii prin laringectomie subtotală este posibilă în 75% din cazuri, iar rezolvarea chirurgicală completă la 92% din pacienții T_1 și 82% din pacienții T_2. Leziunile mai avansate T_3 au fost, de asemenea, abordate prin radioterapie standard și hiperfracționare (mai mult de o ședință pe zi) în doze de 65 Gy–76,8 Gy prin porți care includ limfaticele cervicale, determinând rate de control local de 36-67% după 2-4 ani și rezolvare chirurgicală în 67-83% din cazuri. Totuși, această radioterapie cu doze mari determină rate semnificative de complicații, precum edem laringian persistent și condronecroză.

Radioterapia ca tratament pentru carcinomul supraglotic este întrucâtva mai controversată, datorită prezentării în stadii tardive și tendinței spre apariția metastazelor cervicale bilaterale. Deși au fost obținute rate de control de 74% pentru leziunile supraglotice T_1 și T_2 și 40% pentru leziunile T_3 și T_4 prin iradiere și intervenție chirurgicală păstrată ca o metodă de salvare, posibilitatea conservării vocii prin laringectomie supraglotică și radioterapie preoperatorie sau postoperatorie adjuvantă a făcut ca această abordare combinată să fie mai populară pentru boala în stadiul tardiv sau boala cu aspecte histologice alarmante.

Abordarea chirurgicală a laringelui este variată, principiul unificator fiind acela că boala locală și locoregională poate fi eradicată cu conservarea sau restabilirea oricărei funcții este posibil. Leziunile precoce ale glotei, precum keratoza cu atipie, carcinomul in situ sau carcinomul minim invaziv, care implică coarda mobilă și nu se extinde către comisurile anterioară sau posterioară, pot fi tratate cu un succes rezonabil prin îndepărtarea mucoasei de pe coardă prin denudarea corzii vocale. Realizată transoral, fie prin laser diatermie, fie prin disecție tăioasă, această tehnică prezintă morbiditate minimă, lăsând o calitate bună a vocii. Leziunile T_1 cu volum mai mare, dar limitate la o coardă pot fi îndepărtate prin cordectomie, ocazional realizată transoral, dar, de obicei, prin deschiderea laringelui prin laringofisură. Deși aceasta interferează cu calitatea vocii, majoritatea pacienților sunt vindecați, iar rezolvarea chirurgicală prin laringectomie totală este un procedeu de rezervă de succes.

Tratamentul convențional pentru cancerele care traversează limitele anatomice ale supraglotei și glotei sau glotei și subglotei și pentru așa-numitele leziuni transglotice este laringectomia totală. Leziunile glotice care traversează comisura anterioară sau posterioară și nu sunt sensibile la radioterapie necesită în mod similar laringectomie totală. În funcție de prezența ganglionilor limfatici palpabili sau suspiciunea de boală metastatică indusă de localizarea bolii primare, poate fi indicată disecția radicală sau radicală modificată a regiunii cervicale. Scopul laringectomiei totale este îndepărtarea tumorii în totalitate, deși examinările patologice ale întregului organ au evidențiat prezența bolii microscopice la nivelul marginilor în până la 30% din cazuri, marginile cele mai frecvent implicate fiind anterolaterală (19%), posterolaterală (11%), postcricoidiană (7%) și superioară. Statusul de margine liberă este cel mai sigur factor de predicție al controlului local 48% din pacienții cu margini pozitive dezvoltând recurență locală. Atunci când laringectomia totală a fost utilizată ca tratament definitiv pentru boala în stadiu avansat, au fost raportate rate de supraviețuire la 3-5 ani de 65-69% pentru leziunile T_3N_0 și T_3N_1 și de 45-54% pentru leziunile T_4N_0.

Atunci când extirparea chirurgicală este o parte necesară a tratamentului, obiectivul de conservare a vocii este realizat în două moduri: prin chirurgie conservatorie, îndepărtând numai parte din laringe, sau prin reconstrucția unui mecanism producător de voce după laringectomia totală.

În chirurgia conservatorie leziunile limitate la o parte a laringelui sunt îndepărtate, obiectivul fiind conservarea a suficient laringe pentru a permite fonația, care este superioară fonației esofagiene sau mecanice. Laringectomia supraglotică standard sau hemilaringectomia orizontală este adecvată la pacienții la care leziunile sunt mai mici de 3 cm, corzile vocale sunt mobile, o margine de 5 mm este posibilă la nivelul comisurii anterioare, nu există cartilaj sau invazie a spațiului preepiglotic, apexul sinusului piriform și regiunile postcricoidiană și interaritenoidă sunt clare și mobilitatea limbii este normală. Abordarea laringelui se face prin cartilajul tiroid, îndepărtând epiglota, corzile false și mucoasa ventriculară în bloc cu osul hioid. Dacă extensia posterioară implică cartilajul

aritenoid de pe o parte, acesta poate fi inclus în piesa anatomopatologică. Deși aspirația postoperatorie pentru o perioadă de timp limitată este frecvent observată, se obține, de obicei, o calitate bună a vocii, iar traheostomia temporară poate fi aproape întotdeauna îndepărtată. Laringectomia totală, ca un procedeu de salvare pentru aspirația netratabilă, fistula sau boala recurentă, are succes în 32-50% din cazuri. În cazul carcinomului supraglotic, ratele de supraviețuire la 5 ani de 70-85% o fac superioară radioterapiei, deși nici un studiu prospectiv randomizat nu a testat această teză.

Hemilaringectomia verticală reprezintă procedeul conservativ standard realizat pentru carcinomul invaziv al unei corzi vocale sau al unei corzi vocale și al comisurii anterioare care nu invadează cartilajul tiroid. Este necesară rezecția totală a corzii, a mușchiului ei subiacent și a cartilajului adiacent. Accesul spre laringe este obținut posterior de coardă prin secționarea prin cartilajul tiroid, lăsând pericondrul extern suturat la mușchiul sternotiroid. Coarda cu sau fără cartilajul aritenoid ipsilateral este rezecată și, dacă este afectată comisura, baza de susținere oferită de cartilajul tiroid este și ea rezecată. Benzile musculare și pericondrul sau o grefă de cartilaj asigură un punct de sprijin pe care poate fi aplicată coarda normală. Au fost raportate rate de supraviețuire la 5 ani de 75-87% pentru boala în stadiul I-III tratată în acest mod, din nou superioare față de radioterapia singură. Ca și în cazul laringectomiei supraglotice, este de obicei posibilă îndepărtarea traheostomiei temporare și reluarea nutriției orale fără aspirație, cu conservarea vocii. Hemilaringectomia extinsă a fost descrisă pentru leziunile T_3, unde un segment mic de mușchi vocali cu cartilajul lor supraiacent, cu inervația senzitivă și motorie rămasă intactă, este utilizat împreună cu mucoasa hipofaringiană adiacentă pentru a crea un șunt fonator prin care aerul expirat din plămâni poate fi forțat să asigure fonația. Deși este necesară traheostomia permanentă, calitatea vocii a fost descrisă ca superioară fonației esofagiene și ea poate fi obținută într-un procent mare de cazuri.

Restabilirea vocii după laringectomia totală este o problemă dificilă. În pofida disponibilității pe scară largă a terapiei fonației, a învățării preoperatorii extinse și a reabilitării postoperatorii agresive, numai 24-45% din pacienții fără laringe dobândesc fonație esofagiană. Au fost citate incapacitatea de a expulza aerul din stomac, spasmul cricofaringian și alte motive fiziologice, dar depresia și izolarea socială și emoțională joacă de asemenea un rol important. Dispozitivele mecanice inserate în căile aeriene au fost în mod remarcabil fără succes, deși vibratoarele externe permit fonație inteligibilă cu ton scăzut. Au fost descrise diferite încercări de a crea un neolaringe sau o neoglotă: un diafragm mucos sau epitelial care se potrivește exact peste capătul transsecționat al cricoidului sau traheii și servește ca o cale prin care aerul inspirat prin traheostomă iese prin cavitatea bucală ca fonație. Cu aceste metode variate, o calitate bună a fonației poate fi obținută în 50-75% din cazuri, dar există un risc semnificativ de aspirație, care necesită demontarea reconstrucției. O puncție traheoesofagiană simplă, descrisă de Singer, menținută patentă cu un tub mic, permite aerului pulmonar să intre în esofag și astfel în faringe, pentru a fi modulat de limbă, buze și mucoasa bucală. Această metodă a permis restabilirea fonației fluente la 71-88% din pacienții cu risc mic de aspirație sau alte complicații severe. Procedeul poate fi realizat fie ca o etapă secundară după vindecarea plăgii, fie în momentul laringectomiei, fie închis prin apropiere primară, fie reconstruit cu un lambou al pectoralului mare, tracționarea superioară a stomacului, sau transfer de țesut liber. Transplantul de laringe nu a avut până în prezent succes, dar cercetarea continuă în ceea ce privește această metodă.

Chirurgia extinsă asupra laringelui este asociată cu complicații. Fistula faringocutanată apare în până la 38% din laringectomii și a fost asociată cu radioterapie anterioară, malnutriție și imunodeficiență mediată celular. Metronidazolul profilactic a fost sugerat ca o metodă de a preveni fistula, dar recunoașterea promptă și închiderea cu țesut bine vascularizat va preveni drenajul prelungit și ruptura vaselor carotide iradiate adiacente. De asemenea, apar probleme specifice metodei de reconstrucție, precum regurgitarea sucului acid și a alimentelor post faringogastroanastomoză după tracționarea superioară a stomacului sau hipersecreția de mucus după autografa jejunală. Problema stenozei după laringectomie, în special la pacientul care primește radioterapie adjuvantă, este similară cu cea după faringolaringectomie. Împreună cu alterările funcției cricofaringiene (mecanismul sfincterului esofagian superior), stenoza împiedică mult achiziția fonației esofagiene. Interpoziția de țesut moale bine vascularizat, precum lamboul liber al antebrațului radial sau brațului lateral, poate scădea probabilitatea fonației postlaringectomie și a problemelor de deglutiție (Fig. 15-44).

Tumorile maligne nonepidermoide ale laringelui sunt rare. Carcinomul adenoscuamos este o leziune agresivă prost diferențiată, care se comportă într-un mod similar cu carcinomul avansat cu celule scuamoase. Rabdomiosarcomul, condrosarcomul, schwanomul și alte malignități mezenchimale au fost raportate atât la copii, cât și la adulți. Carcinoidul sau carcinoamele neuroendocrine moderat diferențiate se comportă într-un mod similar cu malignitatea din alte localizări și pot fi tratate prin laringectomie parțială sau totală, în funcție de stadiu. Radioterapia și chimioterapia adjuvante nu par să contribuie la vindecarea pacientului. Carcinomul anaplastic cu celule mici (celule în boabe de ovăz) apare rareori la nivelul laringelui și, ca și corespondentul său pulmonar, este asociat cu fumatul și vârsta înaintată. De asemenea, prognosticul este similar cu boala pulmonară, cu o supraviețuire medie de 10 luni după diagnostic. Tratamentul multimodal cu chimioterapie ca bază reprezintă abordarea cea mai adecvată.

Una din cele mai dificile probleme asociate laringectomiei constă în recurența bolii la nivelul stomei. Apărând la aproximativ 5% din pacienți, ea poate fi rezultatul extensiei subglotice submucoase sau al metastazelor ganglionare limfatice pretraheale sau paratraheale nerezecate. Rezecția bolii este posibilă la unii pacienți prin disecție mediastinală, repoziționând stoma mai jos și mutând țesuturile moi ale mediastinului superior spre vasele nenumite. Reconstrucția esofagiană poate fi realizată prin tracționarea superioară a stomacului sau autografă liberă jejunală, iar interpoziționarea mușchiului pectoral mare vascularizat este de obicei necesară pentru a separa vasele mari de stomă. Prin această abordare chirurgicală agresivă, 17-28% din pacienți pot fi tratați cu succes.

Leziunile benigne ale laringelui pot prezenta o problemă de diagnostic, dar de obicei sunt observate la grupe diferite de vârstă și rareori afectează mobilitatea corzilor vocale. Tuberculoza laringelui, deși rară, poate mima malignitatea. Papilomatoza se poate prezenta la copii, posibil secundar contaminării fătului la naștere cu papilomavirusul uman, un virus ADN. Această problemă persistentă poate necesita traheostomie, deoarece exciziile repetate cu laser sau alte

metode pot determina stenoză laringiană sau subglotică. Papilomatoza laringelui cu debut la adult poate surveni în urma imunosupresiei de diferite tipuri, ca boală recurentă sau ca o infecție oportunistă. Imunoterapia cu bacili Calmette-Guerin (BCG) a fost sugerată ca un adjuvant al chirurgiei. Nodulii vocali sau nodulii și polipii cântăreților și chistele sebacee pot, de asemenea, să apară la nivelul corzilor mobile și pot fi tratate prin excizie simplă.

NEOPLASMELE ŢESUTULUI CONJUNCTIV

Sarcoamele ţesutului moale

Considerații generale. Sarcoamele țesutului moale au originea în țesuturile care se dezvoltă embriologic din mezoderm, precum mușchiul scheletic și neted, țesutul adipos și fibros și celulele endoteliale. Ele sunt per global tumori rare, mai puțin de 5000 de cazuri noi fiind diagnosticate în fiecare an în Statele Unite. Mai puțin de 10% din toate sarcoamele au origine la nivelul capului și al regiunii cervicale; ele reprezintă sub 1% din totalul malignităților capului și ale regiunii cervicale. Această incidență mică, însoțită de dificultate în dezvoltarea unui plan de tratament amănunțit, poate explica parțial ratele de supraviețuire mici la adulții cu sarcoame ale țesutului moale. Spre deosebire de carcinomul epidermoid, cel mai important determinant al comportamentului biologic al sarcoamelor este gradul histologic. Tumorile cu grad mic tind să reapară local, în timp ce leziunile cu grad mare metastazează deseori precoce la distanță, incluzând plămânii, ficatul și osul. Alți indicatori de prognostic includ tipul histologic, localizarea, dimensiunea și gradul invaziei locale a leziunilor primare, și prezența bolii locoregionale sau a metastazelor la distanță.

Tipic, sarcomul țesutului moale al capului și regiunii cervicale se prezintă ca o tumoră nedureroasă. Leziunile mai avansate sau mai invazive în profunzime pot produce durere, simptome obstructive sau deficite ale nervilor cranieni. În sarcoamele țesutului moale evaluarea extinderii locale a bolii este similară cu cea din carcinomul cu celule scuamoase și include laringoscopia indirectă, endoscopia și CT-ul sau RMN. În funcție de histologie și stadiul bolii va fi realizată o analiză a metastazelor. Sarcoamele pleomorfe ale capului și regiunii cervicale, ca și cele cu origine în alte regiuni, demonstrează frecvent modificări celulare concordante cu boala indolentă într-o parte a tumorii și caracteristici de boală foarte agresivă în altă parte. O biopsie incizională largă este deseori necesară pentru a confirma diagnosticul. La adulți, pentru majoritatea acestor leziuni, punctul principal al tratamentului rămâne rezecția locală extinsă cu margini clar negative (tumoră nu mai puțin de 1 mm de la marginea chirurgicală). Disecțiile ganglionilor regionali sunt de obicei realizate numai dacă boala ganglionară este clinic evidentă. La adulți, radioterapia și chimioterapia adjuvante pot aduce oarecare beneficiu, în timp ce la copii valoarea lor terapeutică a fost clar stabilită.

Fibrosarcomul. Acesta este cel mai frecvent tip de sarcom al țesutului moale la adulți. Există o distribuție bimodală pe vârste, cu un prim maxim la sugarii sub 2 ani și al doilea la adulții de 40-60 de ani. Deseori fibrosarcomul se prezintă ca o tumoră nedureroasă a feței sau regiunii cervicale. Histologic, multe fibrosarcoame prezintă grad mic. Rata de metastazare spre ganglionii regionali este de 5%, dar 50% metastazează în plămâni, ficat sau os. Prin rezecție locală agresivă ratele de supraviețuire la 5 ani au fost raportate la aproximativ 45%.

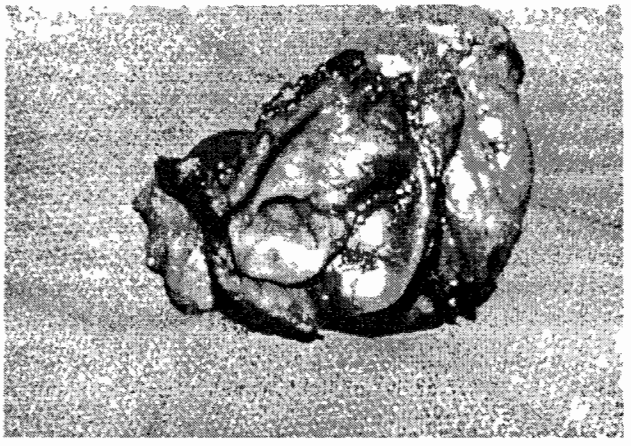
Histiocitomul fibros malign. Incidența raportată a acestor tumori la nivelul capului și al regiunii cervicale a crescut în ultimii ani datorită reclasificării altor sarcoame de grad mare ca histiocitoame fibroase maligne. Există două variante histologice, mixoid și inflamator, ultimul purtând un prognostic mai prost. În timp ce recurența locală rămâne cea mai obișnuită manifestare a eșecului tratamentului, incidența metastazelor ganglionare poate atinge 50%. De aceea, pe lângă rezecția locală agresivă, disecția profilactică a regiunii cervicale este recomandată în unele centre, în funcție de stadiul bolii. Rata de supraviețuire la 5 ani este de aproximativ 50%.

Angiosarcomul. Aceste malignități cutanate rare se prezintă cel mai adesea ca o tumoră nedureroasă ulcerată a scalpului sau feței la bărbații de vârstă medie. Ele sunt tumori foarte agresive, extensia perivasculară fiind cel mai adesea citată ca o cauză de eșec local și de metastaze la distanță. Radioterapia și chimioterapia au fost utilizate ca adjuvanți la rezecția locală, dar supraviețuirea fără boală la 5 ani este rară.

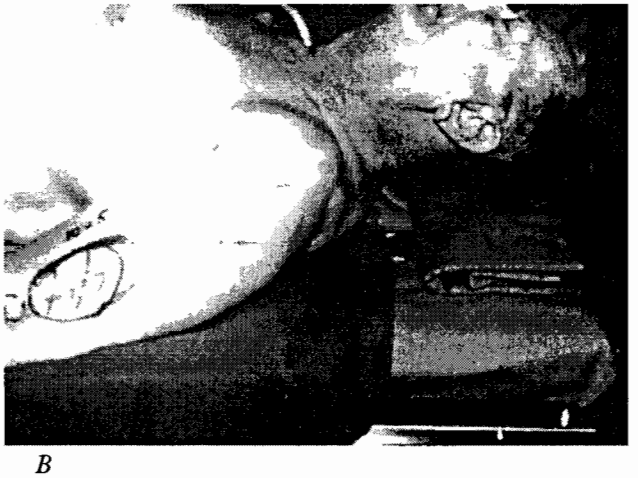
Rabdomiosarcomul. Acesta este cel mai frecvent tip de sarcom al țesutului moale la copii; după limfom este a doua malignitate ca frecvență la copii la nivelul capului și al regiunii cervicale. Au fost identificate două subtipuri histologice. Varianta embriologică apare la copiii mici (vârsta medie de 4 ani) și poartă un prognostic mai bun. 79% din rabdomiosarcoamele orbitei sunt de tip embrionar. Majoritatea acestor neoplasme sunt acum tratate cu succes printr-o combinație de radioterapie și chimioterapie (vincristină, doxorubicină și ciclofosfamidă), obținându-se rate de supraviețuire de 77-90%. Rabdomiosarcomul alveolar apare la copiii mai mari (vârsta medie de 10 ani) și în țesuturile moi cervicale. Deși rata de răspuns inițial la radio– și chimioterapie este comparabilă cu cea a rabdomiosarcomului embrionar, rata recurențelor locale și a metastazelor la distanță este semnificativ mai mare, scăzând ratele de supraviețuire la 5 ani la aproximativ 50%. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study a stabilit protocoale specifice de tratament multimodal pentru fiecare tip și stadiu al bolii. Până în prezent, progresele obținute în tratamentul rabdomiosarcomului la copii nu au fost încă realizate la adulți.

Tumorile neuronale

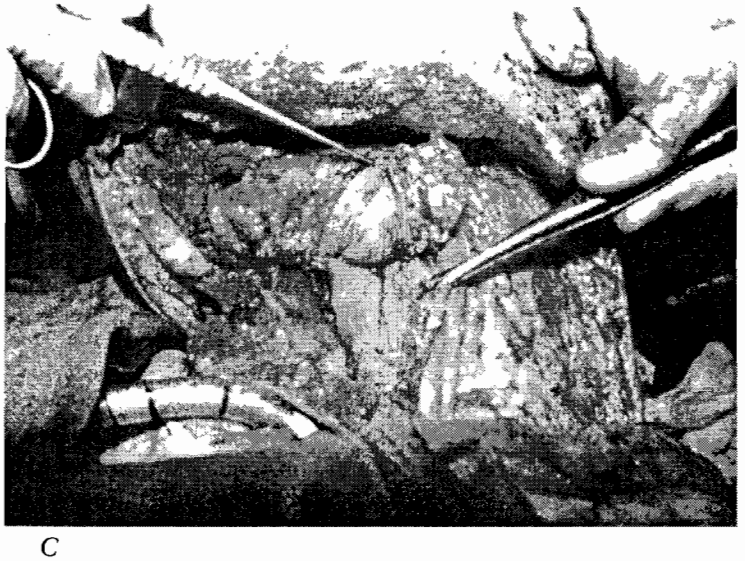
Estezioneuroblastomul (Neuroblastomul olfactiv). Această tumoră rară are originea în celulele de susținere a neuroepiteliului olfactiv de la nivelul vârfului cavității nazale. În stadiile ei inițiale, se poate prezenta ca o tumoră nazală superioară cu aspect cărnos, care determină epistaxis, obstrucție nazală unilaterală sau rinoree. În stadiile ei mai avansate tumora se poate extinde prin platoul cribriform în fosa cranială anterioară, invadând lobul frontal și conducând la anosmie, rinoree, cefalee sau chiar modificări ale personalității. Deși această tumoră poate apărea la orice grupă de vârstă, ea prezintă o incidență mai mare în decadele a 3-a și a 4-a de viață și are o ușoară predominanță la sexul masculin. Atunci când estezioneuroblastomul este suspectat pe baza istoricului sau a imaginilor CT care evidențiază eroziune osoasă, va fi realizată o biopsie din tumora nazală în sala de operație, datorită naturii ei bogat vascularizate. Metastazele apar în 20% din cazuri, cel mai frecvent în ganglionii limfatici cervicali (deseori bilateral), plămâni și os, dar majoritatea pacienților decedează datorită extensiei intracraniene agresive. De aceea, tratamentul



A

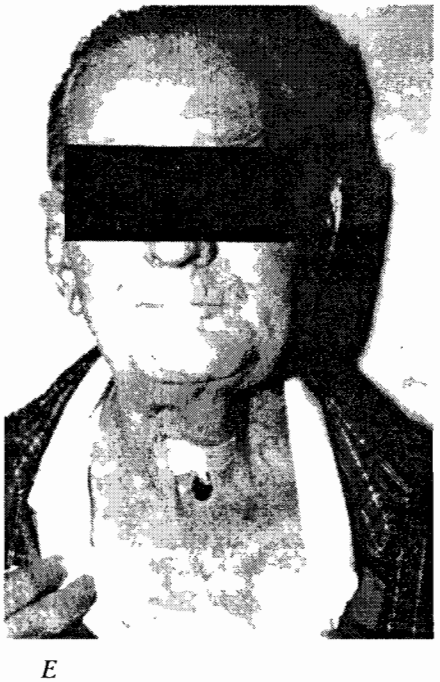


B



C

D



E

Fig. 15-44. *A.* Piesă anatomopatologică după laringofaringectomie și disecție a regiunii cervicale efectuate la un bărbat fumător, diabetic, de 68 de ani, evidențiind invazia peretelui medial al sinusului piriform de către carcinomul cu celule scuamoase, care determină paralizia corzii vocale stângi. *B.* Lamboul liber fasciocutanat al brațului lateral destinat să asigure tapetarea cu epiteliu a peretelui anterior al neofaringelui. *C.* După anastomoza vasculară, lamboul brațului lateral furnizează lumenul adecvat al neofaringelui. *D.* Ingestia de bariu nu evidențiază nici o dovadă de stenoză. La 13 luni după radioterapia adjuvantă postoperatorie este tolerată o dietă solidă normală. *E.* Puncția traheoesofagiană cu valvă Blom-Singer permite pacientului o vorbire rezonabilă.

chirurgical este orientat către controlul local complet. Leziunile inițiale pot fi rezecate printr-o rinotomie laterală și etmoidectomie totală. Tumorile mai extinse necesită un efort combinat neurochirurgical-craniofacial, cu expunere și rezecție completă a platoului cribriform și sinusurilor etmoidale printr-o abordare superioară și inferioară. Radioterapia adjuvantă poate îmbunătăți controlul local și supraviețuirea, iar tumorile inoperabile sunt deseori tratate numai prin radioterapie.

Paragangliomul. Paraganglioamele sau chemodectoamele sunt neoplasme care au originea în celulele crestei neurale și se aseamănă histologic cu corespondentul lor din glanda suprarenală, feocromocitomul. Ele sunt clasificate după localizarea lor: ale corpului carotidian, jugulare (cu origine în glomusul jugular), ale corpului vagal, orbitale și laringiene. Deși aceste celule paraganglionare extrasuprarenale conțin cantități mici de catecolamine, rar se întâmplă ca ele să producă un exces de catecolamine clinic semnificativ. Cele mai frecvente paraganglioame, tumorile corpului carotidian, se prezintă de obicei ca o tumoră asimptomatică a regiunii cervicale. Chemodectoamele cu alte localizări produc deseori simptome compresive ce determină pierderea auzului, tinitus sau paralizia nervului facial. Numai 6% din aceste tumori sunt maligne și numai 4% metastazează. Malignitatea este determinată mai curând de comportamentul clinic decât de histologie. Ele sunt bogat vascularizate și prezintă un aspect caracteristic pe angiografie, tumorile corpului carotidian separând vasele carotide interne și externe printr-un efect de masă. Atunci când sunt tehnic abordabile, tratamentul va include rezecția completă, care în cazul tumorilor corpului carotidian necesită disecție subadventicială. Pacienții cu risc mic, cu o tumoră asimptomatică, pot fi tratați mai conservativ.

Sarcomul osteogenic

10% din sarcoamele osteogenice apar la nivelul capului și al regiunii cervicale. Majoritatea au originea la nivelul mandibulei sau al maxilarului, în a 3-a sau a 4-a decadă de viață. Factorii de risc includ radioterapia anterioară, displazia fibroasă și retinoblastomul. Aceste malignități se prezintă cel mai frecvent ca o tumoră dură cu modificări radiografice de distrucție corticală și formare de os nou. Aceste tumori sunt foarte infiltrative nu numai în os, dar și secundar în mucoasă și mușchi și trebuie să fie rezecate cu o zonă largă de țesut moale adiacent. Metastazele ganglionare sunt neobișnuite; totuși, metastazele la distanță în plămâni apar la unii pacienți, dacă nu a fost obținut controlul local. A existat totuși oarecare entuziasm privind chimioterapia administrată după rezecția chirurgicală. Radioterapia este în general rezervată pentru cazurile curative. Ca și în cazul rabdomiosarcomului, utilizarea chimioterapiei neoadjuvante sau adjuvante a fost eficientă la copiii cu sarcom osteogenic, dar nu și la adulți.

TULBURĂRI LEGATE DE SIDA

Infecția HIV și consecința ei, SIDA, produc un număr mare de anomalii la nivelul capului și al regiunii cervicale, neoplazice și nonneoplazice.

Infecții simbiotice. Imunodepresia generalizată permite microorganismelor în mod normal simbiotice sau latente să determine boală severă și morbiditate. Candidoza orală este uneori una din cele mai precoce manifestări ale SIDA. Combinația între xerostomie, care poate fi legată de fibroza cronică a glandelor salivare sau leziunile limfoepiteliale benigne observate la pacienții HIV pozitivi și perturbarea florei normale a cavității bucale determină proliferarea miceliilor și a altor fungi până la niveluri patogenice. Infecțiile cu virus herpes simplex, care determină ulcerații dureroase ale buzelor, mucoasei bucale și orofaringelui, precum și varicela–zoster, cu distribuție dureroasă de-a lungul nervului cranian V, sunt de asemenea obișnuite la pacienții afectați de SIDA, din nou probabil ca un rezultat al imunodepresiei generalizate. Alte boli infecțioase mai rar observate sunt papilomavirusul uman, citomegalovirusul, boala zgârieturii de pisică, tuberculoza și infecția bacteriană oportunistă localizată la nivelul cavității bucale și al orofaringelui.

Leucoplakia. Leucoplakia păroasă orală este similară cu leucoplakia observată la fumătorii cronici, cu excepția faptului că ea prezintă un aspect mai nodular sau aspru și mai probabil se prezintă pe marginea laterală a limbii, frecvent ca o leziune bilaterală. Se observă hiperplazia celulară cu parakeratoză și există o corelație înaltă, atât serologic, cât și la microscopia electronică, cu virusul Epstein-Barr. Această leziune este uneori un semn precoce de pozitivitate HIV, din nou ca o expresie a imunocompetenței scăzute.

Bolile limfoproliferative. Bolile limfoproliferative sunt caracteristice pentru SIDA și apar frecvent la nivelul capului și al regiunii cervicale. A fost raportată obstrucția nazofaringelui secundară proliferărilor la nivelul inelului lui Waldayer. Limfadenopatia cervicală este în mod obișnuit o parte a complexului legat de SIDA (ARC), iar afectarea ganglionilor limfatici intraparotidieni și submandibulari, cu degenerare chistică și acumulare simptomatică de lichid în interiorul lor, determină mărirea ganglionilor și este un indicator precoce al bolii în plină evoluție. Limfoamele maligne, cel mai frecvent cu celule de tip B, au fost și ele raportate și sunt ca frecvență pe locul doi după sarcomul Kaposi, apărând la până la 10% din pacienții cu SIDA. Aceste limfoame sunt de obicei extraganglionare, cu o frecvență neobișnuită a bolii primare a sistemului nervos central. Limfoamele au fost raportate și la nivelul regiunii cervicale, al cavității bucale și al sinusurilor paranazale. Deși tendința de a disemina este mai mică decât în alte limfoame, evoluția bolii este rapidă și letală. Limfoamele apar mai frecvent la consumatorii de droguri intravenoase decât la pacienții care au dobândit SIDA din alte surse. Din nou, există o corelație înaltă a limfomului cu titrurile crescute de antigen pentru virusul Epstein-Barr și dovada prezenței lui la microscopia electronică. Apar și limfoame cu celule T, dar sunt mai rare. Pentru boala localizată într-o regiune, radioterapia poate fi un tratament eficient. Chimioterapia sistemică multimedicamentoasă este de asemenea eficientă, dar plasează pacientul deja imunodeprimat spre un risc mai mare de infecție diseminată.

Sarcomul Kaposi. Sarcomul Kaposi este cea mai obișnuită malignitate în SIDA, apărând la 15% din pacienți. Există probabil un mod sexual de transmitere, deoarece el este mai frecvent la pacienții homosexuali cu SIDA decât la cei care dobândesc boala prin utilizarea drogurilor intravenoase sau produși de sânge contaminați. Spre deosebire de forma clasică a sarcomului Kaposi, care apare la bărbații vârstnici, de obicei, pe extremitățile inferioare, această formă de boală apare în mucoasa bucală și peribucală în 55% din cazuri. Palatul este cea mai obișnuită localizare, deși limba, faringele și laringele au fost și ele descrise ca localizări. De obicei, el este multifocal într-o regiune; poate avea originea în ganglionii limfatici cervicali sau glandele salivare sau poate metastaza în acestea. Inițial tumora se prezintă ca o pată plată albastru-roșiatică și

poate părea a fi un hematom submucos secundar traumatismului. Mai târziu în cursul creșterii devine nodular. Examenul biopsic dezvăluie celule endoteliale și proliferare fibroblastică cu angiogeneză crescută, celule fusiforme proeminente, câteva mitoze și extravazarea eritrocitelor. Etiologia sarcomului Kaposi este neclară, deși există unele dovezi care îl leagă de infecția cu citomegalovirus sau inducția virală a factorilor angiogenici locali.

La fel ca în cazul tuturor malignităților pacienților cu SIDA, utilizarea tratamentului sistemic multimedicamentos convențional este întrucâtva periculoasă datorită infecției cronice. Tratamentul monomedicamentos cu vinblastină sau etoposide, sistemic sau prin injecție intralezională, determină regresia parțială a tumorii și atenuarea semnificativă la până la 30% din pacienți. Interferonul-α, sistemic sau injectat intralezional, a fost de asemenea moderat eficient. Radioterapia locală cu o sursă de energie, precum electronii, care prezintă penetrare redusă, în doze totale de 800-1500 cGy, furnizată în 10 fracțiuni, este și ea eficientă reducând leziunile și permițând o atenuare semnificativă. În pofida tratamentului supraviețuirea medie a pacienților este de 2 ani, cu o rată de supraviețuire la 5 ani de numai 10%.

Carcinomul. La pacienții cu SIDA carcinomul cu celule scuamoase al tractului aerodigestiv superior a fost raportat la nivelul cavității bucale, al limbii, al laringelui și al altor localizări. Deși riscul real este incert, carcinomul cu celule scuamoase a apărut la pacienții de vârstă mai mică și în absența factorilor de risc obișnuiți, fumatul și ingestia de alcool. Acest model este sugestiv pentru un defect al imunocompetenței similar cu cel observat la pacienții supuși transplantului de organe. La pacienții cu SIDA vârsta medie de prezentare a carcinomului cu celule scuamoase este de 32 de ani, spre deosebire de 60 de ani la pacientul neinfectat, iar evoluția clinică pare să fie oarecum mai agresivă.

GLANDELE SALIVARE

Fiziologie. Funcția glandelor salivare constă în producția și excreția amestecului de mucus, apă și electroliți cunoscut ca salivă, la nivelul intrării în tractul aerodigestiv superior. Glandele salivare principale sunt glandele simetric pereche parotide, submandibulare și sublinguale, care eliberează saliva în cavitatea bucală prin canalele Stensen, Wharton și respectiv prin numeroasele orificii mici din podeaua cavității bucale. Grupate în principal în palatul moale și dur, dar găsite și în sinusuri și alte localizări ale tractului aerodigestiv superior, se află glandele salivare minore, care produc mucus pentru lubrifiere. Saliva este alcătuită din numeroase substanțe în concentrații variate. Compoziția ei reflectă într-un anumit grad osmolaritatea și concentrația în electroliți a lichidului extracelular, dar funcțiile ei specifice necesită și alte componente.

Volumul normal al secreției de salivă la adultul de sex masculin variază de la 1000 la 1500 ml pe zi, în principal ca lichid seros din glandele parotide și submandibulare (95%), dar și compus din mucus (5%) din glandele salivare sublinguale și minore. Reabsorbția activă a apei, schimbul ionilor de sodiu și potasiu și producția de bicarbonat se cuplează cu difuziunea pasivă a ureei și acidului uric pentru a determina conținutul anorganic al salivei. Sunt secretate și imunoglobuline A, G și M, albumină, lizozim și alte enzime. Pe lângă proprietățile ei lubrifiante, care permit alimentelor să fie deplasate prin cavitatea bucală, saliva are proprietăți antibacteriene și antivirale, care protejează țesuturile moi ale cavității bucale, precum și dinții.

Controlul nervos al secreției salivei depinde de arcurile reflexe, care conduc stimulii aferenți de la organele de simț specializate prin nervii cranieni I, V, VII și IX la trunchiul cerebral și hipotalamus și semnalele eferente, simpatice și parasimpatice, de-a lungul ramurilor arterei carotide externe, nervului pietros superficial și coarda timpanului.

Anatomie. *Glanda parotidă.* Glanda parotidă are forma unei piramide turtite, cu vârful în spațiul parafaringian, înapoia mandibulei, adiacent mușchilor pterigoizi, iar baza ei se extinde în regiunea preauriculară, dinspre partea inferioară a unghiului mandibulei din regiunea cervicală, uneori chiar la nivelul mușchiului sternocleidomastoidian, spre partea imediat inferioară a arcului zigomatic. Extinderea medială a glandei se întinde de obicei peste mușchiul maseter și ramura verticală a mandibulei. Glanda parotidă este înconjurată de continuarea fasciei cervicale, al cărei strat superficial este în continuarea platismei. Parenchimul glandei parotide este împărțit arbitrar de nervul facial în lobul profund și lobul superficial, nervul ieșind din craniu prin orificiul stilomastoidian și trecând prin substanța glandei. Aproximativ 70% din glandă se află superficial față de planul nervului, iar 30% se află profund față de acesta.

Limfa porțiunii mediane a feței, a frunții și a porțiunii anterioare a scalpului drenează în ganglionii limfatici, care se află superficial de fascia parotidei, și în glanda însăși înainte de a trimite canale eferente spre regiunea jugulodigastrică. Inervația senzitivă a glandei derivă din ramurile nervului trigemen și din nervul auricular mare, purtând axonii plexului cervical. Canalul Stenton, ductul parotidian, rezultă din confluența canalelor intralobulare mai mari și trece adiacent de ramura bucală a nervului facial, pe o linie între tragus-ul urechii și linia mediană a buzei superioare. El intră în cavitatea bucală adiacent de al 2-lea molar maxilar.

Nervul facial, care asigură inervația motorie a mușchilor expresiei faciale și altor câtorva mușchi, iese din baza craniului prin orificiul stilomastoidian, trecând dinspre profunzime spre superficial și dinspre caudal spre cranial înainte de a se ramifica la nivelul pes anserinus în ramură superioară și inferioară. Deși există oarecare variabilitate a modurilor de ramificare, în special a ramurii bucale, ramura superioară include de obicei ramurile temporală, zigomatică și bucală, iar ramura inferioară include ramurile mandibulară și cervicală.

Glanda submandibulară. Glanda salivară submandibulară este înconjurată de o condensare a fasciei cervicale ce se află sub mușchiul platisma, care se conectează la fascia parotidei și este cunoscută ca pars interglandularis, separând regiunile parotidiană și jugulodigastrică de triunghiul submandibular. Limitele anatomice ale triunghiului submandibular sunt: medial corpul anterior al mușchiului digastric, lateral corpul posterior și superior mandibula. Glanda se află pe mușchiul hioglos și se întinde superficial și profund de mușchiul milohioid aflat medial. Ganglionul submandibular al nervului lingual conduce fibrele nervoase eferente prin coarda timpanului. Canalul Wharton transportă secrețiile glandei salivare submandibulare în cavitatea bucală.

Glandele sublinguale. Glandele salivare sublinguale se află imediat sub mucoasa podelei cavității bucale, intim legate de artera lingual și eliberează secrețiile lor mucoase în cavitatea bucală prin numeroase orificii de-a lungul șanțului alveololingual.

Bolile inflamatorii și infecțioase. Inflamația se prezintă de obicei ca o mărire difuză sau fermitate a glandei, unilateral sau bilateral, asociată cu sensibilitate și eritem. Infecția bacteriană este de obicei rezultatul obstrucției canalului și al infecției retrograde cu bacterii din cavitatea bucală. Parotidita bacteriană acută poate fi observată la pacientul vârstnic, care în postoperator devine deshidratat și este de obicei determinată de Staphylococcus aureus. Deși rehidratarea și tratamentul antibiotic pot avea succes, drenajul abceselor localizate și chiar parotidectomia totală pot fi necesare pentru rezoluție. Datorită naturii septate a parotidei, drenajul simplu al glandei este frecvent fără succes. Sialoadenita acută a glandei submandibulare poate, de asemenea, necesita rezecția glandei.

Virusul urlian, coxsackie virusul și echovirusul pot, de asemenea, determina parotidita acută, de obicei paraglandular, dar apărând ca o mărire unilaterală a glandei. Tuberculoza, actinomicoza și boala zgârieturii de pisică se pot și ele prezenta cu mărirea glandelor salivare sau a ganglionilor lor limfatici adiacenți. Afecțiunile sistemice precum sarcoidoza, sindromul Sjögren și ciroza cu insuficiență hepatică determină, de asemenea, mărirea glandei salivare. Sindromul Mikulicz, mărire a glandei cu modificări histologice care reflectă pierderea epiteliului acinar și înlocuirea cu celule inflamatorii cronice, este un element de însoțire nespecific al bolilor severe, precum leucemia, limfomul și tuberculoza.

Tumorile. ***Patologie.*** Problema clinică cel mai frecvent prezentată chirurgului este aceea a unei mase tumorale distincte la nivelul glandei salivare, în special glanda parotidă. Dintre tumorile glandelor salivare 70-80% se prezintă la nivelul glandei parotide. Dintre tumorile glandelor parotide 70-80% sunt benigne, iar dintre tumorile benigne 80% sunt adenoame pleiomorfe. Deși ganglionii limfatici, lipoamele, chistele sau alte entități benigne se pot prezenta ca mase tumorale solitare, adenomul pleiomorf benign este de departe cea mai obișnuită tumoră. Apărând cel mai frecvent în decada a 5-a, cu o ușoară predominanță la sexul feminin, tumora mixtă benignă sau adenomul pleiomorf constă în proliferarea celulelor epiteliale și mioepiteliale ale canalelor, precum și într-o creștere a componentei stromale, care histologic poate părea similară cartilajului. Fiind o adevărată tumoră benignă epitelială, ea poate crește până la o dimensiune mare fără a determina simptome legate de nervul facial (Fig. 15-45). Adenoamele pleiomorfe se prezintă de obicei ca o masă tumorală solitară nedureroasă în lobul superficial al glandei. Mărirea de volum a lobului profund se poate prezenta ca o masă faringiană intraorală, pe măsură ce proliferarea se extinde în faringe prin spațiul parafaringian. Degenerarea malignă a adenoamelor pleiomorfe apare în 2-10% din adenoamele urmărite pe perioade lungi de timp, carcinomul ex–adenom pleiomorfic apărând cel mai frecvent ca adenocarcinom.

A doua tumoră benignă ca frecvență a glandelor salivare este chistadenomul papilar limfomatos sau tumora Warthin. Cu o predominanță marcată la sexul masculin el apare de obicei la nivelul cozii glandei parotide și se prezintă ca un infiltrat limfocitar și proliferare epitelială chistică. Există o incidență de 10% a bilateralității și multicentricității. Fiind un subgrup

A

B

Fig. 15-45. *A* și *B.* Adenom pleiomorf cu evoluție de 19 ani. În pofida dimensiunii lui mari, el nu afectează funcția nervului facial și pacienta îl maschează sub coafură. (După: *Coleman JJ: Salivary gland disorders, în Jurkiewicz MJ, et al (eds): Plastic Surgery: Principles and Practice, St Louis, CV Mosby, 1990, cu permisiune.*)

al grupului adenoamelor monomorfe, tumorile Warthin alcătuiesc 4-8% din totalul tumorilor parotide. Alte adenoame monomorfe benigne includ adenomul oxifilic, oncocitomul, adenomul cu celule bazale, adenomul sebaceu, sialoadenomul papilifer și adenomul canalicular, toate fiind rare. Adenomul pleiomorf este cea mai frecventă tumoră benignă a glandelor parotide, submandibulare și salivare minore.

Tumorile maligne ale glandelor salivare se prezintă ocazional (4%) ca o mărire difuză a unei glande, aproape întotdeauna ca o masă tumorală distinctă. Durerea este asociată cu malignitatea în 12-24% din cazuri. Alte simptome includ furnicături (o parestezie descrisă ca senzația unor furnici ce merg pe tegument), disfuncția nervului facial (8-26%) sau pareza completă a nervului (7-9%). Toate aceste simptome și semne determină un prognostic mai prost decât boala asimptomatică (Fig. 15-46). Paralizia nervului facial nu este aproape niciodată observată în boala benignă, astfel încât prezența paraliziei nervului, chiar fără o masă tumorală distinctă, trebuie considerată ca un semn posibil de malignitate.

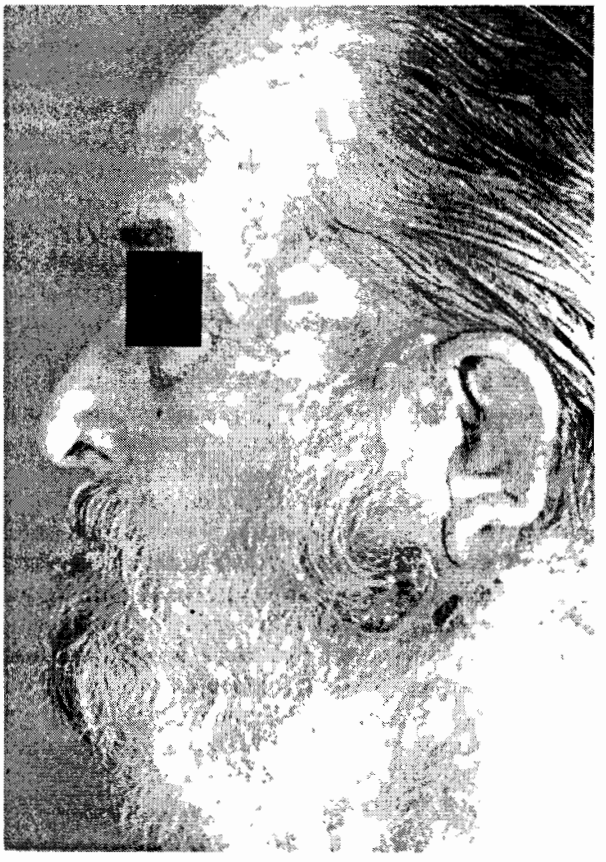
Fixarea la mușchiul maseter sau mușchii pterigoizi apare în aproximativ 17% din cazuri, iar ulcerația tegumentului în 9%. Riscul de metastaze clinice sau subclinice în ganglionii limfatici cervicali al cancerelor glandelor salivare depinde de histologie și de gradul tumorii primare. Adenocarcinomul mucoepidermoid cu grad mare și carcinomul cu celule scuamoase prezintă un risc mare de boală metastatică (Fig. 15-47), în timp ce tumorile cu celule acinare chistice adenoide și celule scuamoase și mucoepidermoide cu grade mai mici prezintă un risc mic de metastazare. Aproximativ 20% din tumorile glandei parotide sunt maligne. Riscul malignității este invers proporțional cu dimensiunea glandei, glandele submandibulare prezentând 40% tumori maligne, iar glandele salivare minore 60%.

Diagnostic. Tumora distinctă a glandelor salivare trebuie să fie considerată o posibilă malignitate. Anamneza și examenul fizic pot furniza oarecare indicații că leziunea este malignă. Rezoluția completă după 10 zile de antibiotice și aspectele clinice concordante cu inflamația pot constitui o probă terapeutică adecvată. Totuși, diagnosticul histologic definitiv este în final necesar. Aspirația cu ac fin poate fi utilă pentru planificarea operației, dar orice incertitudine va fi tratată prin excizie chirurgicală adecvată. Imaginea CT a parotidei este utilă în determinarea extensiei tumorii în lobul profund. RMN poate fi realizat în planuri axiale și coronale, furnizând informații anatomice chiar mai bune. Atunci când RMN este realizat și analizat cu atenție, poate furniza informații despre nervul facial și relația lui anatomică cu

A B C D

Fig. 15-46. *A.* Carcinom cu celule scuamoase al glandei parotide prezentându-se ca o masă tumorală difuză la nivelul obrazului. *B.* Imagine CT evidențiind o masă necrotică mare fixată la mușchiul maseter. *C.* Invazia nervului facial a sugerat natura malignă a masei tumorale. Ectropionul și pliul nazolabial aplatizat sunt acoperite de o bandă neagră. *D.* Tratamentul a constat în parotidectomie totală cu rezecția nervului facial și disecția radicală a regiunii cervicale prin incizie McFee, urmate de radioterapie adjuvantă. (După: *Coleman JJ: Salivary gland disorders, în Jurkiewicz MJ, et al (eds). Plastic Surgery: Principles and Practice, St Louis, CV Mosby, 1990, cu permisiune.*)

A

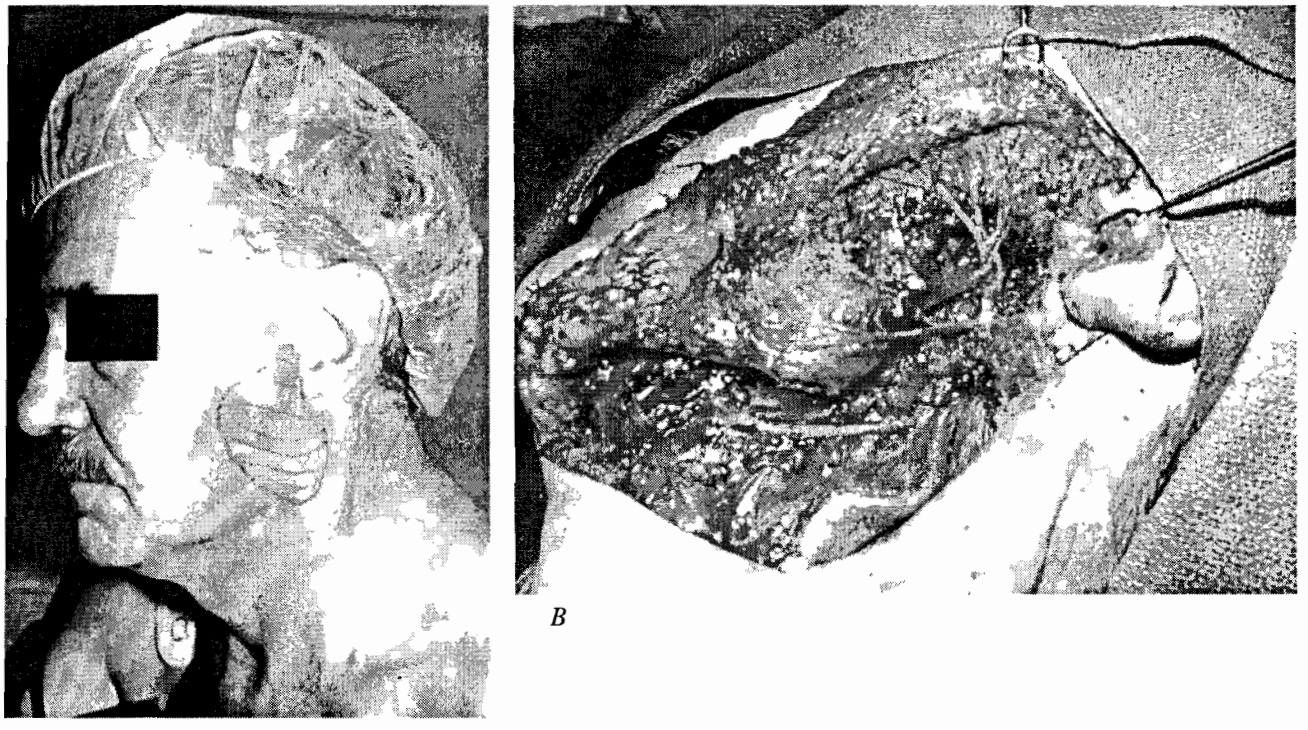


B

C

Fig. 15-47. *A* și *B.* Carcinom extins cu celule scuamoase al glandei parotide la un bărbat de 60 de ani. Disecția ulterioară a regiunii cervicale a dezvăluit numeroase metastaze cervicale. *C.* Fotomicrografia evidențiază carcinomul invaziv cu celule scuamoase și parenchimul parotidei.

tumora. Studiile cu amplificare cu substanță de contrast pot permite diferențierea între ganglionii limfatici metastatici și glandă, în special în regiunea submandibulară, deosebind metastazele de la nivelul capului și al regiunii cervicale de un ganglion limfatic intraglandular sau epiglandular datorat malignității intrinseci a glandei salivare. Sialografia sau injectarea substanței de contrast în canalele Stensen sau Wharton este utilă în demonstrarea modificărilor stenotice cronice ale unei leziuni limfoepiteliale benigne sau ale parotiditei cronice și în evidențierea obstrucției complete prin calculi. 80% din calculii canalului parotidian sunt radiotransparenți. 80% din calculii glandei submandibulare sunt radioopaci.



A *B*

Fig. 15-48. *A.* Carcinomul mucoepidermoid prost diferențiat al glandei parotide fără dovada paraliziei nervului facial, dar cu metastaze cervicale multiple. *B.* Tratamentul a inclus parotidectomia totală cu conservarea nervului facial și disecția radicală a regiunii cervicale. Trunchiul principal și ramurile nervului facial și vecinătatea lor cu regiunea jugulodigastrică (bifurcația carotidiană) sunt evidente în această figură.

Tratament. Abordarea chirurgicală a unei tumori a glandei salivare se bazează pe presupunerea că ea este malignă. Factorul principal de confuzie constă în prezența nervului facial în glanda parotidă. Deoarece nervul facial trece prin glandă, abordarea oncologică chirurgicală obișnuită a malignității capului și regiunii cervicale – rezecția în bloc – va necesita excizia nervului în toate cazurile. Totuși, această abordare nu este adecvată în majoritatea situațiilor. Dacă nu există nici o dovadă a afectării nervului, tumora va fi excizată prin lobectomie superficială, îndepărtarea parenchimului aflat deasupra nervului cu o margine de țesut normal, conservând nervul.

Dacă tumora este malignă, parotidectomia totală cu conservarea nervului este indicată, deși reprezintă un procedeu paleativ (Fig. 15-48). Afectarea unei ramuri a nervului necesită îndepărtarea acelei ramuri. La pacienții tineri, grefa nervoasă va fi utilizată pentru a înlocui segmentul de nerv rezecat în speranța evitării sechelelor pe termen lung ale paraliziei nervului facial. În eventualitatea invaziei nervului de către tumoră, orice extensie proximală a malignității către baza craniului va fi evaluată, iar în unele cazuri rezecția nervului până la o margine liberă de țesut tumoral la nivelul orificiului stilomastoidian sau al canalului facial poate îmbunătăți supraviețuirea. Dacă nervul facial nu este afectat de malignitate, dar conservarea nervului va determina ruperea macroscopică a tumorii, nervul va fi îndepărtat și înlocuit cu o grefă nervoasă.

Atunci când examenul clinic, cu sau fără citologie prin aspirație cu ac fin, nu definește în mod clar problema, o probă biopsic va fi obținută prin lobectomie superficială, cu identificarea și conservarea trunchiului principal al nervului facial și ramurilor lui. Tumorile benigne ale lobului superficial vor fi îndepărtate cu o margine clară prin lobectomie superficială. Dacă este afectat lobul profund, parotidectomia totală poate fi necesară chiar pentru boala benignă, deși parotidectomia parțială este uneori posibilă.

La pacienții cu boală malignă a parotidei, tratamentul regiunii cervicale depinde de tipul histologic și de gradul tumorii și de riscul de boală metastatică sau prezența bolii metastatice însăși. Regiunile cervicale cu ganglioni pozitivi sunt tratate prin disecția adecvată a regiunii cervicale – disecția radicală a regiunii cervicale, dacă există afectarea mușchiului sternocleidomastoidian sau a venei jugulare, sau disecția modificată sau selectivă a regiunii cervicale în funcție de localizarea metastazelor. Deși disecțiile elective sau profilactice ale regiunii cervicale nu sunt necesare la fel de frecvent ca în cazul malignității mucoasei, ele sunt indicate în carcinomul mucoepidermoid cu grad mare, carcinomul cu celule scuamoase și adenocarcinomul cu grad mare.

Chimioterapia neoadjuvantă (preoperatorie) sau adjuvantă nu a fost eficientă în tratamentul malignității glandelor salivare – glandele parotide, submandibulare sau minore. Totuși, radioterapia postoperatorie adjuvantă este eficientă. Porțile de iradiere vor include întreaga regiune a operației, foramen ovale, baza craniului, incluzând procesul mastoid și orificiul stilomastoidian, și regiunea cervicală ipsilaterală în funcție de riscul metastazelor.

Riscul bolii recurente și tipul de recurență depind și de histologie și grad. Carcinomul mucoepidermoid, carcinomul cu celule scuamoase și adenocarcinomul cu grad mare prezintă o frecvență mare a metastazelor cervicale și la distanță, precum și recurență locală. Carcinomul chistic adenoid este caracterizat de o evoluție indolentă, dar o extindere locală implacabilă și invazie perineurală, cu boală care se extinde în final spre baza craniului și creier. Carcinomul chistic adenoid și cel mucoepidermoid pot demonstra metastaze

A *B*

Fig. 15-49. *A.* Carcinomul chistic adenoid extins al unei glande salivare minore care se prezintă ca o formațiune submucoasă. Rezecția a inclus osul palatului. O proteză palatală a fost utilizată după operație pentru a permite fonația și alimentația. *B.* Fotomicrografie a carcinomului chistic adenoid evidențiind tipul regulat cu aspect de tubuli, caracteristic cilindromului. (După: *Coleman JJ: Salivary gland disorders, in Jurkiewicz MJ, et al (eds): Plastic Surgery: Principles and Practice, St Louis, CV Mosby, 1990, cu permisiune*).

pulmonare extinse, care rămân asimptomatice pentru perioade relativ lungi, iar decesul pacientului poate fi determinat de boala locoregională mai curând decât de boala diseminată. Chimioterapia adjuvantă și tratamentul bolii diseminate au fost fără succes, deși atât doxorubicina, cât și cisplatinul au demonstrat rate definite de răspuns fără prelungirea supraviețuirii. Recurența locală poate fi tratată cu succes prin rezecție radicală cu sau fără radioterapie adjuvantă.

Tratamentul anomaliilor glandei submandibulare urmează aceeași regulă de bază ca și pentru glanda parotidă. Dacă diagnosticul definitiv nu poate fi pus înainte de operație, excizia totală a glandei cu conservarea nervilor mandibular marginal, hipoglos și lingual neafectați este indicată; este adecvat tratamentul pentru tumori benigne și boli inflamatorii sau autoimune. Rezecția radicală a nervilor, platismei, tegumentului și mușchiului subiacent este rezervată pentru invazia locală extinsă. Carcinomul chistic adenoid este cea mai obișnuită histologie malignă a glandei submandibulare, iar adenomul pleiomorf este cea mai frecventă tumoră benignă. Radioterapia postoperatorie adjuvantă pare a fi utilă pentru tumora malignă.

Afecțiunile glandelor salivare minore reflectă spectrul observat în cazul glandelor salivare principale. Mucocelul reprezintă o dilatare chistică a glandelor intraorale observată de obicei la nivelul buzei sau al podelei cavității bucale. Sindromul Sjögren al keratoconjunctivitei sicative este diagnosticat prin biopsia buzei și confirmare histologică a modificărilor inflamatorii cronice observate în glandele salivare minore. Sialometaplazia necrotizantă, o afecțiune ulcerativă, dar autolimitată, care afectează joncțiunea dintre palatul dur și cel moale, mimează clinic malignitatea, dar în final se vindecă; examenul biopsic nu evidențiază nici un semn de modificare malignă.

Tumorile glandelor salivare minore, fie benigne, fie maligne, pot apărea în orice regiune delimitată de mucoasă a tractului aerodigestiv superior, dar sunt mai frecvente la nivelul palatului dur și al celui moale. Ele se pot prezenta ca o formațiune submucoasă sau ulcerativă. Adenomul pleiomorf este cea mai obișnuită tumoră benignă, iar carcinomul mucoepidermoid și cel chistic adenoid (Fig. 15-49) apar cu aproximativ aceeași frecvență ca malignitățile. Tratamentul constă în rezecția locală largă incluzând osul subiacent, dacă palatul dur este afectat, cu radioterapie adjuvantă pentru malignitate. Deoarece metastazele subclinice ale regiunii cervicale sunt rare, limfadenectomia cervicală este rezervată pacienților cu metastaze ganglionare limfatice dovedite histologic. Defectele palatului pot fi de obicei reabilitate cu proteze dentare, deși un transfer de țesut local sau de la distanță poate fi necesar pentru boala extinsă.

Bibliografie

Ali S, Tiwari RM, et al: False-positive and false-negative neck nodes. *Head Neck Surg* 8:78, 1985.

Al-Sarraf M: Head and neck cancer: Chemotherapy concepts. *Semin Oncol* 15:70, 1988.

Archer CR, Yeager VL: Computed tomography of laringeal cancer with histopathological correlation. *Laryngoscope* 92:1173, 1982.

Ariyan S: Functional radical neck dissection. *Plast Reconstr Surg* 65:768, 1980.

Ator GA, Abemayor E, et al: Evaluation of mandibular tumor invasion with magnetic resonance imaging. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116:454, 1990.

Austin LT, Dahlin DC, et al: Giant cell reparative granuloma and related conditions affecting the jawbones. *Oral Surg* 12:1285, 1959.

Bakamjian VY: A two-stage method for pharyngoesophageal reconstruction with a primary pectoral skin flap. *Plast Reconstr Surg* 36:173, 1965.

Baker SR: Nasopharyngeal carcinoma: Clinical course and results of therapy. *Head Neck Surg* 3:8, 1980.

Baker SR, Makuch RW, et al: Preoperative cisplatin and bleomycin therapy in head and neck squamous carcinoma: Prognostic factors for tumor response. *Arch Otolaryngol* 107:683, 1981.

Balzi M, Ninu BM, et al: Labeling index in squamous cell carcinoma of the larynx. *Head Neck Surg* 13:344, 1991.

Barkley HT, Fletcher GT, et al: Management of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the tonsillar fossa, base of tongue, supraglottic larynx, and hypopharynx. *Am J Surg* 124:462, 1972.

Barton RT, Ucmakli A: Treatment of squamous cell carcinoma of the floor of the mouth. *Surg Gynecol Obstet* 145:21, 1977.

Bataini JP, Jaulerry C, et al: Significance and therapeutic implications of tumor regression following radiotherapy in patients treated for squamous cell carcinoma of the oropharynx and pharyngolarynx. *Head Neck Surg* 12:41, 1990.

Batsakis JG: Primary squamous cell carcinomas of major salivary glands. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 92:97, 1983.

Beahrs OH: Surgical anatomy and technique of radical neck dissection. *Surg Clin North Am* 57:663, 1988.

Becker GD, Welch WD: Quantitative bacteriology of intraoperative wound tissue in contaminated surgery. *Head Neck Surg* 12:293, 1990.

Berman JM, Coleman BM: Nasal aspect of cystic fibrosis in children. *J Laryngol* 91:133, 1977.

Biller HF, Lucente FE: Conservation surgery of the head and neck. *Semin Oncol* 4:365, 1977.

Blazar BA, Fried MP, et al: Circulating immune complexes and chemotherapy response in patients with head and neck cancer. *Head Neck Surg* 11:431, 1989.

Blitzer PH: Epidemiology of head and neck cancer. *Semin Oncol* 15:2, 1988.

Bloom ND, Spiro RH: Carcinoma of the cheek mucosa: A retrospective analysis. *Am J Surg* 140:556, 1980.

Bocca E, Pignataro O, et al: Supraglottic laryngectomy: 30 years' experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 92:14, 1983.

Boyle JO, Koch W, et al: The incidence of p53 mutations increases with progression of head and neck cancer. *Cancer Res* 53:4477, 1993.

Brady LW, David LW: Treatment of head and neck cancer by radiation therapy, *Semin Oncol* 15:29, 1988.

Briant TDR, Fitzpatrick PJ, et al: Nasopharyngeal angiofibroma: A 20-year study. *Laryngoscope* 88:1247, 1978.

Brown PF, Coleman JJ: The role of radiotherapy and musculocutaneous flaps in oropharyngocutaneous fistulas. *Am J Surg* 156:256, 1988.

Bunkis J, Mulliken JB, et al: The evolution of techniques for reconstruction of full-thickness cheek defects. *Plast Reconstr Surg* 70:319, 1982.

Byers RM: Modified neck dissection: A study of 967 cases from 1970 to 1980. *Am J Surg* 150:414, 1985.

Byers RM, Krueger WWO, et al: Use of surgery and postoperative radiation in the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the pyriform sinus. *Am J Surg* 138:597, 1979.

Byers RM, Wolf PF, et al: Rationale for elective modified neck dissection. *Head Neck Surg* 10:160, 1988.

Canalis RF, Maxwell DS, et al: Laryngocele: An updated review. *J Otol Laryngol* 6:191, 1977.

Candela FC, Shah J, et al: Patterns of cervical node metastases from squamous carcinomas of the larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116:432, 1990.

Chatani M, Teshima T, et al: Radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma: Retrospective review of 105 patients based on a survey of Kansai Cancer Therapist Group. *Cancer* 57:2267, 1986.

Christensen WN, Smith RR: Schneiderian papillomas: A clinicopathologic study of 67 cases. *Hum Pathol* 17:393, 1986.

Chung CK, et al: Radiotherapy in the management of primary malignancies of the hard palate. *Laryngoscope* 90:576, 1980.

Clark L, Unni KK, et al: Osteosarcoma of the jaw. *Cancer* 51:2311, 1983.

Clayman GL, Savage HE, et al: Serologic determinants of survival in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Surg* 160:434, 1990.

Close LG, Brown PM, et al: Microvascular invasion and survival in cancer of the oral cavity and oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 115:1304, 1989.

Coleman JJ: Complications in head and neck surgery. *Surg Clin North Am* 66:149, 1986.

Coleman JJ: Microvascular approach to function and appearance of large orbital maxillary defects. *Am J Surg* 158:337, 1989.

Coleman JJ: Reconstruction of the pharynx after resection for cancer: A comparison of methods. *Ann Surg* 209:554, 1989.

Coleman JJ: Salivary gland disorders, in Jurkiewicz MJ, Krizek J, et al (eds): *Plastic Surgery: Principles and Practice*. St Louis, CV Mosby, 1990, pp 379-418.

Coleman JJ, Searles JM, et al: Ten years' experience with the free jejunal autograft. *Am J Surg* 154:394, 1987.

Coleman JJ, Sultan MR: The bipedicled osteocutaneous scapula flap: A new subscapular system free flap. *Plast Reconstr Surg* 87:682, 1991.

Coleman JJ III, Wooden WA: Mandibular reconstruction with composite microvascular tissue transfer. *Am J Surg* 160:390, 1990.

Conley J, Myers E, et al: Analysis of 115 patients with tumors of the submandibular gland. *Ann Otol* 81:323, 1972.

Cortesina G, De Stefani A, et al: Interleukin-2 injected around tumor-draining lymph nodes in head and neck cancer. *Head Neck Surg* 13:125, 1991.

Crissman JD, Liu WY, et al: Prognostic value of histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer* 54:2995, 1984.

Cusumano RJ, Persky MS: Squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx in young adults. *Head Neck Surg* 10:229, 1988.

Dado DV, Angelats J: Upper and lower lip reconstruction using the step technique. *Ann Plast Surg* 15:208, 1985.

deLangen ZJ, Vermey A: Posterolateral neck dissection. *Head Neck Surg* 10:252, 1988.

DeSanto LW: Current concepts in otolaryngology: The options in early laryngeal carcinoma. N Engl J Med 306:910, 1982.

DeSanto LW, Devine KD, et al: Cysts of the larynx: Classification. *Laryngoscope* 80:145, 1970.

DeSanto LW, Lillie JC, et al: Cancers of the larynx: Supraglottic cancer. *Surg Clin North Am* 57:505, 1977.

Dickson RI: Nasopharyngeal carcinoma: An evaluation of 209 patients. *Laryngoscope* 91:333, 1981.

Effron MZ, Johnson JT, et al: Advanced carcinoma of the tongue: Management by total glossectomy without laryngectomy. *Arch Otolaryngol* 107:694, 1981.

Eiband JD, Elias EG, et al: Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the larynx. *Am J Surg* 158:314, 1989.

Emani B, Bignardi M, et al: Reirradiation of recurrent head and neck cancers. *Laryngoscope* 97:85, 1987.

Epstein JB, Silverman S: Head and neck malignancies associated with HIV infection. *Oral Surg* 73:193, 1992.

Farhood AI, Hajdu SI, et al: Soft tissue sarcomas of the head and neck in adults. *Am J Surg* 160:365, 1990.

Feinmesser R, Miyazaki I, et al: Diagnosis of nasopharyngeal carcinoma by DNA amplification of tissue obtained by fine-needle aspiration. *N Engl J Med* 326:17, 1992.

Ficarra G, Gaglioti D, et al: Oral hairy leukoplakia: Clinical aspects, histologic morphology, and differential diagnosis. *Head Neck Surg* 13:514, 1991.

Franklin CD, Pindborg JJ: The calcifying epithelial odontogenic tumor: A review and analysis of 113 cases. *Oral Surg* 42:753, 1976.

Friedman M, Shelton VK, et al: Metastatic neck disease: Evaluation by CT. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 110:443, 1984.

Fu KK, Ray JW, et al: External and interstitial radiation therapy of carcinoma of the oral tongue. *Am J Roentgenol* 126:107, 1976.

Garrett PG, Beale FA, et al: Cancer of the tonsil: Results of radical radiation therapy with surgery in reserve. *Am J Surg* 146:432, 1983.

Gillis TM, Inczc J, et al: Natural history and management of keratosis, atypia, carcinoma in situ, and microinvasive cancer of the larynx. *Am J Surg* 146:510, 1983.

Givens CD, Johns ME, et al: Carcinoma of the tonsil: Analysis of 162 cases. *Arch Otolaryngol* 107:730, 1981.

Grandi C, Alloisio M, et al: Prognostic significance of lymphatic spread in head and neck carcinomas: Therapeutic implications. *Head Neck Surg* 8:67, 1985.

Greager JA, Patel HK, et al: Soft tissue sarcomas of the adult head and neck. *Cancer* 56:820, 1985.

Happner GH, Miller BE: Therapeutic implications of tumor heterogeneity. *Semin Oncol* 16:91, 1989.

Harper CS, Mendenhall WM, et al: Cancer in neck nodes with unknown primary site: Role of mucosal radiotherapy. *Head Neck Surg* 12:463, 1990.

Heller KS, Shah JP: Carcinoma of the lip. *Am J Surg* 138:600, 1979.

Heo DS, Whiteside TL, et al: Long-term interleukin-2 dependent growth and cytotoxicity activity of tumor infiltrating lymphocytes (TIL) from human squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res* 47:6353, 1987.

Hillsmer PJ, Schuller DE, et al: Improving diagnostic accuracy of cervical metastases with computed tomography and magnetic resonance imaging. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116:1297, 1990.

Hintz B, Charyulu K, et al: Randomized study of control of the primary tumor and survival using preoperative radiation, radiation alone, or surgery alone in head and neck carcinomas. *J Surg Oncol* 12:75, 1979.

Hirata RM, Jaques DA, et al: Carcinoma of the oral cavity: An analysis of 478 cases. *Ann Surg* 182:98, 1975.

Hong WK, Lippman SM, et al: Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 323:795, 1990.

Hsairi M, Luce D, et al: Risk factors for simultaneous carcinoma of the head and neck. *Head Neck Surg* 11:426, 1989.

Ildstad ST, Bigelow ME, et al: Intra-oral cancer at the Massachusetts General Hospital: Squamous cell carcinoma of the floor of the mouth. *Ann Surg* 197:34, 1983.

Ildstad ST, Bigelow ME, et al: Squamous cell carcinoma of the alveolar ridge and palate: A 15-year survey. *Ann Surg* 199:445, 1984.

Irons GB, Weiland LH, et al: Paragangliomas of the neck: Clinical and pathologic analysis of 116 cases. *Surg Clin North Am* 57:575, 1977.

Isaacs JH, Schnitman JR: Outcome of treatment of 160 patients with squamous cell carcinomas of the neck staged N3a. *Head Neck Surg* 12:483, 1990.

Jacobs C: Adjuvant and neoadjuvant treatment of head and neck cancers. *Semin Oncol* 18:504, 1991.

Johansen LV, Overgaard J, et al: Pharyngo-cutaneous fistulae after laryngectomy. *Cancer* 61:673, 1988.

Kaufman S, Lore JM: TNM classification and disease description in head and neck cancer. *Am J Surg* 136:469, 1978.

Ketcham AS, Van Buren JM: Tumors of the paranasal sinuses: A therapeutic challenge. *Am J Surg* 150:406, 1985.

Kish JA, Weaver A, et al: Cisplatin and 5-fluorouracil infusion in patients with recurrent disseminated epidermoid cancer. *Cancer* 53:1819, 1984.

Kristensen S, Voore P, et al: Nasal schneiderian papillomas: A study of 83 cases. *Clin Otolaryngol* 10:125, 1985.

Lack EE, Upton MP: Histopathologic review of salivary gland tumors in childhood. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 114:898, 1988.

Lam KH, Lau WF, et al: Tumor clearance of resection margins in total laryngectomy: A clinicopathologic study. *Cancer* 61:2260, 1988.

Larson DL, Kroll S, et al: Long-term effects of radiotherapy in childhood and adolescence. *Am J Surg* 160:348, 1990.

Lefebvre JL, Coche-Dequeant B, et al: Cervical lymph nodes from an unknown primary tumor in 190 patients. *Am J Surg* 160:443, 1990.

Levine LS, Johns ME: Lesions of the oral mucous membranes. *Otolaryngol Clin North Am* 19:87, 1986.

Loree TR, Strong EW: Significance of positive margins in oral cavity squamous carcinoma. *Am J Surg* 160:410, 1990.

Maran AGD, Mackenzie IJ, et al: Carcinoma in situ of the larynx. *Head Neck Surg* 7:28, 1984.

Mark RJ, Sercarz JA, et al: Osteogenic sarcoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 117:761, 1991.

Matloub HS, Larson DL, et al: Lateral arm free flap in oral cavity reconstruction: A functional evaluation. *Head Neck Surg* 11:205, 1989.

Mazer TM, Robbins T, et al: Resection of pulmonary metastases from squamous carcinoma of the head and neck. *Am J Surg* 156:238, 1988.

McCraw JP, Dibbel DG, et al: Clinical definition of independent myocutaneous vascular territories. *Plast Reconstr Surg* 60:341, 1977.

McGregor AD, MacDonald DG: Patterns of spread of squamous cell carcinoma within the mandible. *Head Neck Surg* 11:457, 1989.

McQuarrie DG: Cancer of the tongue: Selecting appropriate therapy, in Ravitch MM (ed): *Current Problems in Surgery.* Chicago, Year Book Medical Publishers, 1986, pp562-653.

Medina JE, Myers RM: Supraomohyoid neck dissection: Rationale, indications, and surgical technique. *Head Neck Surg* 11:111, 1989.

Neel HB, Taylor WF: New staging system for nasopharyngeal carcinoma: Long-term outcome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 115:1293, 1989.

Newburg J, Hengerer AS: Benign diseases of the nose and paranasal sinuses, in *Textbook of Otolaryngology and Head and Neck Surgery.* New York, Elsevier, 1989, pp 290-303.

O'Brien CJ, Carter RL, et al: Invasion of the mandible by squamous carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Head Neck Surg* 8:247, 1986.

Ogura JH, Marks JE, et al: Results of conservation surgery for cancers of the supraglottis and pyriform sinus. *Laryngoscope* 90:591, 1980.

Ossof RH, Reinisch L: Computer-assisted surgical techniques: A vision for the future of otolaryngology-head and neck surgery. *J Otolaryngol* 23:354, 1994.

Overly WL, Jakubek DJ: Multiple squamous cell carcinomas and human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med* 106:334, 1987.

Papac RJ: Distant metastases from head and neck cancer. *Cancer* 53:342, 1984.

Parsons JT, Million RR, et al: Carcinoma of the base of the tongue: Results of radial irradiation with surgery reserved for irradiation failure. *Laryngoscope* 92:689, 1982.

Pera E, Moreno A, et al: Prognostic factors in laryngeal carcinoma: A multifactorial study of 416 cases. *Cancer* 58:928, 1986.

Perez CA, Simpson JR, et al: Carcinoma of the tonsillar fossa: A nonrandomized comparison of irradiation alone or combined with surgery: Long-term results. *Head Neck Surg* 13:282, 1991.

Racz T, Sacks PG, et al: Natural killer cell lysis of head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 115:1322, 1989.

Raney RB, Handlee SD: Management of neoplasms of the head and neck in children: II. Malignant tumors. *Head Neck Surg* 3:500, 1981.

Renan MJ: How many mutations are required for tumorigenesis? Implications from human cancer data. *Mol Carcinog* 7:139, 1993.

Rentschler RE, Wilbur DW, et al: Adjuvant methotrexate escalated to toxicity for resectable stage III and IV squamous head and neck carcinomas: A prospective, randomized study. *J Clin Oncol* 5:278, 1987.

Ring AH, Sako K, et al: Nasopharyngeal carcinoma: Results of treatment over a 27-year period, 1950 through 1977. *Am J Surg* 146:429, 1983.

Robb PJ, Girling A: Granular cell myoblastoma of the supraglottis. *J Laryngol Otol* 103:328, 1989.

Robbins KT, Davidson W, et al: Conservation surgery for T2 and T3 carcinomas of the supraglottic larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 114:421, 1988.

Robbins KT, Medina JE, et al: Standardizing neck dissection terminology: Official report of the Academy's committee for head and neck surgery and oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 117:601, 1991.

Sanger JR, Matloub HS, et al: Sequential connection of flaps: A logical approach to customized mandibular reconstruction. *Am J Surg* 160:402, 1990.

Santini H, Byers RM, Wolf PF: Melanoma metastatic to cervical and parotid nodes from an unknown primary site. *Am J Surg* 150:510, 1985.

Sassler A, Esclamado RM, et al: Surgery after organ preservation: Analysis of wound complications. *Head Neck Surg* 121:162, 1995.

Schaefer SD, Johns DF: Attaining functional esophageal speech. *Arch Otolaryngol* 108:647, 1982.

Schantz SP, Savage HE, et al: Natural killer cells and metastases from pharyngeal carcinoma. *Am J Surg* 158:361, 1989.

Schramm VL, Ettron MZ: Nasal polyps in children. *Laryngoscope* 90:1488, 1980.

Schuller DE, Reiches NA, et al: Analysis of disability resulting from treatment including radical neck dissection or modified neck dissection. *Head Neck Surg* 6:551, 1983.

Shah JP: Patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 160:405, 1990.

Shah JP, Loree TR, et al: Conservation surgery for radiation-failure carcinoma of the glottic larynx. *Head Neck Surg* 12:326, 1990.

Shindo ML, Stanley RB, et al: Carcinosarcoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Head Neck Surg* 12:516, 1990.

Sigurgeirsson B, Lindelof B: Lichen planus and malignancy. *Arch Dermatol* 127:1684, 1991.

Silverman S, Gorsky M, et al: Oral leukoplakia and malignant transformation: A follow-up study of 257 patients. *Cancer* 53:563, 1984.

Singer MI: Tracheoesophageal speech: Vocal rehabilitation after total laryngectomy. *Laryngoscope* 93:1454, 1983.

Smith DB, Arnold JE, et al: Hereditary carcinoma syndromes associated with benign head and neck tumors. *Head Neck Surg* 11:247, 1989.

Spanos WJ Jr, Shukovsky LJ, et al: Time, dose, and tumor volume relationships in irradiation of squamous cell carcinomas of the base of the tongue. *Cancer* 37:2591, 1976.

Spaulding CA, Krochak RJ, et al: Radiotherapeutic management of cancer of the supraglottis. *Cancer* 57:1292, 1986.

Spiro RH, Kelly J, et al: Squamous carcinoma of the posterior pharyngeal wall. *Am J Surg* 160:420, 1990.

Spiro JD, Soo KC, et al: Squamous carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Am J Surg* 158:328, 1989.

Spiro JD, Spiro RH: Carcinoma of the tonsillar fossa: An update. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 115:1186, 1989.

Spitz MR, Fueger JJ, et al: Salivary gland cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116:1163, 1990.

Stern SJ, Thomsen S, et al: Photodynamic therapy with chloroaluminum-sulfonated phthalocyanine. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116:1259, 1990.

Sultan MR, Coleman JJ III: Oncologic and functional considerations of total glossectomy. *Am J Surg* 158:297, 1989.

Telander RL, Deane SA: Thyroglossal and branchial cleft cysts and sinuses. *Surg Clin North Am* 57:779, 1977.

Thawley SE, May M, et al: Granular cell myoblastoma. *Laryngoscope* 84:1545, 1974.

Toroledo ME, Luna MA, et al: Carcinomas ex pleomorphic adenoma and malignant mixed tumors: Histomorphologic indexes. *Arch Otolaryngol* 110:172, 1984.

van den Brekel MWM, Castelijns JA, et al: Magnetic resonance imaging vs palpation of cervical lymph node metastasis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 117:666, 1991.

Vikram B, Strong EW, et al: Failure in the neck following multimodality treatment for advanced head and neck cancer. *Head Neck Surg* 6:724, 1984.

Wald RM, Calcaterra TC: Lower alveolar carcinoma. *Arch Otolaryngol* 109:578, 1983.

Wang RC, Geopfert H, et al: Unknown primary squamous cell carcinoma metastatic to the neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116:1388, 1990.

Weber RS, Gidley P, et al: Treatment selection for carcinoma of the base of the tongue. *Am J Surg* 160:415, 1990.

Weichselbaum RR, Dunphy EJ, et al: Epidermal growth factor receptor gene amplification and expression in head and neck cancer cell lines. *Head Neck Surg* 11:437, 1989.

Wenig B, Kurtzman DM, et al: Photodynamic therapy in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116:1267, 1990.

Wenig BM, Hyams VJ, et al: Moderately differentiated neuroendocrine carcinoma of the larynx: A clinicopathologic study of 54 cases. *Cancer* 62:2658, 1988.

Woods JE, Chong GC, et al: Experience with 1,360 primary parotid tumors. *Am J Surg* 130:460, 1975.

Yamamoto E, Miyakawa A, et al: Mode of invasion and lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck Surg* 6:938, 1984.

Zarbo RJ, Crissman JD: The surgical pathology of head and neck cancer. *Semin Oncol* 15:10, 1988.

Zelefsky MJ, Harrison LB, et al: Postoperative radiotherapy for oral cavity cancers: Impact of anatomic subsite on treatment outcome. *Head Neck Surg* 12:470, 1990.

Zunt SL, Tomich CE: Oral hairy leukoplakia. *J Dermatol Surg* 16(9):812, 1990.

CAPITOLUL 16

Peretele toracic, pleura, plămânul şi mediastinul

Valerie W. Rusch şi Robert J. Ginsberg

Introducere şi istoric
Anatomia toracelui şi a pleurei
Incizii toracice
Evaluarea pacientului
Observaţii postoperatorii
Traumatisme toracice
- Stări care necesită corectarea urgentă
- Stări care necesită toracotomia de urgentă
- Traumatisme periculoase, dar mai puţin urgente

Peretele toracic
- Malformaţii congenitale
  - Torace excavat
  - Torace în carenă
  - Fisuri sternale
  - Anomalii mixte ale coastelor şi cartilajelor costale
- Tumorile peretelui toracic
  - Tumori benigne
  - Tumori maligne
- Reconstrucţia peretelui toracic

Afecţiuni ale pleurei şi spaţiului pleural
- Revărsatul pleural
  - Pleurezia malignă
  - Empiemul
  - Plăci şi calcificări pleurale
  - Chilotoraxul
- Tumori
  - Mezoteliomul
  - Tumori pleurale metastatice
- Pneumotoraxul spontan

Plămânul
- Dezvoltare şi anatomie
- Teste diagnostice
- Rezecţii pulmonare
- Anomalii de dezvoltare
  - Variante anatomice
  - Agenezia şi hipoplazia
  - Malformaţia adenomatoasă chistică
  - Sechestrarea pulmonară
  - Chisturi congenitale
  - Malformaţii arteriovenoase
  - Emfizemul lobar
- Emfizemul
- Infecţii pulmonare
  - Abcesul pulmonar
  - Infecţii oportuniste
  - Bronşiectazia
  - Tuberculoza
  - Infecţiile granulomatoase cronice
  - Infecţii fungice

Tumori pulmonare
- Carcinomul pulmonar primar
- Nodulul pulmonar solitar
- Alte tumori pulmonare

Traheea
- Leziuni congenitale
- Traumatisme
- Neoplasme

Mediastinul
- Tumori şi chisturi
  - Tumori neurogene
  - Timomul
  - Limfomul
  - Tumori teratodermoide
  - Tumori cu celule germinale
  - Tumori mezenchimale
  - Tumori endocrine
  - Chisturi mediastinale
- Mediastinite
  - Mediastinita acută
  - Mediastinita cronică
- Obstrucţia venei cave superioare

INTRODUCERE ŞI ISTORIC

Chirurgia toracică se concentrează în special asupra organelor care susţin secvenţa delicată a fenomenelor care asigură schimburile gazoase dintre sânge şi ţesuturi. Sistemul cardiorespirator funcţionează astfel încât să asigure ca apariţia acestor fenomene să fie constantă, limita de eroare fiind extrem de mică. Analiza şi conduita afecţiunilor chirurgicale care implică toracele şi conţinutul său, corelaţia cu malformaţii congenitale, tumori, traumatism sau infecţie, toate sunt concentrate asupra menţinerii transportului mecanic al oxigenului spre organele vitale şi a schimburilor gazoase necesare. Pentru a ajunge la alveole încălzit şi umidificat corespunzător şi pentru a traversa membranele alveolare, aerul cu o concentraţie adecvată de oxigen trebuie să treacă prin căile respiratorii superioare, trahee şi bronhii. Aceste membrane trebuie să permită difuzia eficientă a oxigenului şi dioxidului de carbon. Sângele având o capacitate de transport a oxigenului suficientă trebuie să circule prin capilarele alveolare în volume adecvate şi la o viteză potrivită pentru a capta oxigen şi a elibera dioxid de carbon; de asemenea, sângele trebuie să aibă un pH şi o temperatură corespunzătoare şi un profil biochimic adecvat pentru un schimb optim. Sistemul vascular trebuie să aibă integritatea, gradientele de presiune, volumul şi o dinamică a fluxului corespunzătoare pentru a traversa pompele şi vasele, de la capilarele alveolare spre capilarele organelor vitale şi înapoi. La nivelul interfeţei organelor teminale, trebuie să fie prezente condiţiile necesare pentru a eliberara oxigenul din sânge spre ţesuturi şi pentru a recapta dioxidul de carbon. În cazul insuficienţei oricărei părţi a sistemului, în câteva minute pot apărea modificări ireparabile ale organelor vitale.

La început chirurgia toracică se limita la tratamentul traumatismelor şi era strâns legată de evoluţia armamentului. În scrierile antice, incluzând Iliada (cc 950 Î. Hr.), este înregistrat tratamentul plăgilor toracice căpătate în luptă. Galenius descria un pacient care s-a refăcut după excizia parţială a sternului şi pericardului pentru un abces recurent datorat unui traumatism. Scriind despre plăgile toracice în secolul al XIII-lea, Theodoric nota că „suturile trebuie plasate... astfel încât căldura naturală să nu poată scăpa în nici un fel şi nici aerul din afară să nu poată intra."

Introducerea armelor de foc în secolul al paisprezecelea a complicat tratamentul plăgilor toracice. Îngrijirea corectă a unui pneumotorax deschis (plagă toracică aspirativă) a rămas neclară timp de secole. În conformitate cu multe din diversele intuiţii revoluţionare, chirurgul lui Napoleon, Baron Larrey, confirma observaţiile sporadice ale altor chirurgi cu privire la valoarea salvatoare de viaţă a închiderii unei plăgi toracice deschise. Descrierea efectelor cardiopulmonare ale unei plăgi toracice deschise poate fi cu greu edificată astfel:

Un soldat a fost adus la spitalul Fortress din Ibrahin Bey, imediat după producerea unei plăgi penetrante a toracelui, între a cincea şi a şasea coastă. Ea avea aproximativ 8 cm lungime. O cantitate mare de sânge spumos, roşu-aprins se exterioriza din ea la fiecare inspiraţie, cu un zgomot şuierător. Extremităţile lui erau reci, pulsul slab perceptibil, tegumentele palide şi respiraţia scurtă şi dificilă; pe scurt, era ameninţat în fiecare moment de o sufocare fatală. După ce am examinat plaga, am îndepărtat marginile detaşate şi am apropiat imediat cele două buze ale plăgii, menţinându-le prin aplicarea unui plasture adeziv şi a unui bandaj potrivit în jurul corpului. În adoptarea acestui plan, am intenţionat doar să ascund vederii pacientului şi camarazilor săi un spectacol trist de hemoragie, care curând s-ar fi putut dovedi fatal; şi astfel, eu consideram că efuzia sângelui în cavitatea toracică nu va creşte pericolul. Dar plaga era aproape închisă când el respira mai liber şi se simţea mai bine. Temperatura organismului s-a restabilit repede, iar pulsul a crescut. În câteva ore el a devenit foarte calm şi spre marea mea surpriză s-a refăcut mai bine. S-a vindecat în foarte puţine zile şi fără dificultate.

Dezvoltarea chirurgiei toracice elective a urmat îndeaproape evoluţia managementului căilor aeriene, în particular tehnicile de intubaţie traheală şi ventilaţie mecanică. În timpul primei treimi a secolului douăzeci, pentru a controla pneumotoraxul deschis, chirurgii au inventat tehnici de imagistică asociate cu operaţiile toracice. Acestea includeau dispozitive manipulabile de ventilare şi traheostomie care au fost dezvoltate şi modificate de Fell (1883), O'Dwyer (1896) şi Matas (1900), precum şi variate tehnici de pansat, pneumotorax preoperator pentru „ajustare" şi suturarea plămânului la pleura parietală. Progresele în tehnicile de intubaţie laringotraheală, în aspectul şi materialele sondelor endotraheale şi în anestezie au înlocuit treptat aceste improvizaţii.

În 1904, Sauerbruch a inventat o cameră cu presiune negativă în care puteau fi adăpostiţi echipa operatorie şi pacientul. În aceste condiţii, plămânul nu se colabează când toracele este deschis. Deşi experimentele pe animale au arătat unele succese, operaţiile pe pacienţi nu au fost satisfăcătoare. Intubaţia orotraheală cu sonde metalice pentru tratamentul crupului şi pentru prevenirea aspiraţiei în timpul intervenţiilor chirurgicale orale a oferit o experienţă timpurie care a condus la anestezia endotraheală cu presiune pozitivă pentru chirurgia toracică.

În primul război mondial s-a observat dezvoltarea tehnicilor pentru tratamentul empiemelor. Aproape două treimi din toate decesele din acest război erau legate de pneumonie şi empiemul ulterior. Comisia de Empiem a Armatei Statelor Unite, condusă de Evarts Graham, a creat principiile de tratament al empiemului într-o eră cu mult înaintea antibioticelor. Rata de mortalitate a acestei complicaţii a scăzut remarcabil după ce comisia a stabilit standardul de toracostomie cu tub în loc de drenajul deschis, pentru empiemul acut.

În timpul aceleiaşi perioade, chirurgii toracici au început să creeze tehnici pentru conduita „epidemiei albe" – tuberculoza. Acestea cuprindeau noţiunile de colaps cavitar şi toracoplastie. Rezecţia pulmonară pentru tuberculoză, deşi tentată pe la sfârşitul anilor 1800, nu a avut succes până ce nu s-au dezvoltat tehnicile de rezecţie pulmonară în secolul XX. Aceasta a fost până în 1932, când a fost efectuată prima pneumectomie cu succes pentru cancer de către Evarts Graham în St. Louis. După aceea, chirurgii au elaborat rapid tehnici sofisticate de disecţie a hilului şi ligaturare individuală a vaselor, permiţând astfel rezecţia în siguranţă a plămânilor, lobilor şi segmentelor.

În timpul celui de-al doilea război mondial, Corpul Medical al Armatei s-a confruntat cu multe leziuni toracice severe şi a creat standarde pentru tratamentul chirurgical al hemotoraxului şi empiemului acut şi cronic care rămân acceptate şi astăzi.

Apariția antibioticelor a redus mult riscul de infecții pulmonare și necesitatea unor intervenții chirurgicale. După cel de-al doilea război mondial, incidența fumatului a crescut semnificativ, determinând chirurgii toracici să se concentreze asupra tratamentului chirurgical al cancerului pulmonar. Deoarece cancerul pulmonar a devenit epidemic și au apărut progrese în radioterapie și chimioterapie, modalitățile de terapie combinată pentru tumorile avansate local au devenit esențiale în tratamentul cancerului pulmonar.

O dată cu îmbunătățirea cunoștințelor despre fiziologia pulmonară și cu apariția unităților de terapie intensivă în ultima jumătate a secolului, chirurgia toracică a devenit mai sigură, cu reducerea rapidă a complicațiilor și mortalității postoperatorii.

Introducerea echipamentului cu fibre optice flexibile a permis ca bronhoscopia flexibilă să înlocuiască, în majoritatea cazurilor, utilizarea echipamentului rigid și a eliminat în cea mai mare parte necesitatea anesteziei generale în diagnosticul afecțiunilor pulmonare. Aceste instrumente de calibru mic permit examinarea nu doar a majorității căilor aeriene, dar și a celor segmentare și subsegmentare în scop diagnostic și terapeutic.

În ultima decadă s-a observat o altă revoluție în chirurgia toracică. Îmbunătățirea echipamentelor optice și video a condus la dezvoltarea tehnicilor video-asistate minim invazive (chirurgie toracică video-asistată sau CTVA). În prezent, chirurgii sunt capabili să efectueze proceduri intratoracice diagnostice și terapeutice fără efectul debilitant al toracotomiei. În multe circumstanțe, aceasta a redus durerea postoperatorie și a scurtat durata de spitalizare.

Îmbunătățirea tehnicilor chirurgicale a permis, de asemenea, ca boli ce anterior nu erau tratate chirurgical să fie tratate curativ prin rezecție chirurgicală. Efortul lui Grillo și Pearson în dezvoltarea tehnicilor de mobilizare a traheei, permit acum rezecția traheală de rutină pentru afecțiuni benigne sau maligne.

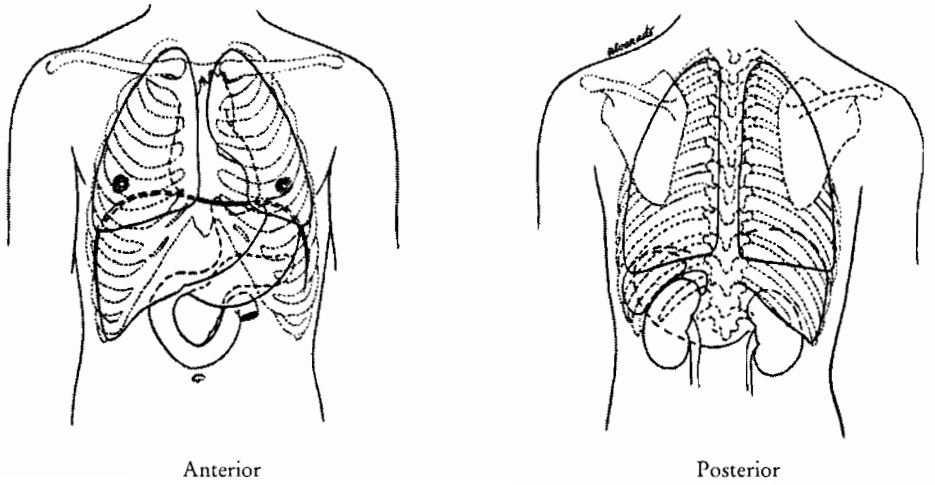
Intervențiile pentru afecțiuni neinfecțioase benigne ale plămânilor erau limitate în trecut la rezecția bulelor compresive. Dezvoltarea cu succes a transplantului pulmonar de către grupul Toronto în timpul anilor 1980 oferă, în prezent, pacienților cu boală pulmonară în stadiu terminal o nouă speranță de viață. Stimulați de lucrările inaugurate de Brantigan și Cooper, chirurgii și-au concentrat atenția asupra intervenției de reducere a volumului pulmonar la pacienții cu emfizem difuz sever ca o punte sau o alternativă la transplantul pulmonar.

De-a lungul evoluției sale, s-a prevăzut sfârșitul chirurgici toracice, întâi prin succesul tratamentului empiemului, apoi prin introducerea antibioticelor pentru a trata infecția pulmonară și în final prin reducerea incidenței fumatului în țările dezvoltate. Însă, specialitatea a evoluat rapid odată ce îmbunătățirea terapiilor medicale a evidențiat necesitatea intervenției chirurgicale în anumite afecțiuni, iar bolile sau tehnologiile noi au făcut operațiile toracice necesare și corespunzătoare. Spectrul de afecțiuni tratate prin chirurgie toracică este astăzi mai larg și mai complex decât cu una sau două decade în urmă.

ANATOMIA TORACELUI ȘI A PLEUREI

Afecțiunile toracice pot fi localizate frecvent prin examinarea fizică a anatomiei subiacente, deoarece părțile osoase ale toracelui sunt palpabile, iar zgomotele cardiace și respiratorii sunt transmise prin peretele toracic. Câțiva factori anatomici pot conduce la erori. Efectul „poziției de atac" a centurii scapulare oferă toracelui aparența fizică a unui dreptunghi, ascunzând faptul că peretele toracic are o formă conică, diminuându-se foarte accentuat în toracele superior. Vârfurile pulmonare se află foarte aproape de nivelul claviculelor anterior și al scapulelor posterior. Diafragmul ajunge până la nivelul mameloanelor, iar partea superioară a abdomenului, cuprinzând ficatul, splina, stomacul, pancreasul distal și rinichii, se suprapune ariei dintre a șasea și a zecea coastă anterioară și ultimelor patru coaste posterioare. Acești factori anatomici ușor de omis conduc la erori importante în managementul pacientului, în special la pacienții cu traumatisme penetrante (Fig. 16-1).

Din cadrul cutiei toracice fac parte sternul, douăsprezece vertebre toracice, zece perechi de coaste care se termină anterior în segmente cartilaginoase și două perechi de coaste flotante. Apertura toracică este constituită dintr-un inel structural rigid format de manubriul sternal, primele coaste scurte, semicirculare și coloana vertebrală. Ca urmare a articulării lor cu manubriul și atașamentului la ligamentul costoclavicular, claviculele contribuie la protejarea vaselor subclaviculare și a plexului brahial care traversează apertura toracică superioară. Aceeași rigiditate care oferă protecție



Anterior Posterior

Fig. 16-1. Relația dinte cutia toracică și viscerele abdomenului superior trebuie să fie reamintită pentru a evita omiterea unor leziuni abdominale concomitente la pacienții cu traumatism toracic.

pentru traumatisme determină un spațiu mic pentru tumefieri patologice, formațiuni care cresc sau ajustări posturale legate de vârstă.

Cartilajele primelor șase coaste au articulații separate cu sternul; cartilajele coastelor șapte până la zece fuzionează pentru a forma rebordul costal, înainte de atașarea la marginea inferioară a sternului. Deoarece la copii există o flexibilitate semnificativă a peretelui toracic, un traumatism important poate fi transmis la structurile intratoracice cu o lezare mică a cadrului osos. Deși această flexibilitate scade progresiv cu vârsta, uneori pot apărea modificări surprinzătoare în toracele adulților, fără evidențierea unor traumatisme scheletice.

Mușchii mare și mic pectoral sunt principalii mușchi care acoperă toracele anterior, iar marginea inferioară a pectoralului mare formează pliul axilar anterior. Auscultarea toracelui în axilă permite cea mai bună determinare a zgomotelor respiratorii, deoarece cutia toracică este acoperită la acest nivel doar de originile mușchiului dințat anterior. Pe suprafața anterioară a acestui mușchi trec vertical nervul toracic lung și pedicului vascular – un element de reamintit când facem toracocenteză sau toracostomie cu tub. Mușchii latissimus dorsi și rotund mare converg pentru a forma pliul axilar posterior de fiecare parte. Triunghiul auscultator poate fi palpat lângă marginea infero-medială a scapulei. Posterior și inferior de aceasta, mușchii latissimus dorsi, trapez, romboid și alți mușchi ai centurii scapulare formează un înveliș muscular puternic pentru toracele posterior.

Unghiul sternal este ușor de palpat și permite identificarea promptă a celei de-a doua coaste, datorită articulării ei cu sternul la acest nivel. Un plan care este paralel cu podeaua și trece prin unghiul sternal al unui pacient în poziție verticală trece de asemenea prin vertebra toracică patru sau cinci. Bifurcația traheală se află în același plan, în timp ce apexul arcului aortic este situat un pic mai sus. Există o creștere progresivă a lungimii coastelor de la prima la a șaptea și o dispunere progresiv laterală a joncțiunii coastă – cartilaj costal. Datorită radiotransparenței cartilajelor, radiografia toracică standard anteroposterioară poate să nu evidențieze o leziune la nivelul cutiei toracice, chiar dacă un traumatism sever nepenetrant la nivelul acesteia a dezarticulat și a fracturat multiple cartilaje costale.

Pleura este o membrană seroasă alcătuită dintr-un strat de celule mezoteliale așezat pe un strat subțire de țesut conjunctiv în care este distribuită o rețea vasculară și limfatică. Partea care acoperă plămânii este cunoscută ca *pleură viscerală*, ea continuându-se deasupra hilului pulmonar și mediastinului cu pleura parietală, care acoperă interiorul peretelui toracic și diafragmul. După cum se arată în Fig. 16-2, linia de reflectare pleurală se extinde ușor sub marginea plămânului în fiecare direcție. Deși este convenabil să considerăm pleura ca un sac închis în jurul cavității pleurale, acest concept reprezintă greșit o structură foarte dinamică. Suprafața pleurală se comportă mai mult ca un sincițiu fluent în jurul căruia lichidele se mișcă activ (de la pleura viscerală la pleura parietală), fagocitând celule și detritusuri și asigurând schimburile aeriene și capilare. Se pare că această membrană activă fiziologic contribuie la rezistența generală la infecții a spațiului pleural și la capacitatea remarcabilă a plămânului de a tolera trauma chirurgicală sau accidentală, cu o frecvență foarte redusă a pierderilor aeriene persistente. În timpul expansiunii pulmonare normale, cavitatea pleurală se umple complet, și există doar un spațiu virtual. Când volumul

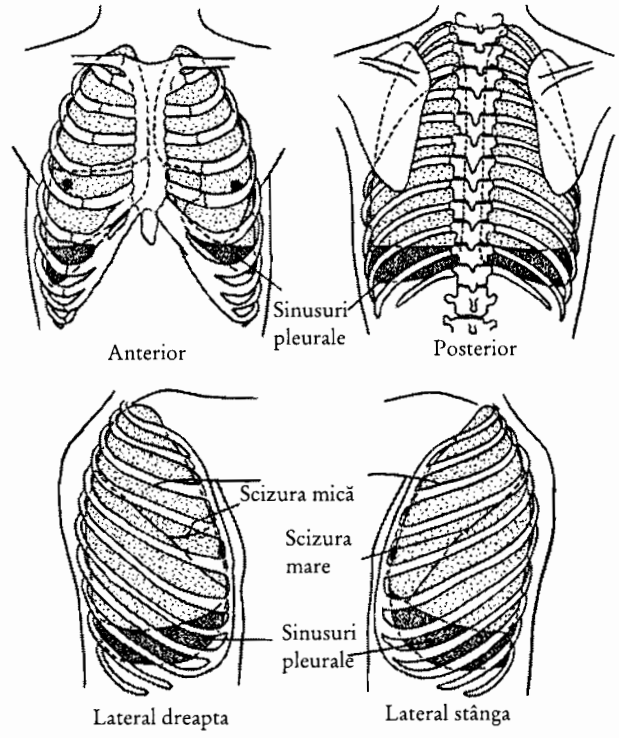


Fig. 16-2. Raportul lobilor pulmonari și al sinusurilor pleurale cu peretele toracic.

pulmonar scade, ca în atelectazia lobară, presiunea din spațiul pleural, negativă în mod normal, devine pozitivă, permițând fluidului să treacă în cavitatea pleurală. Alte procese patologice de tipul infecției sau cancerului, care fie cresc producția, fie inhibă clearance-ul fluidului pleural, conduc, de asemenea, la acumularea de lichid în spațiul pleural.

Nu există comunicare între cavitățile pleurale, dar marginile antero-mediale ale celor doi saci pleurali vin aproape în apoziție în spatele sternului. Limita inferioară a fiecărei cavități pleurale este situată la nivelul coastei a noua pe linia axilară medie, continuându-se posterior în spațiul intercostal unsprezece. Uneori, sacul pleural se extinde, ajungând până la coasta a douăsprezecea. Posterior, marginile celor doi saci pleurali se întind pe suprafața anterolaterală a vertebrelor, separate de esofag. Când marginile pleurale sunt aproape în apoziție, se formează un reces retroesofagian, iar leziunile pulmonare cu originea în reces pot fi interpretate greșit ca tumori sau chisturi mediastinale. La marginea inferioară a hilului pulmonar de fiecare parte, se formează un dublu strat de pleură mediastinală (ligamentul pulmonar inferior).

Structurile care ocupă spațiile intercostale sunt importante relativ la funcția toracică, boli și proceduri diagnostice. De exemplu, pleura parietală este bine dotată cu terminații nervoase pentru durere, în timp ce pleura viscerală este insensibilă. Durerea apare doar când boala pulmonară se extinde și implică pleura parietală sau peretele toracic. Fig. 16-3 arată structurile din spațiul intercostal și accentuează efectul acoperirii musculare și fasciale. În cea mai mare parte a peretelui toracic sunt prezente trei straturi de mușchi intercostali, însă unii anatomiști consideră intercostalii ca fiind o entitate musculară singulară. La o respirație liniștită coastele se ridică prin contracția sincronă a mușchilor intercostali. Deoarece coastele de fiecare parte se mișcă în respirație ca o

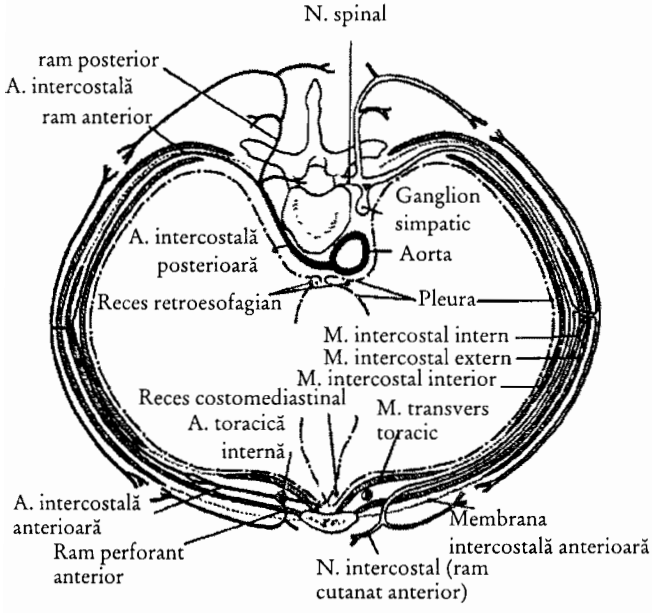


Fig. 16-3. O ilustrare a structurilor dintr-un spațiu intercostal. (Modificat după: *Blevins CE: Anatomy of the thorax and pleura, în Shields TW (ed): General Thoracic Surgery, 2nd ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1983, având permisiunea).*

unitate, o leziune dureroasă localizată poate să întrerupă funcționarea eficientă a întregii părți. Totuși, în timpul respirației liniștite, mișcările diafragmului asigură aproximativ 75% din ventilația pulmonară, iar pierderea temporară unilaterală a funcției musculaturii intercostale nu constituie o amenințare pentru respirație. În cazul respirației dificile sau la indivizii care au o insuficiență a funcției mușchiului diafragm, mușchii extremității superioare și mușchii cervicali atașați peretelui toracic ajută la ridicarea și expansiunea toracelui.

Fascia endotoracică reprezintă un strat de țesut areolar subțire subiacent pleurei parietale. La vârful fiecărui hemitorace, ea se îngroașă, constituind un strat mai substanțial, denumit *fascia Sibson.*

Vena, artera și nervul fiecărui spațiu intercostal sunt localizate profund de mușchii intercostali extern și intern și sunt situate imediat sub marginea inferioară a coastei. Pentru majoritatea interspațiilor, o arteră colaterală mai mică merge de-a lungul marginii superioare a coastei inferioare. Există o suprapunere semnificativă a inervației prin nervii adiacenți, iar anestezia completă într-un interspațiu nu va apărea, în general, decât dacă sunt anesteziați nervii intercostali ai spațiului adiacent de deasupra și dedesubtul spațiului în cauză. Pentru a minimaliza riscul lezării arterei intercostale, acul de toracocenteză sau pensa utilizate pentru a perfora pleura pentru inserția unui cateter trebuie trecute deasupra marginii coastei inferioare a spațiului selectat.

Drenajul limfatic al peretelui toracic se extinde atât în direcție anterioară, cât și posterioară. Drenajul limfatic din regiunea anterioară a primelor patru sau cinci spații intercostale merge spre ganglionii limfatici situați de-a lungul arterei toracice interne. Acești ganglioni pot comunica prin anastomoze încrucișate, înainte de a drena într-un singur sau două trunchiuri care se varsă în ductul toracic, ductul limfatic drept sau trunchiul bronhomediastinal. Limfaticele care drenează regiunile posterioare și laterale ale spațiilor intercostale sunt tributare ganglionilor limfatici care se găsesc lângă vertebra inferioară a fiecărui spațiu. În partea inferioară a toracelui, acești ganglioni colectează limfa de la mediastinul posterior pentru a o deversa în cisterna chyli. Ganglionii limfatici posteriori ai toracelui superior drenează în ductul toracic sau într-un duct limfatic drept.

Diafragmul constituie peretele inferior musculofibros al toracelui. Porțiunea musculară periferică a diafragmului are originea la nivelul ultimelor șase coaste și cartilaje costale, la nivelul vertebrelor lombare (pilierii drept și stâng) și la arcurile lombocostale. La nivelul cartilajului xifoid iau naștere fibre adiționale, iar toate elementele musculare converg spre tendonul central. Partea centrală a tendonului susține pericardul, în timp ce diviziunile drepte și stângi se extind posterior. Se pare că unii dintre nervii intercostali inferiori contribuie la inervația senzorială a diafragmului, însă inervația motorie este asigurată de nervul frenic de fiecare parte.

Există trei mari orificii în diafragm, hiatusul aortic fiind cel mai posterior. Aorta, vena azygos și ductul toracic trec prin acest orificiu. Prin hiatusul esofagian trec esofagul și nervii vagi și doar vena cavă inferioară trece prin orificiul cu același nume.

Tehnicile actuale de imagistică (cuprinzând tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară) au crescut abilitatea clinicianului de a identifica raporturile anatomice și semnificația lor clinică. Ele au modificat semnificativ evaluarea preoperatorie a leziunilor pulmonare și mediastinale.

Fig. 16-4 arată anatomia toracelui pe secțiuni transversale, la patru niveluri diferite, împreună cu puncte topografice de reper identificabile. Aceste studii oferă o clarificare anatomică considerabilă a afecțiunilor intratoracice.

INCIZII TORACICE

În ultimii ani, pentru a diagnostica, stadializa și trata bolile toracice, s-a utilizat o varietate mai largă de incizii. Aceasta reflectă o evoluție a tipurilor de intervenții efectuate și a progreselor tehnologice de tipul videotoracoscopiei, care permit ca unele proceduri să fie efectuate printr-o abordare minim invazivă. Unele incizii sunt utilizate în principal pentru intervenții diagnostice, în timp ce altele sunt utilizate pentru intervenții terapeutice.

Inciziile de mediastinoscopie cervicală și mediastinotomie parasternală sunt utilizate mai ales în scop diagnostic, în principal pentru stadializarea cancerelor pulmonare sau determinarea cauzei de adenopatie mediastinală. Mediastinoscopia se efectuează printr-o incizie de 3 cm la nivelul incizurii suprasternale care se prelungește în jos spre trahee, pe linia mediană, între fibrele musculare. Se incizează fascia pretraheală și se disecă digital, de-a lungul peretelui traheal anterior până la nivelul carinei, permițând inserția mediastinoscopului pentru biopsia ganglionilor limfatici mediastinali. Acești ganglioni sunt abordați prin disecție boantă (utilizând un cauter aspirativ) și retrași prin fascia pretraheală în țesutul moale mediastinal. O procedură standard de stadializare a cancerului pulmonar include biopsii ale ganglionilor paratraheali drepți și stângi și ale celor subcarinali.

Mediastinotomia parasternală, care de obicei se efectuează pe partea stângă, este cunoscută, de asemenea, ca *intervenția Chamberlain* (după Maxwell Chamberlain, chirurgul care a popularizat această metodă pentru stadializarea cancerelor lobului superior stâng). Se practică o incizie de 6 cm deasupra celui de-al doilea cartilaj costal stâng, care

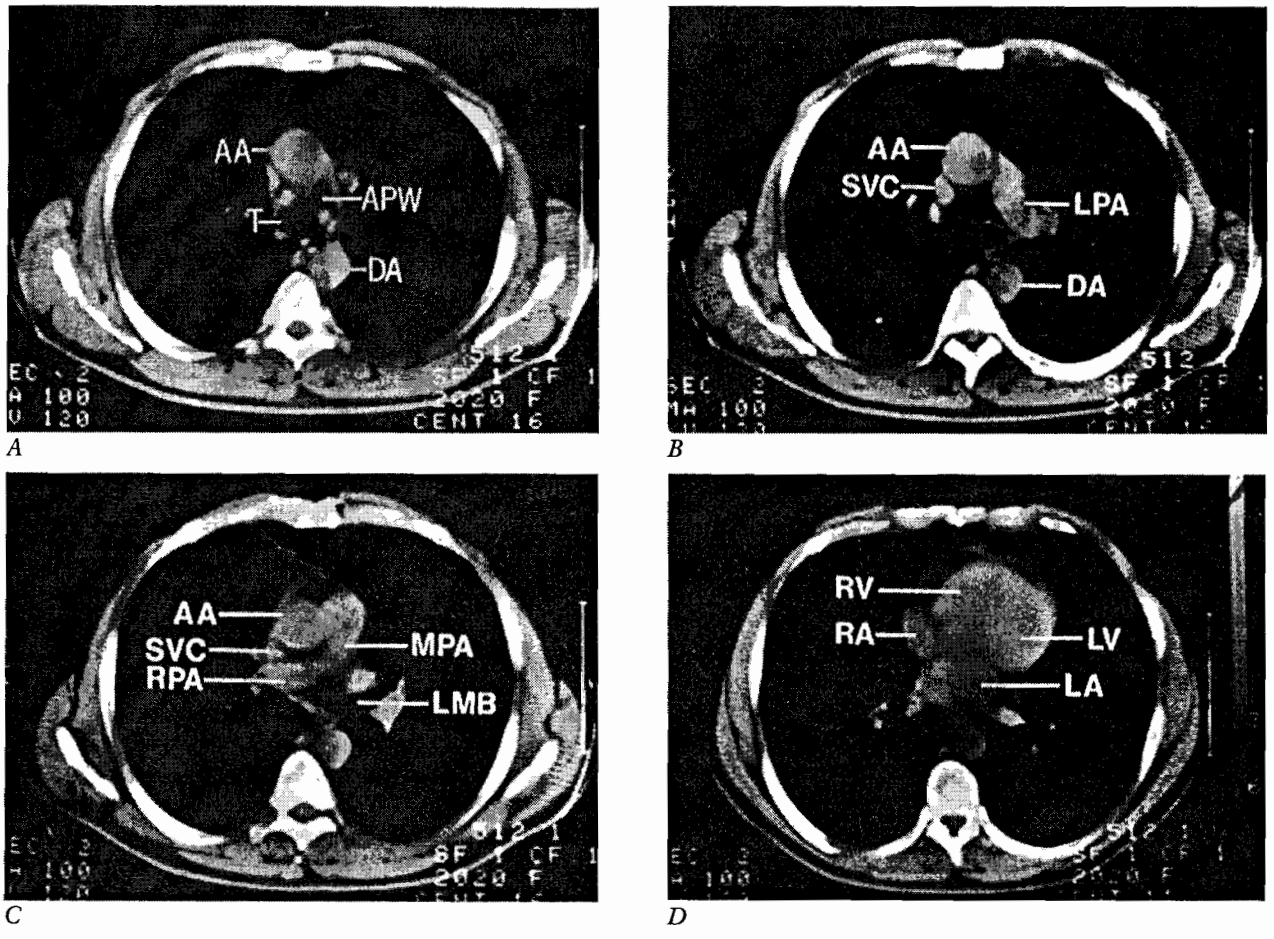


Fig. 16-4. Anatomia pe secțiuni transversale la patru niveluri, evidențiată prin scanarea CT a toracelui unei persoane normale. *A.* Secțiune transversală la nivelul bifurcației traheale care conturează fereastra aortico-pulmonară, un loc frecvent de metastaze ganglionare limfatice la pacienții cu carcinom bronhogenic cu originea în plămânul stâng. *B.* O secțiune la 1 cm inferior de *A* arată originea arterei pulmonare stângi și o bulă de aer în esofag, care se găsește imediat posterior de originea trunchiul bronhiei principale stângi. *C.* La acest nivel sunt indicate originea și traiectul arterei pulmonare drepte, iar bronhia lobară stângă superioară este observată la originea sa din bronhia principală stângă. *D.* La un nivel inferior în torace, anatomia mediastinală mai complexă arată camerele cardiace și venele pulmonare. AA = aorta ascendentă, DA = aorta descendentă, APW = fereastra aortico-pulmonară, T = traheea, SVC = vena cavă superioară, LPA = artera pulmonară stângă, MPA = artera pulmonară principală, RPA = artera pulmonară dreaptă, LMB = bronhia principală stângă, RA = atriul drept, RV = ventriculul drept, LA = ventriculul stâng.

este excizat. Vasele mamare interne sunt ligaturate sau păstrate, iar disecția se continuă medial de pleură, posterior în mediastin, de-a lungul arcului aortic. Aceasta permite biopsia directă a ganglionilor limfatici din fereastra aorto-pulmonară și o evaluare a posibilității de rezecție a tumorii primare, cu respectarea arterei pulmonare. Această abordare este utilizată frecvent și pentru biopsia limfoamelor mediastinale anterioare, care sunt localizate de obicei imediat dedesubtul cartilajelor costale doi și trei.

Incizia cea mai frecvent utilizată pentru intervențiile terapeutice este toracotomia posterolaterală, însă și toracotomia anterolaterală este întrebuințată pentru multe operații toracice generale. Ambele incizii necesită disecția unuia sau mai multor mușchi majori ai centurii scapulare și aceasta va conduce la o restricție voluntară a mișcării umărului în perioada imediat postoperatorie. Pacienții trebuie încurajați să înceapă mișcarea activă a umărului și brațului după operație, însă este posibil ca la pacienții în vârstă să se producă o restricție a mișcării umărului, dacă nu sunt supravegheați atent. Părțile distale ale mușchilor transsecționați își pierd inervația și se pot atrofia postoperator într-un grad semnificativ. De obicei, pacienții sesizează o zonă de sensibilitate redusă a pielii pe fața caudală a inciziei, timp de câteva luni după intervenție.

Tradițional, incizia pentru toracotomia posterolaterală se utiliza pentru majoritatea rezecțiilor pulmonare (excepând biopsia pulmonară), pentru operații esofagiene și pentru abordarea mediastinului posterior și a coloanei vertebrale (Fig. 16-5). Incizia tegumentului se începe pe linia axilară anterioară, imediat sub nivelul mamelonului la bărbat și la o poziție corespunzătoare la femeie. Incizia se extinde posterior sub vârful scapulei și urcă spre mijlocul distanței dintre marginea vertebrală a scapulei și procesele spinoase ale vertebrelor. Pentru a expune cutia toracică, este necesară disecția mușchiului latissimus dorsi și secționarea sau retracția mușchilor dințat anterior, trapez și romboid mare. Se intră în cavitatea pleurală prin secționarea mușchilor intercostali în interspațiul ales, mai frecvent spațiul intercostal cinci, care oferă o bună expunere generală intratoracică. Secționarea coastei posterioare înainte ca depărtătorul costal mecanic să fie plasat, ajută la evitarea fracturii accidentale a uneia sau mai multor coaste sau a unei separări condrocostale de către

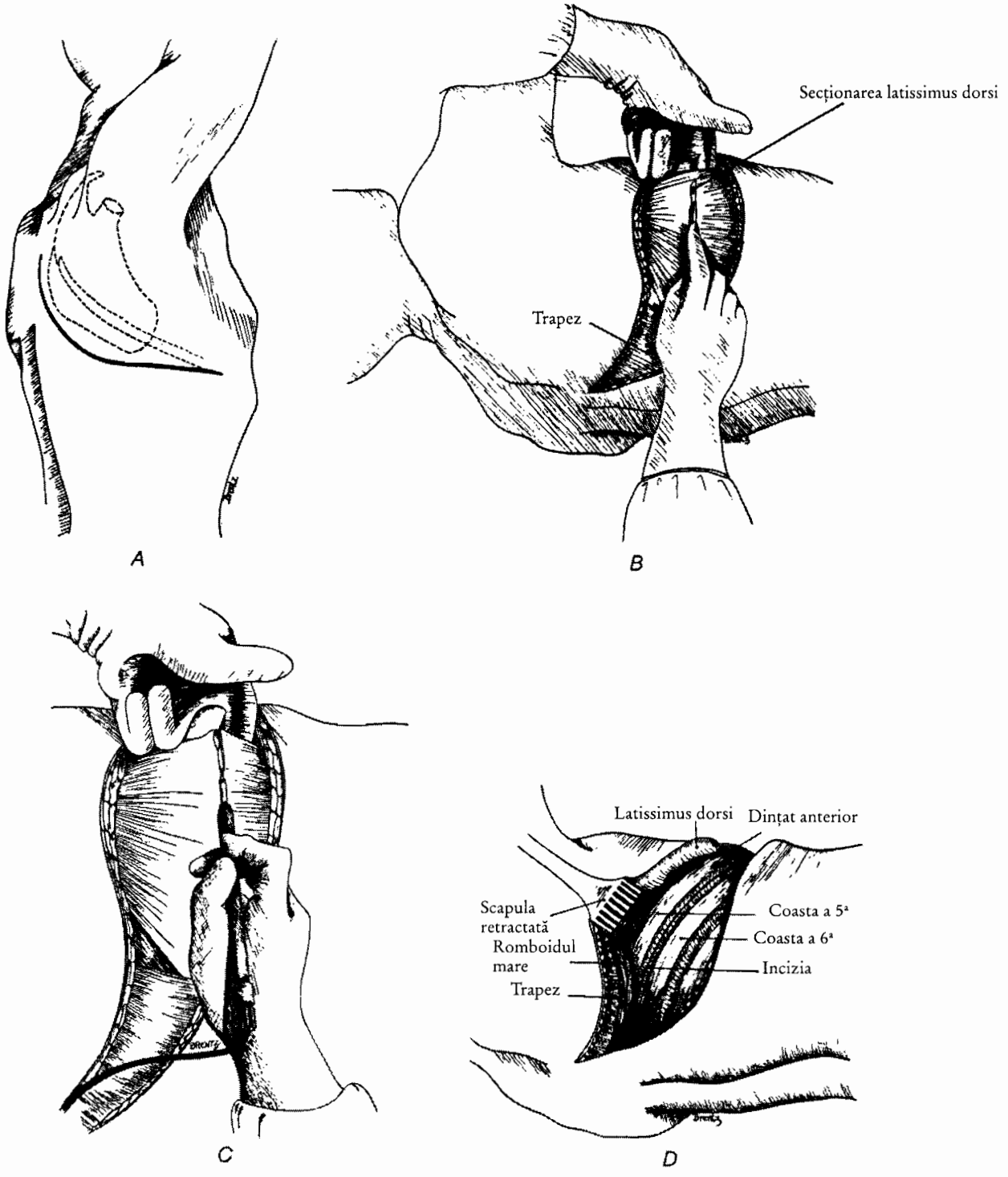


Fig. 16-5. Incizia de toracotomie posterolaterală. *A.* Incizia tegumentului începe lângă linia axilară anterioară și se curbează posterior în jurul margini vertebrale a scapulei. *B.* Inciziile pielii și mușchilor sunt localizate aproximativ în aceeași poziție, dacă se pătrunde în cavitatea pleurală în spațiul intercostal patru, cinci sau șase. *C.* Secționarea mușchilor centurii scapulare cu electrocauterul reduce pierderea de sânge și timpul operației. *D.* Se intră în cavitatea pleurală prin secționarea mușchilor intercostali, de-a lungul marginii inferioare a interspațiului.

instrument. Traumatizarea unei coaste sau cartilaj poate crește durerea incizională postoperatorie și poate să prelungească restricția de mișcare a cutiei toracice.

Toracotomia anterolaterală are unele avantaje la victimele traumatismelor care sunt instabile hemodinamic. Incizia permite intrarea rapidă în torace cu pacientul în supinație sau semisupinație pe masa de operație. Această poziție este tolerată mai bine decât decubitul lateral și dă anestezistului maximum de control asupra sistemului cardiorespirator al pacientului. Incizia poate fi utilizată pentru operații mediastinale, pentru unele intervenții cardiace și pentru rezecții largi ale lobilor pulmonari superior și mijlociu. Abordarea preferată este o incizie tegumentară submamară începută la marginea sternală, deasupra spațiului intercostal patru și extinsă spre linia axilară mijlocie. Mușchiul pectoral mare și o parte din pectoralul mic sunt secționați la nivelul spațiului intercostal patru sau cinci, iar incizia se extinde spre dințatul anterior. Prin prelungirea inciziei mușchilor intercostali de-a lungul marginii superioare a coastei subiacente, este posibil să obținem o deschidere mai largă a toracelui decât prin prelungirea inciziei tegumentului. În situații de urgență, poate fi obținută o expunere mai mare a plămânului și mediastinului prin secționarea sternului.

Utilizarea de rutină a sondelor endotraheale cu lumen dublu face posibilă efectuarea unei incizii de toracotomie mediolaterală mai puțin extinsă. Această incizie a evoluat de la abordarea transaxilară prin patul celei de-a treia coaste, care era mult utilizată în unele clinici pentru biopsiile lobului superior, pentru rezecția unor mici bule pulmonare apicale și abraziune pleurală la pacienții cu pneumotorax recurent, pentru simpatectomia toracică superioară și pentru biopsia ganglionilor limfatici sau a maselor mediastinale superioare. Prin îndepărtarea în jos a câtorva coaste ale peretelui toracic lateral și cu avantajul obținut prin anestezia unui singur plămân, se poate realiza o bună expunere pentru majoritatea rezecțiilor pulmonare și disecțiilor hilare. Incizia are avantajul că nu necesită secționarea mușchilor majori, poate fi închisă rapid și determină un disconfort postoperator mai mic. O condiție importantă pentru expunerea adecvată a inciziei este poziționarea corespunzătoare a pacientului. Pacientul este așezat în poziție laterală dreaptă cu brațul în unghi drept (pentru a facilita mobilizarea scapulei). Incizia tegumentului este paralelă cu traseul coastei a cincea, extinzându-se de la câțiva centimetri anterior de mijlocul marginii laterale a scapulei, spre șanțul submamar anterior. Latissimus dorsi este ridicat de-a lungul întregii sale margini anterioare, iar pectoralul mare de-a lungul marginii sale axilare. Se separă dințatul anterior de inserția sa de la nivelul coastei a cincea, care este îndepărtată după denudarea periostului. Se plasează două retractoare costale în unghi drept unul față de altul, unul îndepărtând cele două grupe musculare anterior și posterior, iar celălalt retractând coastele superior și inferior (Fig. 16-6).

Un risc care este comun tuturor inciziilor de toracotomie laterală este reprezentat de potențialul de traumatizare a plexului brahial și a structurilor axilare neurovasculare prin deplasarea excesivă a umărului în timpul poziționării pacientului pe masa de operație, după ce a fost indusă anestezia. Această complicație poate fi minimalizată prin evitarea deplasării posterioare a umărului.

Incizia toracoabdominală combină o incizie abdominală superioară cu o incizie într-un spațiu intercostal inferior (șase, șapte sau opt) care poate fi prelungită posterior până la linia axilară posterioară. Pentru a oferi o expunere largă a părții superioare a abdomenului și a structurilor retroperitoneale și toracice posterioare, se secționează marginea costală și diafragmul. Durerea prelungită asociată cu vindecarea incompletă a marginii costale, precum și managementul complicat al plăgii care implică două cavități în cazul apariției infecției, a redus entuziasmul pentru această incizie. Deși utilizarea electivă a acestei incizii a devenit mai puțin frecventă, ea este încă potrivită pentru unele intervenții care implică structuri retroperitoneale (rinichi, aorta toracoabdominală) și pentru traumatisme hepatice sau toracoabdominale în condiții de urgență.

Înainte de câștigarea experienței cu sternotomia mediană, incizia de toracotomie anterioară bilaterală cu transsecționarea sternului (toracotomie „în formă de scoică") constituia abordarea operatorie standard spre inimă și mediastin. Este incizia preferată pentru dublul transplant de plămân și pentru rezecția metastazelor pulmonare bilaterale. Ea este de asemenea utilă în circumstanțele în care instrumentele necesare pentru a efectua sternotomia nu sunt disponibile și este urgent necesar accesul la ambele hemitorace. Ea oferă unele avantaje cosmetice la femeile tinere, deoarece inciziile submamare bilaterale lasă cicatrice mai puțin desfigurante decât sternotomia mediană. Sternotomia mediană poate fi realizată și printr-o incizie submamară cu lambouri tegumentare mari, deși hipoestezia mamelonară reprezintă o complicație frecventă a acestei abordări.

Incizia de sternotomie mediană oferă expunerea optimă pentru leziunile mediastinale anterioare și reprezintă incizia principală utilizată pentru intervențiile cardiace. Se poate intra în cavitatea pleurală sau, dacă nu este necesară, deschiderea acesteia poate fi evitată. Dezavantajele acestei incizii includ un risc crescut de infecție, dacă este necesară efectuarea unei traheostomii la câteva zile postoperator și vindecarea întârziată ce apare în infecție, datorită implicării fragmentelor sternale. Uneori, un pacient la care apare o infecție acută a plăgii dezvoltă și o mediastinită severă, asociată cu dehiscența plăgii sternale. Morbiditatea acestei complicații este mare, însă ea a scăzut o dată cu evoluția tratamentului eficient, cuprinzând în particular rotarea de lambouri de mușchi pectoral sau drept abdominal.

Incizia tegumentului se întinde imediat de sub nivelul incizurii suprasternale până la un punct situat la câțiva centimetri sub procesul xifoid (Fig. 16-7). Pentru a secționa sternul, se utilizează un ferăstrău sau, dacă nu este disponibil, un bisturiu Lebsche și un ciocan. Pentru a lărgi incizia, se utilizează un retractor mecanic, dar trebuie să avem grijă să nu fracturăm jumătățile sternale sau să traumatizăm componentele C_8-T_1 ale plexului brahial prin întinderea excesivă a lamelor retractorului. Postoperator, sternotomia se asociază cu o durere și cu o interferență cu funcția pulmonară mai mici decât în cazul toracotomiei laterale.

Pentru vizualizarea diagnostică a spațiului pleural, se utilizează de mulți ani, în special în Europa, toracoscopul rigid. Dezvoltarea recentă a tehnologiei videoendoscopice a revoluționat toracoscopia, făcând posibilă efectuarea atât a procedurilor terapeutice, cât și a celor diagnostice. Chirurgia toracică video-asistată (CTVA) a devenit o metodă acceptată pentru diagnosticul și tratamentul pleureziilor, pneumotoraxurilor recurente, pentru biopsii pulmonare, rezecția chisturilor bronșice și mediastinale și miotomia esofagiană. Totuși, după o undă inițială de entuziasm, chirurgii toracici

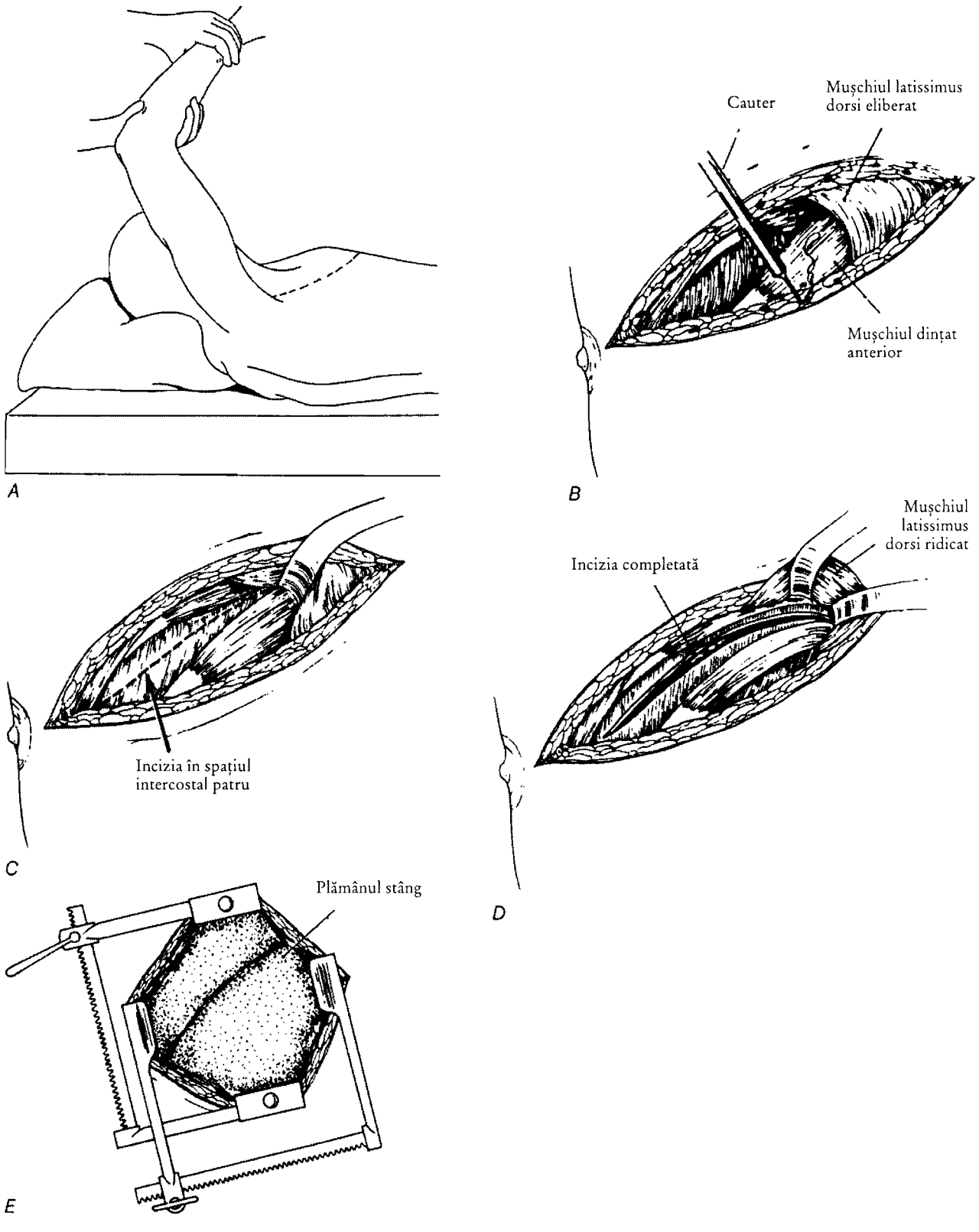


Fig. 16-6. *A.* Abordarea spațiului pleural stâng prin toracotomie laterală modificată. Toracotomia laterală modificată (axilară) necesită o disecție musculară minimă și oferă o bună expunere a cavității pleurale. Intrarea se face prin patul coastei a cincea. Capătul anterior al inciziei tegumentului se află în șanțul submamar. Anestezia unui singur plămân (sondă endotraheală cu lumen dublu) este esențială pentru expunerea adecvată. (După: *Mitchell R, Angell W, et al, cu permisiunea.)*

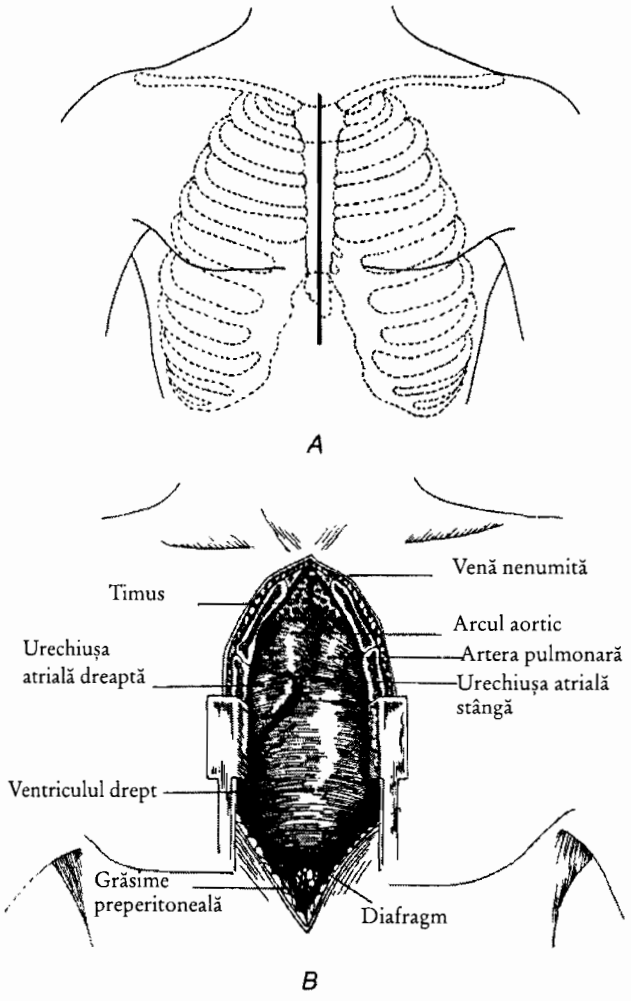


Fig. 16-7. *A.* Este schițată incizia pentru sternotomia mediană. *B.* Expunerea spațiului pleural va fi realizată optim prin plasarea unui retractor mecanic, rotind ușor pacientul și utilizând anestezia unui singur plămân.

au abandonat mult CTVA pentru majoritatea rezecțiilor cancerelor, în favoarea inciziilor tradiționale deschise.

CTVA se realizează prin două până la patru incizii „port" măsurând 1-1,5 cm lungime care permit inserția video-toracoscopului și a diverselor instrumente. Localizarea acestor incizii variază în funcție de tipul de intervenție ce urmează a fi efectuată. Ocazional, pentru a îmbunătăți expunerea sau pentru a permite inserția de instrumente suplimentare, se adaugă o incizie de acces intercostal de 8 cm, fără îndepărtarea coastei.

La sfârșitul oricărei intervenții toracice, cavitatea pleurală este drenată cu unul sau două tuburi toracice conectate la un sistem etanș subacvatic. Fiecare tub este exteriorizat printr-o contraincizie separată în peretele toracic, la distanță de cel puțin două interspații de incizie. În cazul în care în intervențiile prin sternotomie mediană nu s-a deschis cavitatea pleurală, se recomandă drenarea mediastinului cu un tub intercostal care este exteriorizat în epigastru prin contraincizie, timp de cel puțin 24 de ore.

EVALUAREA PACIENTULUI

Deoarece toate intervențiile pe torace conduc la o oarecare disfuncție respiratorie pe termen scurt și multe necesită îndepărtarea parțială sau modificarea permanentă a funcției organelor intratoracice, chirurgul trebuie să facă o evaluare atentă a capacității pacientului de a rezista cu succes procedurii planificate.

Prima întâlnire cu pacientul este de departe cel mai important pas în evaluarea preoperatorie. Dintre predictorii majori ai complicațiilor postoperatorii fac parte extensia rezecției, o afecțiune cardiopulmonară preexistentă, vârsta și alte condiții co-morbide (de exemplu diabet, alte afecțiuni sistemice, boli și medicamente imunosupresive și pierderea recentă în greutate). Cea mai mare parte a primei întâlniri cu pacientul trebuie acordată luării unei anamneze corecte. Acest pas inițial nu sugerează doar diagnosticul, ci stabilește și indicațiile și necesitățile pentru o intervenție chirurgicală. Ea determină, de asemenea, capacitatea pacientului de a suporta o astfel de intervenție, extensia bolii co-morbide și necesitatea unor testări suplimentare.

Dacă pacientul este tânăr și cu o stare bună de sănătate, sunt necesare mai puține investigații. Totuși, deoarece majoritatea candidaților pentru operații toracice sunt de vârstă medie sau în vârstă, sunt foști fumători sau fumători activi și au unele simptome sau semne de boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) sau de afecțiune cardiacă, anamneza și examinarea atentă pentru evidențierea insuficienței preexistente a rezervei pulmonare sau cardiace sunt esențiale. Pacientul care poate urca două rânduri de trepte în pas constant fără dispnee sau wheezing are probabil forța, rezistența și rezerva pentru o perioadă postoperatorie necomplicată. Orice istoric de intoleranță fizică, dispnee de efort, wheezing, fumat sau tuse productivă ori caracteristici fizice de obezitate, infarct sau afecțiune cardiopulmonară necesită o evaluare și o pregătire preoperatorie suplimentară.

Toți pacienții supuși toracotomiei înregistrează postoperator unele compromisuri în funcția lor cardiopulmonară, în special dacă s-a rezecat țesut pulmonar. Pentru cei cu insuficiență preexistentă, această pierdere suplimentară a rezervei pulmonare poate conduce la serioase probleme postoperatorii, dacă pacientul nu este atent evaluat preoperator, pentru a da chirurgului un indice sigur despre cât de mult țesut pulmonar poate pierde în siguranță.

Funcția pulmonară. Problema majoră în evaluarea pacientului cu o posibilă toracotomie o constituie faptul dacă funcția lui pulmonară este sau nu adecvată pentru a tolera intervenția, stresul perioadei postoperatorii și necesitățile funcționale pe termen lung. Dacă operația planificată va conduce la o pierdere a țesutului pulmonar funcțional (lobectomie, pneumectomie), va exista un risc de insuficiență respiratorie postoperatorie în cazul în care funcția pulmonară preoperatorie a pacientului era deja compromisă.

Testele complete ale funcției pulmonare cuprinzând volumele pulmonare, spirometria, capacitatea de difuziune și determinările gazoase din sângele arterial oferă informații esențiale utilizate de către chirurgii toracici pentru a stabili posibilitatea rezecției pulmonare. Fig. 16-8 ilustrează subdiviziunea volumelor pulmonare în funcție de curba spirografică, iar tabelul 16-1 indică valorile caracteristice ale testelor funcției pulmonare.

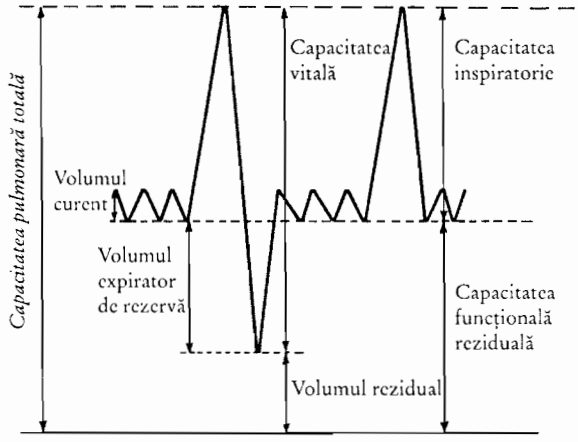


Fig. 16-8. Volumele pulmonare și subdiviziunile lor în funcție de o curbă spirografică. Capacitatea reziduală funcțională și volumul rezidual trebuie măsurate prin alte tehnici.

Tabelul 16-1

Valorile caracteristice ale testelor funcției pulmonare*

Volume pulmonare:	
Capacitatea inspiratorie, ml	3600
Volumul expirator de rezervă, ml	1200
Capacitatea vitală, ml	4800
Volumul rezidual (VR), ml	1200
Capacitatea funcțională reziduală, ml	2400
Volumul gazos toracic, ml	2400
Capacitatea pulmonară totală (CPT), ml	6000
VR/CPT X 100, %	20
Ventilația:	
Volumul curent, ml	500
Spațiul mort respirator, ml	150
Respirații/min	12
Minut volumul, ml/min	6000
Ventilația alveolară, ml	4200
Dinamica respirației:	
Ventilația voluntară maximă, l/min	125 – 170
Volumul expirator forțat, % într-o secundă	83
Volumul expirator forțat, % în 3 secunde	97
Rata fluxului expirator maxim (pentru 1 l), l/min	400
Rata fluxului inspirator maxim (pentru 1 l), l/min	300
Complianța plămânilor și cutiei toracice, l/cmH_2O	0,1
Complianța pulmonară, l/cmH_2O	0,2
Rezistența căilor aeriene, cm H_2O/l/s	1,6
Ventilația alveolară/fluxul sângelui capilarelor pulmonare:	
Ventilația alveolară, l/min/flux sangvin, l/min	0,8
Șunt fiziologic/debit cardiac × 100, %	<7
Spațiul mort fiziologic/volum curent × 100, %	<30
Sânge arterial:	
Tensiunea oxigenului, torr	100
Tensiunea dioxidului de carbon, torr	40
Tensiunea oxigenului (100% oxigen inhalat), torr	640
Diferența PO_2 alveolar-arterial (100% oxigen inhalat), torr	33
Saturația oxigenului (% saturația hemoglobinei)	97,1
pH	7,4

* Valorile indicate sunt cele ale unui bărbat tânăr în repaus, cu o arie a suprafeței corporale de 1,7 m^2, respirând aerul dintr-o cameră la nivelul mării, exceptând unde se specifică în alt mod.
SURSA: Modificat după Comroe JH Jr: *The Lung*, 2d ed. Chicago, Year Book Medical Publishers, Chicago, 1962, cu permisiunea.

Dinamica pulmonară. Capacitatea vitală (CV), cantitatea de aer care poate fi expulzată forțat de la o poziție pulmonară inspiratorie maximă, constituie o determinare utilă dacă limitările ei sunt cunoscute. Valoarea predictivă scade cu vârsta, iar măsurarea ei necesită cooperarea completă a pacientului. CV reprezintă un indicator al volumului de aer pe care un pacient este capabil să îl schimbe, dar capacitatea de a elimina secrețiile postoperator este mai strâns legată de viteza expulzării forțate a aerului. Volumul expirator maxim într-o secundă (VEMS) reprezintă o măsurare dinamică a capacității unui pacient de a expira volume de aer în cursul unității de timp. VEMS se raportează de obicei ca un procent la CV (VEMS/CV), precum și ca un volum actual. Este important de notat valorile sale în ambele moduri. Dacă CV este semnificativ redusă printr-o boală pulmonară restrictivă (de exemplu, fibroza pulmonară), raportul VEMS/CV poate fi satisfăcător, în timp ce volumul actual expirat este evident anormal. În timp ce CV este aproape normală la pacienții cu boală obstructivă a căilor aeriene moderat severă, ea este redusă la indivizii cu boală pulmonară restrictivă și la cei afectați printr-o boală neuromusculară. VEMS este scăzut în boala obstructivă a căilor aeriene, însă gradul de reducere variază zilnic sau săptămânal la același individ și poate fi îmbunătățit prin medicamente și programe de reabilitare pulmonară. VEMS reprezintă un test util pentru a monitoriza pacienții cu funcție pulmonară la limită care vor fi pregătiți pentru intervenție prin programe de terapie respiratorie intensivă (vezi Fig. 16-8).

Determinarea gazelor sangvine. Măsurarea gazelor și pH-ului din sângele arterial reprezintă o rutină în evaluarea preoperatorie a candidatului pentru chirurgie toracică. Uneori, se descoperă că un pacient are hipoxemie sau retenție de CO_2 care nu erau suspectate pe baza examinării clinice sau spirometriei. Măsurarea presiunii arteriale a dioxidului de carbon ($PaCO_2$) oferă un indiciu imediat al ventilației alveolare a pacientului; orice valoare mai mare de 46 torri înseamnă că există hipoventilație. Sunt multiple cauze ale acesteia și la fiecare pacient trebuie căutat motivul specific. Capacitatea plămânilor de a elimina CO_2 este remarcabilă și orice creștere persistentă la un pacient considerat de altfel un candidat pentru toracotomie sugerează o boală pulmonară cronică severă și serioase anormalități de distribuție a ventilației și perfuziei. Majoritatea intervențiilor accentuează temporar modificările de ventilație-perfuzie. O ușoară creștere a $PaCO_2$ la un pacient cu o boală pulmonară cronică poate fi tratată intensiv prin măsuri de îmbunătățire a funcției pulmonare, permițând pacientului să fie avut în vedere pentru intervenție. Dacă la un astfel de pacient este planificată rezecția pulmonară, riscul de insuficiență respiratorie postoperatorie este înalt, iar decizia de a interveni este influențată de țesutul pulmonar funcțional care trebuie îndepărtat (față de cel nefuncțional).

Măsurarea presiunii arteriale a oxigenului (PaO_2) este valoroasă în evaluarea preoperatorie a funcției pulmonare, dar trebuie privită având în vedere posibilitățile de eroare a măsurătorii. La nivelul mării, PaO_2 normală este mai mare de 85 torri. Majoritatea pacienților cu BPOC au o PaO_2 de 80 torri sau mai puțin, iar valorile în limitele de 70-80 torri nu se asociază cu probleme postoperatorii semnificative. Dacă PaO_2 este mai mică de 70 torri, preoperator trebuie efectuată o încercare de a determina cauza și de a îmbunătăți schimburile gazoase ale pacientului. Cea mai frecventă cauză o constituie distribuția inegală a ventilației și perfuziei (V/Q necorespunzător), iar alte posibilități includ șuntul dreapta-

stânga ca urmare a bolii toracice pentru care pacientul este investigat (de ex. șuntarea prin cancer pulmonar sau un lob nefuncțional). Pot fi necesare teste ale funcției pulmonare mai sofisticate, din care fac parte determinarea diferenței alveoloarteriale a oxigenului, calcularea fracției șuntului dreapta-stânga și a funcției pulmonare segmentare (scanarea V/Q).

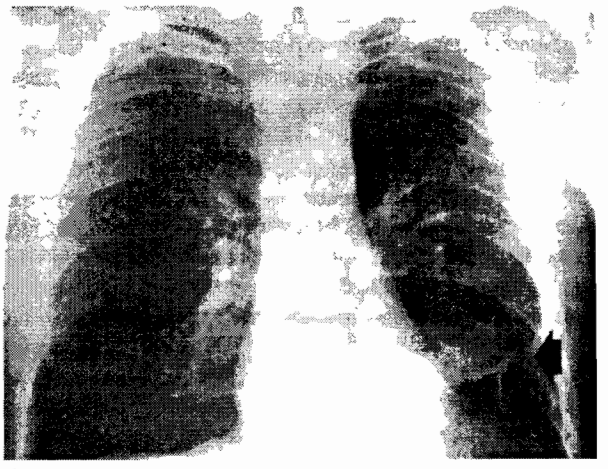
În evaluarea rezervei pulmonare la pacienții la care s-a planificat rezecția pulmonară, este importantă determinarea cantității de țesut pulmonar care poate fi îndepărtat în siguranță. Chirurgul trebuie să înceapă operația cunoscând cantitatea maximă de țesut pulmonar care poate fi extirpată, fără să lase un pacient invalid pulmonar. *Testul funcției segmentare (split function)* pulmonare reprezintă scanarea cantitativă cu radionuclizi a ventilației-perfuziei pentru evaluarea funcției pulmonare regionale (scanare V/Q) și este utilă în special în luarea acestei decizii. Datele despre perfuzie sunt obținute prin compararea punctelor pentru fiecare plămân în timpul scanării cu ^{99m}Tc în perfuzie. Pentru a măsura funcția regională, scanările perfuziei se corelează apoi împreună cu cele ale ventilației.

Valoarea practică a unei astfel de investigații a funcției segmentare este aceea că postoperator CV și VEMS pot fi predictivi pentru pacientul care necesită rezecția unei porțiuni pulmonare cu neoplasm (VEMS postoperator predictiv = VEMS preoperator minus procentul de perfuzie în plămânul implicat). Un pacient poate necesita doar o lobectomie, însă efectele acute ale unei toracotomii majore reduc funcția pulmonară într-un grad mai mare decât lobectomia, din cauza unei oarecare congestii în plămânul restant, restricției de mișcare a peretelui toracic și durerii incizionale. În perioada imediat postoperatorie, funcția pulmonară poate fi redusă cu până la 50%. Aceasta este esențială în special dacă exista o reducere semnificativă preoperatorie a funcției pulmonare.

Un important studiu prospectiv al lui Boysen și asociații a demonstrat valoarea conceptului de funcție segmentară la un grup de pacienți cu funcție ventilatorie insuficientă (VEMS preoperator < 2,0 L). Dacă VEMS postoperator predictiv depășește 800 mL, pacienții sunt considerați candidați acceptabili pentru rezecția pulmonară până la și cuprinzând pneumectomia. Mortalitatea perioperatorie în această serie a fost de 15%, un număr care nu mai este considerat acceptabil pentru majoritatea rezecțiilor pulmonare, chiar la pacienții cu risc extrem de înalt. Alți cercetători au coroborat datele lor și au demonstrat că valorile măsurate ale VEMS după o pneumectomie se corelează strâns cu valorile predictive. Fig. 16-9 ilustrează utilitatea unei investigații a funcției segmentare pentru a decide dacă un pacient cu funcție pulmonară sever scăzută prezintă un risc rezonabil pentru pneumectomie.

Este importantă, de asemenea, testarea ventilației pacientului și a schimburilor gazoase în timpul efortului și exercițiului maxim. În trecut se utiliza ventilația voluntară maximă (VVM). Acest test se efectuează cu un pacient care inhalează cât mai adânc și mai rapid posibil timp de 15 sec. VVM măsoară statusul mușchilor respiratori, complianța sistemului plămân-torace și rezistența căilor aeriene. În trecut, chirurgii se bazau foarte mult pe rezultatele VVM, deoarece pacienții cu VVM mai mică de 50% față de cea prezisă aveau o mortalitate operatorie excesiv de înaltă după pneumectomie.

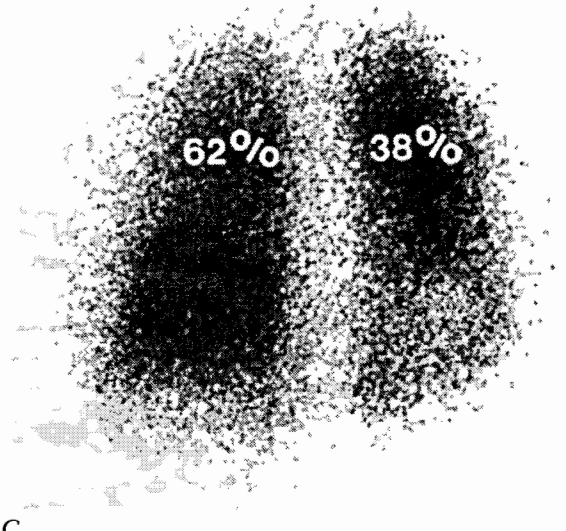
Capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon (DLCO) este bine cunoscută ca un parametru important al rezervei pulmonare. DLCO este scăzută în boala pulmonară obstructivă cronică și în boala restrictivă. Ea poate fi, de asemenea, redusă de unii agenți chimioterapici (de exemplu, bleomicina, mitomicina și probabil paclitaxel) și uneori de iradiere. Măsurarea DLCO este importantă în special la pacienții cu cancer care au primit preoperator chimioterapie sau iradiere. O



A

B. Pacient de 58 ani – bărbat alb

Spirometrie	Măsurat	Predictiv	Predictiv %
VEMS	1,72 litri	3,14 litri	55
CVF	2,47	4,37	57
Flux maxim	2,90 litri/s	8,63 litri/s	34
VVM	66,0 litri/min	130,0 litri/min	49



C

Fig. 16-9. Un exemplu de utilizare a scanării radioizotopice pulmonare pentru predicția funcției pulmonare postpneumectomie. *A.* Radiografia toracică A-P a unui bărbat în vârstă de 58 ani cu carcinom recurent cu celule bronhoalveolare în lobul inferior stâng. *B.* Rezultatele spirometriei preoperatorii arată reducerea marcată a valorilor măsurate pentru ratele fluxului expirator, capacitatea vitală și ventilația voluntară maximă. *C.* O scanare a perfuziei pulmonare cu radioalbumină macroagregată arată că aproximativ 62% din fluxul sangvin pulmonar este direcționat spre plămânul drept. Astfel, valorile predictive postoperatorii pentru capacitatea vitală și VEMS după pneumectomia stângă ar fi de 1,5 L și respectiv 1,0 L. Aceste valori erau la limită, dar acceptabile și pacientul a suportat cu succes pneumectomia. VEMS actual măsurat la 2 săptămâni după operație era de 1,02 L.

DLCO mai mică de 50% din cea prezisă se asociază cu un risc înalt de complicații pulmonare postoperatorii, iar o DLCO mai mică de 30% din cea prezisă exclude, în general, propunerea unei toracotomii și orice rezecție pulmonară.

În ultimii ani a crescut interesul pentru testarea la efort a pacienților care sunt candidați pentru rezecție pulmonară, dar care au o funcție pulmonară insuficientă. Prin combinarea analizării gazelor respiratorii cu testarea ergometrică, consumul de oxigen poate fi corelat cu capacitatea la efort. Aceste teste măsoară captarea maximă de oxigen (MVO_2). Aceasta este importantă în particular în evaluarea pacienților care au o capacitate de efort rezonabilă contrar bolii respiratorii obstructive severe. Pacienții cu măsurători ale MVO_2 mai mici de 10 ml/kg/min prezintă un risc excesiv de complicații postoperatorii. Prin utilizarea acestor teste, pot fi selectați pacienții care au un risc „acceptabil" pentru a tolera toracotomia și rezecția, chiar cu o insuficiență semnificativă pe spirometrie.

Ocluzia unilaterală cu balon a arterei pulmonare, cu cateterizarea inimii drepte, este rar indicată în evaluarea preoperatorie a pacienților care necesită o rezecție pulmonară majoră. În mod normal, după pneumectomie, plămânul restant primește întregul flux sangvin pulmonar, fără dezvoltarea unei hipertensiuni pulmonare. La unii pacienți, ocluzia unei artere pulmonare (simulând o pneumectomie) conduce la o hipertensiune pulmonară cu niveluri de aproape 30 torri și aceasta a fost corelată cu mortalitatea excesivă după pneumectomie. Acest test este rareori efectuat și doar în circumstanțele în care există informații contradictorii cu alte teste ale funcției pulmonare.

Numeroase studii au arătat că nu există o tehnică de analizare a datelor care să separe absolut un pacient operabil de unul inoperabil. În schimb, scopul evaluării preoperatorii este de a separa pacienții în grupe de risc redus și înalt. În funcție de testele funcționale standard, chirurgii au stabilit importanța reală a VEMS, indicelui VEMS/CVF, DLCO și MVO_2 ca cei mai buni determinanți ai operabilității pentru un pacient cu o funcție redusă prin boală respiratorie, vârstă avansată sau afecțiune cronică.

Cu toate că studiile nu au reușit să susțină o corelație precisă între un nivel dat al funcției pulmonare reduse și rezultatul chirurgical, criteriile indicate într-un articol al lui Miller și colegii arată care pacienți ce sunt evaluați pentru rezecție pulmonară chirurgicală au un risc crescut (Tabel 16-2).

Îmbunătățirile continue ale facilităților și tehnologiei pentru îngrijirea postoperatorie au permis chirurgilor să devină mai toleranți în recomandarea toracotomiei la pacienți selectați, cu funcție pulmonară compromisă. Câteva rapoarte recente oferă dovezi încurajatoare că la pacienții cu VEMS mai mic de 70% din valoarea prezisă, selectați și tratați corespunzător, se anticipează rezultate satisfăcătoare după rezecția pulmonară, dacă funcția pulmonară este păstrată printr-o conduită perioperatorie și un control intensiv al durerii și, când este necesar, prin limitarea rezecției la îndepărtarea locală largă a tumorii (rezecție lărgită sau segmentectomie) mai degrabă decât lobectomie sau pneumectomie.

Alt aspect important al conduitei preoperatorii este de a oferi pacientului orice pregătire fizică și mentală care este necesară. Mulți pacienți sunt fumători. Ei trebuie convinși să oprească fumatul înainte de operație, preferabil cu 2 sau mai multe săptămâni. Utilizarea substituenților de nicotină este utilă. Chirurgii sunt de acord că tipul și cantitatea secrețiilor bronșice au un impact major asupra morbidității postoperatorii. Înainte de intervenție trebuie să existe preocuparea consecventă de a reduce cantitatea și persistența secrețiilor. Orice infecție pulmonară preexistentă trebuie identificată și tratată intensiv utilizând antibioticele corespunzătoare, bronhodilatatoare când este indicat și fizioterapie toracică.

S-a demonstrat că atitudinea pacientului cu privire la boala sa, dorința de a avea un rezultat favorabil și încrederea în medicii lui constituie toți indicatori ai succesului. Prima întâlnire cu pacientul este extrem de importantă pentru dezvoltarea acestor condiții favorabile.

Evaluarea cardiacă. În articolul despre epidemiologia fenomenelor cardiace postoperatorii, Mangano și colaboratorii au remarcat că 1/8 din cele 25 de milioane de pacienți din Statele Unite care sunt supuși chirurgiei necardiace au

Tabelul 16-2

Predictori ai mortalității și morbidității postoperatorii

Test	*Predictiv pentru o morbiditate crescută*	*Prohibitiv*
Clinic		
Urcarea treptelor	< 3 rapid (12 m înălțime)	< 1 rapid
Test la efort (match test)	Insuficient	
Grad de dispnee	2-4	4
Dinamica pulmonară		
VVM	< 50 l/min	< 35% din cea prezisă
VEMS	< 50% CVF	< 0,6 L
CVF	< 50% din cea prezisă	< 1,0 L
VEMS/CVF	< 60% din cea prezisă	< 50%
Schimburi gazoase		
DLCO	< 50%	< 30%
PO_2 și SaO_2	Desaturare la efort	PO_2 < 45 mmHg
PCO_2 și HCO_3 actual		PCO_2 crescută > 50mmHg
Predicția scanării V/Q		
VEMS	< 30% din cea prezisă	< 0,8 L din cea prezisă
CV		< 1L din cea prezisă
Testare la efort		
VQ-2max	< 20 ml/kg/min	< 10 ml/kg/min
RVP		> 190 dyne/s/cm^5

Abrevieri: VVM – ventilația voluntară maximă; VEMS – volumul expirator maxim într-o secundă; CVF – capacitatea vitală forțată; DLCO – capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon; V/Q – ventilație-perfuzie; CV – capacitatea vitală; VQ-2max – captarea maximă de oxigen; RVP – rezistența vasculară pulmonară. (Date din multiple tratate.)

boală arterială coronariană și că 50.000 dintre aceștia vor avea infarct miocardic perioperator. Jumătate din cele 40.000 de decese postoperatorii anuale în această țară sunt rezultatul bolii cardiace. Evaluarea preoperatorie atentă permite chirurgului să identifice pacienții cu riscul cel mai crescut și, în colaborare cu anestezistul, să îi protejeze printr-o medicație și monitorizare intraoperatorie corespunzătoare.

Obligativitatea evaluării cardiace preoperatorii se bazează pe necesarul postoperator estimat pentru un debit cardiac crescut, pe frecvența bolii cardiace coexistente la populația fumătoare în vârstă și pe posibilitatea complicațiilor cardiopulmonare după operațiile toracice. Deoarece simptomele cardiace sunt mascate uneori de simptomele bolii toracice primare pentru care pacientul a fost investigat, evaluarea prin screening trebuie să fie precisă. Trebuie efectuată o electrocardiogramă (ECG) preoperatorie. Dacă anamneza, examinarea sau ECG-ul relevă o anormalitate, consultarea cu un cardiolog este potrivită. Efortul sau testele de stres farmacologice și angiogramele cu radionuclizi oferă o excelentă evaluare neinvazivă a ischemiei miocardice suspectate și a funcțiilor ventriculare cum sunt debitul cardiac, volumul bătaie și fracția de ejecție. De asemenea, ecocardiografia de repaus și la stres este utilă pentru detectarea bolii vasculare, pentru estimarea funcției ventriculare și analizarea capacității pacientului de a răspunde corespunzător la stresul unei rezecții pulmonare. Pentru pacienții cu boală coronariană semnificativă evidentă, este necesar să efectuăm o angiografie coronariană și chiar o angioplastie sau stenting coronarian înainte de toracotomia planificată (Fig. 16-10).

Alte organe sistemice. Orice evaluare preoperatorie trebuie să cuprindă teste de screening pentru funcția renală și hepatică, chiar în absența datelor anamnestice care să sugereze afectarea acestor organe. În circumstanțe normale, un profil biochimic la internarea în spital care cuprinde măsurarea ureei, creatininei, proteinelor serice, transaminazelor, lactat dehidrogenazei, fosfatazei alcaline și bilirubinei constituie un test de screening adecvat. Depistarea oricărei anormalități necesită o evaluare mai detaliată.

Malnutriția crește rata de morbiditate și mortalitate a oricărei intervenții chirurgicale majore și este importantă ca evaluare a statusului nutrițional preoperator. În practica clinică este dificil să separăm efectele deficitului caloric total de deficiența doar a proteinelor. La pacienții hipoproteinemici volumul sangvin este redus și toleranța la sângerarea intraoperatorie este scăzută. Producerea insuficientă de anticorpi, rezistența scăzută a organismului la infecții, răspunsul limfocitar proliferativ redus și scăderea reactivității întârziate tegumentare la antigene se asociază cu pierdere în greutate și hipoalbuminemie.

La un pacient chirurgical toracic sunt importante, în particular, efectele nefavorabile ale depleției proteice asupra funcției pulmonare și capacității ventilatorii. Deoarece mușchiul scheletic este catabolizat în timpul înfometării, grupele musculare de la nivelul toracelui, abdomenului, umărului și diafragmului implicate în respirație și tuse participă la pierderea neselectivă a forței, observată la toți mușchii, aceasta conducând la un risc crescut al intervențiilor toracice majore.

Reechilibrarea cardiopulmonară. Pacienții care sunt malnutriți, bolnavi cronic sau care au o afecțiune cardiopulmonară cronică beneficiază de reechilibrarea cardiopulmonară înainte de intervenție. Nu există informații că întârzierea operației pentru a îmbunătăți funcția afectează nefavorabil terapia cancerului. Una, două sau trei săptămâni de reechilibrare preoperatorie intensivă, prin utilizarea unor tehnici moderne de pregătire cardiopulmonară, supervizate de medici competenți, îmbunătățesc remarcabil funcția cardiopulmonară. De multe ori chirurgii nu reușesc să obțină avantajele acestor manevre simple care reduc semnificativ riscul operator.

OBSERVAȚII POSTOPERATORII

Complicațiile care apar cel mai frecvent după intervențiile toracice sunt pulmonare. Acestea constituie, de asemenea, cea mai frecventă cauză de deces postoperator. Deși problemele cardiace postoperatorii, în special aritmiile supraventriculare sunt frecvente, ele conduc rar la o mortalitate semnificativă după procedurile chirurgicale toracice.

Modificările funcției pulmonare. După intervenții toracice și abdominale superioare majore apar modificări fiziologice semnificative ale funcției pulmonare. Fiecare

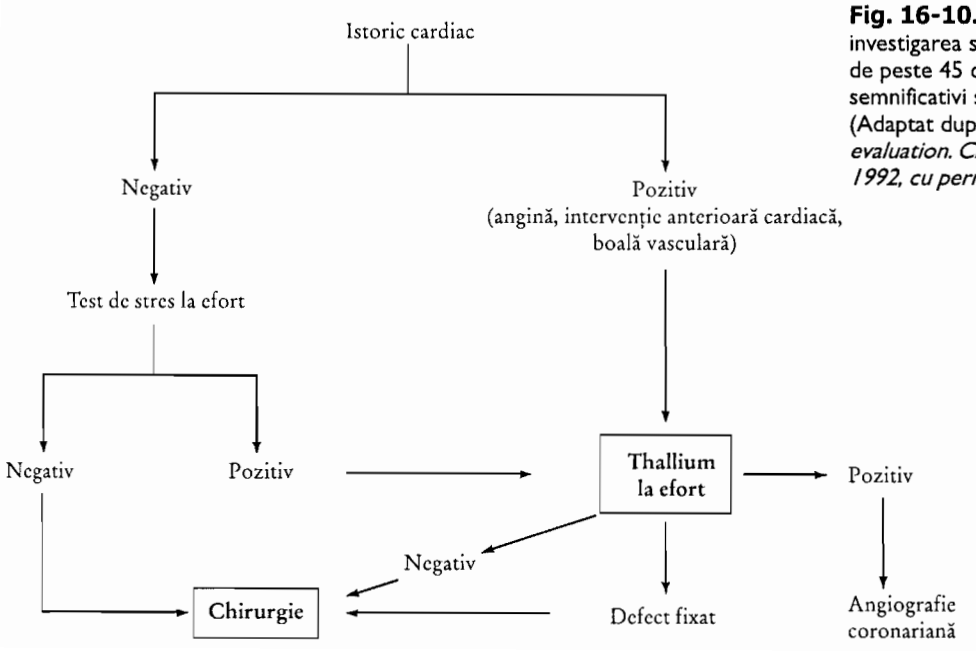


Fig. 16-10. Un algoritm sugerat pentru investigarea statusului cardiac la toți pacienții de peste 45 de ani sau la cei cu factori de risc semnificativi supuși chirurgiei toracice majore. (Adaptat după *Miller JI: Preoperative evaluation. Chest Surg Clin North Am 4:702, 1992, cu permisiunea.)*

determină modificări similare ale funcției pulmonare și au complicații inițial asemănătoare; în cazul rezecției pulmonare, unele dintre aceste modificări pot fi permanente. Intensitatea acestor schimbări este influențată de o boală pulmonară preexistentă, de durata operației, de utilizarea de analgezice postoperator și de imobilizarea la pat. Pacienții fără afecțiune pulmonară dezvoltă modificări similare și constituie subiectul unor complicații asemănătoare, deși riscurile sunt mult mai mici. Modificările pulmonare apar la nivelul (1) volumelor pulmonare, (2) patternului ventilator, (3) schimburilor gazoase respiratorii și (4) mecanismelor de apărare.

Volumele pulmonare. Capacitatea pulmonară totală și fiecare dintre subdiviziunile ei sunt reduse semnificativ după o intervenție abdominală sau toracică. CV se reduce cu 25-50% sau mai mult, cu o scădere maximă apărând în timpul primelor 4 zile postoperator. Similar, capacitatea reziduală funcțională și volumul expirator de rezervă sunt scăzute, cu o revenire gradată spre normal începând în a doua săptămână după operație. Reducerea volumelor pulmonare se însoțește frecvent de o creștere a volumului de închidere (închiderea precoce a căilor aeriene) și potențează dezvoltarea atelectaziei. Dacă s-a efectuat o rezecție pulmonară, magnitudinea modificărilor este chiar mai mare și este proporțională cu cantitatea de plămân funcțional care s-a îndepărtat.

Patternul ventilator. Efectul sedativ al agentului anestezic și al analgezicelor postoperatorii, combinat cu durerea severă a inciziei de toracotomie, determină reducerea drastică a volumului curent după operație. Răspunsul anticipat este o creștere suficientă a ratei respiratorii pentru a menține minut ventilația. Narcoticele parenterale utilizate în mod obișnuit pentru a controla durerea postoperatorie deprimă centrul respirator, inhibând creșterea ratei compensatorii și conducând la retenție de dioxid de carbon cu hipoxemie. Agenții antiinflamatori nesteroidieni (de exemplu, indometacin sau ketorolac) oferă frecvent ameliorarea durerii, aproape echivalent cu narcoticele, fără depresie respiratorie, însă pot avea toxicitate semnificativă gastrointestinală și renală.

Alt efect important în modificarea patternului ventilator este reducerea semnificativă a hiperinflațiilor normale periodice sau eliminarea lor (suspinului). Adulții normali suspină cu o rată de nouă sau zece ori pe oră în condiții de repaus. O dată cu pierderea hiperinflațiilor periodice, se produce o închidere a unităților pulmonare care conduce la atelectazie și la o scădere a complianței.

Schimburile gazoase. Scăderea PaO_2 și creșterea ușoară a $PaCO_2$ sunt frecvente pe măsură ce pacienții își revin din anestezie. În general, $PaCO_2$ revine la normal sau scade sub acesta în perioada imediat postoperatorie, în timp ce PaO_2 poate rămâne scăzută de-a lungul primei săptămâni. Factorii responsabili pentru reducerea PaO_2 includ raporturi ventilație-perfuzie anormale și șuntul intrapulmonar asociat cu atelectazia.

Mecanisme de apărare pulmonară. Plămânul este protejat în mod normal împotriva particulelor și microbilor inhalați prin câteva mecanisme. Reflexul de tuse protejează căile aeriene superioare împotriva materiei inhalate sau aspirate în trunchiul traheobronșic. Clearance-ul particulelor și microbilor inhalați în căile aeriene inferioare depinde de sistemul mucociliar, iar alveolele sunt apărate prin transportul mucociliar, drenajul limfatic și macrofagele alveolare. Deoarece tusea este inhibată prin mai multe mecanisme în perioada postoperatorie, există o insuficiență semnificativă a acestor mecanisme de apărare. Funcția ciliară este scăzută, iar factori multipli, din care face parte hipoxemia arterială, deprimă activitatea macrofagelor alveolare. În sfârșit, compoziția și proprietățile fizice ale mucusului sunt alterate într-un mod care reduce eficiența sistemului de transport mucociliar.

Măsuri preventive. Multe dintre aceste modificări în ventilația postoperatorie pot fi minimalizate sau prevenite prin optimizarea preoperatorie a pacientului în ceea ce privește funcția cardiopulmonară, utilizând un tratament medicamentos corespunzător (antibiotice, mucolitice, bronhodilatatoare etc.) și reechilibrare. În perioada postoperatorie este importantă ameliorarea durerii. În ultimele două decade, au fost introduse multe măsuri de ameliorare a durerii în încercarea de a oferi pacientului o evoluție postoperatorie fără durere, iar utilizarea de rutină a acestora este importantă pentru a preveni complicațiile postoperatorii.

Controlul durerii. În primele câteva zile postoperatorii, tratamentul eficient al durerii incizionale are o importanță centrală în menținerea unei ventilații adecvate. Durerea care acompaniază incizia de toracotomie este severă și invalidantă. Dacă nu este bine tratată, ea va determina hipoventilație, retenție de secreții, atelectazie, hipoxie, hipoxemie, efort respirator superficial și ineficient și pneumonie. Există o dispută constantă pentru a găsi balanța delicată dintre administrarea unei medicații suficiente pentru durere, astfel încât pacienții să fie capabili să tușească, fără să le dăm prea mult, astfel încât să-și piardă inițiativa de a o face.

Durerea este tratată frecvent prin administrarea narcoticelor parenteral, intramuscular sau intravenos, după o schemă fixă (după ceas) sau la cerere (p.r.n.). În special când se administrează la cerere, utilizarea acestor narcotice se poate asocia cu fluctuații ale vigilenței pacientului mergând de la apatie cu depresie respiratorie și suprimarea tusei, până la durere severă și anxietate. Când narcoticele parenterale sunt utilizate ca mijloace primare de control al durerii post-toracotomie, ele sunt administrate cel mai bine printr-o perfuzie continuă intravenoasă reglată atent prin observație sau printr-un dispozitiv de analgezie controlat de pacient (ACP). Aceste dispozitive permit ameliorarea continuă adecvată a durerii, fără somnolență inoportună. Succesul cu această abordare necesită o educație atentă a pacientului și o îngrijire riguroasă de către personalul mediu. Greața, voma și depresia respiratorie rămân efecte adverse potențiale.

Cercetările continuă pentru a găsi calea optimă de a controla durerea incizională și pleurală, fără consecințele deteriorante ale narcoticelor sistemice. Agenții anestezici locali cu durată scurtă (lidocaina) sau lungă (bupivacaina) de acțiune pot fi administrați o singură dată ca bloc intercostal, înainte de închiderea toracelui sau prin injectare intermitentă sau continuă prin catetere lăsate pe loc în spațiul pleural, la sfârșitul toracotomiei. Când se utilizează aceste metode, trebuie acordată o mare grijă pentru a evita injectarea inadvertentă intravasculară sau subdurală. La această tehnică s-a raportat uneori hipotensiune vasomotorie severă, pacientul trebuind să fie monitorizat atent ori de câte ori se utilizează metoda. Unii autori recomandă utilizarea crioanalgeziei nervului intercostal, raportându-se o ameliorare excelentă a durerii prin această abordare (fiecare nerv necesită o singură expunere de 30 s pe cateter). O complicație a acestei tehnici este nevralgia intercostală tardivă.

Există receptori opioizi la nivelul măduvei spinării cu mediatori specifici endorfinici sau enkefalinici. Utilizarea

perfuziei epidurale continue de compuși ne-morfinici, hidromorfonă sau fentanil, administrați prin cateter toracic sau lombar oferă un excelent control al durerii. Deși studii bine controlate nu au arătat că analgezia epidurală îmbunătățește funcția pulmonară, ea este considerată în multe centre ca fiind abordarea optimă pentru controlul durerii.

Progresele în tehnicile de anestezie, în special îmbunătățirile în aspectul sondelor endotraheale cu lumen dublu, oferă chirurgului alte moduri de a reduce durerea post-toracotomie. Când intervenția se realiza în jurul unui plămân retractat, dar plin, în mișcare, era necesară expunerea largă pentru disecția hilară delicată. Capacitatea de a lucra în torace cu un plămân complet golit încurajează chirurgii să evite secționarea inutilă a coastei și să caute alte mijloace mai puțin traumatice pentru a pătrunde în torace. Urschel a raportat o serie largă de rezecții lobare în ambele cavități toracice printr-o sternotomie mediană. Experiența vastă cu această incizie la populația cu intervenții pe cord deschis a demonstrat că ea este mult mai puțin dureroasă și mult mai bine tolerată fiziologic. Alții au încurajat inciziile cu conservarea mușchilor pentru a permite rezecții majore, fără necesitatea de a secționa mușchii centurii scapulare. Această incizie este rapid deschisă, rapid închisă și lasă un perete toracic cu o integritate mai funcțională. Durerea postoperatorie este mai mică. Combinarea acestor incizii mai puțin traumatice cu infuzia intrapleurală de bupivacaină sau analgezie epidurală ca modalitate de a controla durerea câștigă teren în întreaga lume.

Complicații. Complicațiile pulmonare ale intervențiilor toracice își au originea în aceste modificări postoperatorii ale fiziologiei și încep, de obicei, în sala de operații sau curând după aceea. Principalele complicații pulmonare cuprind atelectazia și infecțiile pulmonare.

Atelectazia. Atelectazia începe ca o închidere a unităților pulmonare, determinând microatelectazia, o formă difuză sublobulară care nu se observă pe radiografia toracică și macroatelectazia – colapsul unui segment, lob sau a întregului plămân. Cele trei mecanisme care sunt considerate responsabile pentru atelectazie sunt accentuări ale modificărilor fiziopatologice postoperatorii descrise mai sus: (1) retenția secrețiilor bronhopulmonare, (2) reducerea hiperinflațiilor și (3) scăderea volumului expirator de rezervă.

Retenția secrețiilor constituie o cauză majoră a atelectaziei la pacienții cu bronșită cronică. Ea este mai redusă la pacienții cu plămâni normali, cu toate că și ei dezvoltă fie micro-atelectazie, fie macroatelectazie. Scăderea inspirului maxim și volumul curent redus contribuie la micșorarea complianței în perioada postoperatorie. Dacă nu sunt contracarate prin eforturi voluntare de a respira profund, inducerea tusei sau o terapie respiratorie atentă, aceste modificări vor contribui la dezvoltarea atelectaziei. Similar, reducerile postoperatorii ale volumelor pulmonare sunt proporționale cu închiderea căilor aeriene care se asociază cu modificările patternului ventilator.

Pneumonia. Complicațiile infecțioase bronhopulmonare postoperatorii constau în traheobronșite și pneumonii. Deși aceste complicații apar și la pacienți „normali", incidența lor este mai mare la pacienții cu o boală preexistentă cronică a căilor aeriene. Reducerea tusei, atelectazia, scăderea clearance-ului mucociliar a particulelor și bacteriilor inhalate, durerea și medicamentele analgezice contribuie, toate, la aceste complicații infecțioase. Interferența cu mecanismul de clearance mucociliar conduce la proliferarea bacteriană rapidă în aria de atelectazie, distal de obstrucție. O importanță egală o are demonstrarea faptului că tractul respirator devine colonizat cu bacili gram negativi, în special în prezența intubației traheale, comei, hipotensiunii, hipoxiei, acidozei și azotemiei. Multe dintre aceste condiții există în perioada postoperatorie la pacienții care au fost supuși unor intervenții toracice majore.

Complicații cardiovasculare. Infarctul miocardic post-operator, accidentul cerebrovascular, embolia sau tromboza arterială periferică apar rar după rezecția pulmonară. Aceste complicații pot fi evitate dacă pacienții sunt evaluați atent preoperator pentru o boală cardiovasculară și tratați cu o medicație corespunzătoare.

Cea mai frecventă complicație cardiacă este aritmia supraventriculară, de obicei fibrilația atrială. Aceasta apare la aproximativ 17% din pacienții cu lobectomie, la 25% din cei cu pneumectomie și la 33% din pacienții cu pneumectomie extrapleurală. Riscul de aritmii atriale postoperatorii crește cu vârsta, fiind mai frecvente după 60 de ani. Digoxina, utilizată în trecut de rutină pentru a preveni sau trata aritmiile atriale post-toracotomie, s-a dovedit a fi ineficientă în studii prospective privitoare la acestea. Medicamentele blocante ale canalelor de calciu, în special diltiazemul, oferă un tratament eficient și reduce frecvența acestei complicații.

Tromboza venoasă profundă (TVP) constituie o altă complicație potențială după toracotomie. Ca și pentru alte intervenții majore, frecvența TVP este legată de tipul și durata operației, antecedentele de TVP, capacitatea pacientului de a relua mersul postoperator și de alte probleme medicale ale pacientului (de exemplu, obezitatea). Profilaxia de rutină a TVP prin compresia venoasă intermitentă externă sau cu heparină subcutanat reprezintă o parte esențială a terapiei postoperatorii pentru pacienții supuși unor intervenții toracice majore.

Alte complicații. Alte complicații apar mai puțin frecvent după toracotomie. Insuficiența renală, de obicei tanzitorie, poate apărea la pacienții cu o boală renală preexistentă care primesc medicamente nefrotoxice (antibiotice aminoglucozide, agenți anti-inflamatori nesteroidieni). Infecțiile plăgii și empiemele apar la mai puțin de 5% din pacienți. Profilaxia antibiotică perioperatorie de rutină cu cefalosporine reduce riscul unor astfel de infecții postoperatorii.

TRAUMATISME TORACICE

Considerații generale. Traumatismul reprezintă cauza determinantă a decesului, spitalizării și incapacității pe termen scurt și lung pentru toate vârstele, de la sfârșitul primului an de viață până spre patruzeci de ani. 25% din toate decesele prin traumatism sunt rezultatul leziunilor toracice solitare; afecțiunile respiratorii contribuie semnificativ în 75% din decesele traumatice. Sistemul respirator funcționează cu o limită mică de siguranță, iar afectarea fizică a integrității sistemului, care este prezentă în traumatism, trebuie corectată rapid, altfel vor apărea modificări ireversibile rezultate din hipoxia la nivelul structurilor vitale. Prin pierderea completă a oxigenului și cu necesități normale tisulare de oxigen (de ex. o temperatură normală a ambientului), astfel de modificări apar în doar patru minute. Perturbări minore ale transferării prelungesc timpul de toleranță, însă este evident că întârzierea diagnosticului corect al insuficienței sau elementelor care afectează sistemul și a corectării prompte a lor are un risc progresiv pentru pacient. 85% din pacienții cu afectări toracice periculoase pentru viață pot fi tratați prin intervenții simple.

Considerațiile generale despre managementul unui pacient traumatizat sunt discutate în capitolul 6. Statusul funcțional cardiopulmonar de dinainte de traumatism trebuie atent evaluat. Fractura costală sau pneumotoraxul moderat care este bine tolerat fără spitalizare, la un pacient sănătos, tânăr, poate conduce la pneumonie, empiem sau deces la un pacient în vârstă, cu o boală respiratorie cronică. Pacientul cu o boală cardiacă preexistentă este vulnerabil în special la apariția edemului pulmonar și a hipoxiei care apar prin administrarea rapidă de fluide intravenos în timpul resuscitării.

Pentru a determina severitatea traumei, trebuie realizată o evaluare rapidă, globală a pacientului. Traumatismul toracic se asociază frecvent cu alte leziuni, iar suprapunerea părții superioare a abdomenului peste cutia toracică dă o zonă limită care este dificil de evaluat și care constituie frecvent locul unor traumatisme combinate. Pacienții care nu pot descrie simptomele din cauza leziunilor craniene asociate sau șocului profund sunt deosebit de dificil de evaluat.

Tipuri de traumatisme. Traumatismele toracice sunt clasificate de obicei în funcție de tipul de leziune care determină afectarea. Frecvent, traumatismul este influențat de circumstanța în care apare (militară sau civilă, urban sau rural). Majoritatea leziunilor militare sunt plăgi penetrante cu viteză mare. Plăgile prin împușcare cu viteză redusă sunt înlocuite de plăgile produse de cuțit ca cele mai frecvente în populația civilă urbană. Traumatismele nepenetrante prin accidente rutiere sau profesionale (de exemplu forestiere) constituie majoritatea afectărilor rurale. Plăgile penetrante devin din ce în ce mai întâlnite în zonele suburbane și rurale, din cauza creșterii crimelor violente, iar traumatismele nepenetrante apar de asemenea frecvent în zonele urbane.

Rata de mortalitate a traumatismelor majore nepenetrante a scăzut constant în timpul ultimului sfert de secol, însă complicațiile și decesul corelate cu contuzia pulmonară, insuficiența respiratorie posttraumatică și afectarea inimii și a vaselor mari sunt semnificative. O caracteristică a traumatismelor nepenetrante este că magnitudinea maximă a pierderii funcționale cardiopulmonare și adesea diagnosticul complet necesită câteva zile pentru a deveni foarte evidente.

Plăgile penetrante de la nivelul regiunii toracice inferioare sunt perfide. În mod normal, diafragmul ajunge în timpul expirului spre nivelul mameloanelor, iar traumatismele penetrante în această zonă pot afecta viscerele subdiafragmatice. Unii chirurgi consideră că o plagă înjunghiată a părții inferioare stângi a toracelui necesită explorarea abdominală precoce, deoarece cuțitul poate să fi lezat splina, stomacul sau colonul. Afectările abdominale la acești pacienți pot fi dominate de leziunile toracice mai evidente și pot fi omise prin lavajul peritoneal inițial. Consecința erorii este costisitoare. Deoarece ficatul constituie, de obicei, structura abdominală traumatizată prin plăgile înjunghiate din partea dreaptă care penetrează diafragmul, este rezonabil să întârziem explorarea până când pacientul este mai stabil. Explorarea abdominală precoce este indicată dacă există dovezi de hemoragie continuă. Consecința tardivă a lacerațiilor diafragmatice justifică refacerea operatorie de îndată ce aceasta se poate face în siguranță.

Oricare ar fi cauza, principiile de tratament trebuie să rămână focalizate asupra sistemelor mecanice implicate: pompa, hidromecanica și plămânii (sistemul de sucțiune-eliminare care aspiră aerul atmosferic în alveole și îl expulzează). Pompa trebuie să funcționeze, iar vasele trebuie să aibă integritatea și conținutul corespunzător pentru a transporta gazele spre și de la țesuturi.

Stări care necesită corectarea urgentă

Obstrucția căilor aeriene. Cei mai mulți pacienți cu afectare majoră a căilor aeriene care conduce la obstrucție nu vor supraviețui accidentului inițial; cauza care determină decesul la locul accidentului este obstrucția căilor aeriene. Obstrucția căilor aeriene poate fi corectabilă în orice moment al resuscitării și transportului precoce al pacientului. Orofaringele trebuie curățat de resturile mecanice, iar bărbia și gâtul trebuie poziționate pentru a facilita deschiderea faringelui

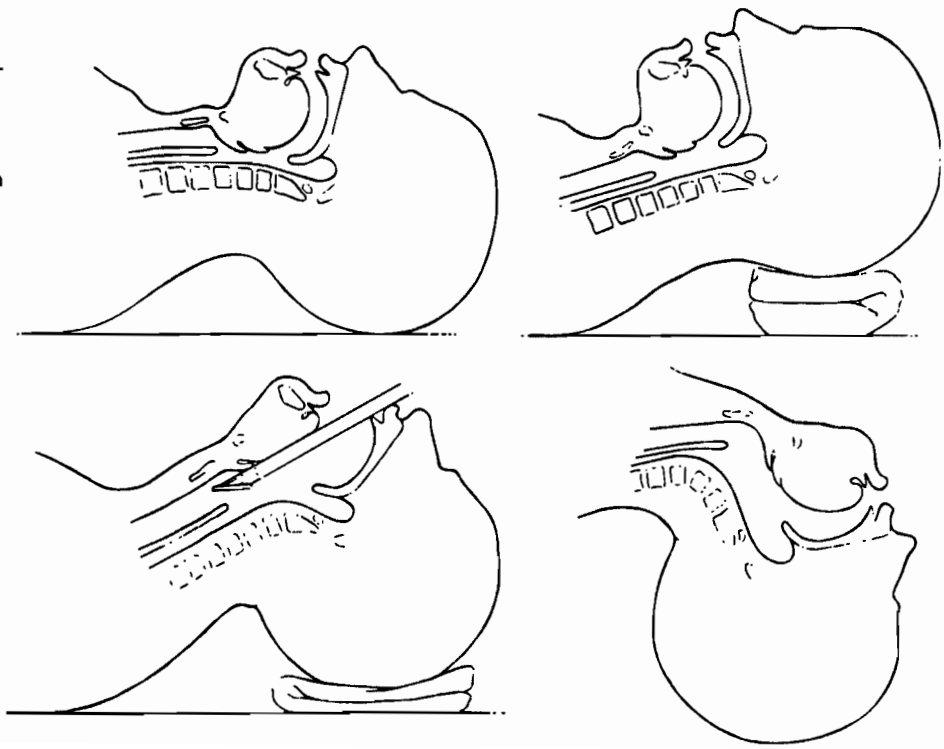


Fig. 16-11. Extensia gâtului este frecvent înțeleasă greșit ca fiind poziția adecvată pentru accesul căilor aeriene. După cum se arată, gâtul trebuie *flectat* cu bărbia ridicată pentru a îndrepta căile aeriene ca să vizualizăm corzile într-un câmp optim al deschiderii supralaringiene.

posterior. Până când va fi determinată stabilitatea vertebrelor cervicale, gâtul trebuie poziționat doar printr-o mișcare de împingere anterioară a bărbiei, în timp ce se aplică o tracțiune cefalică continuă (Fig. 16-11). În cazul în care căile aeriene superioare rămân la risc după curățare și poziționare, este indicată intubația traheală. Dacă aceasta poate fi efectuată în siguranță, se recomandă intubația orotraheală cu o sondă endotraheală de 8 mm sau mai mult. Dacă se suspectează un traumatism al spinei cervicale și afectarea țesuturilor moi ale etajului mijlociu al feței nu este extinsă, se preferă intubația nazotraheală, chiar dacă sonda nazotraheală de calibru mic poate împiedica examinarea ulterioară cu un bronhoscop flexibil. Intubarea orotraheală cu fibre optice efectuată peste un bronhoscop flexibil constituie o altă metodă sigură de obținere a controlului căilor aeriene la pacienții cu fracturi ale spinei cervicale sau platoului cribriform.

Dacă echipamentul sau specialistul nu sunt disponibile sau dacă traumatismul căilor aeriene exclude accesul de sus, în siguranță, spre corzile vocale, trebuie efectuată cricotiroidotomia. Dacă este disponibil oxigen cu presiune înaltă, poate fi utilizată ventilația cu cateter jet (pasajul percutanat al unui cateter de 12 gauge sau mai mult prin membrana cricotiroidiană), în timp ce pacientul este stabilizat și pregătirile pentru intubația traheală sunt completate.

Pneumotoraxul în tensiune. Atunci când s-a produs un traumatism al parenchimului pulmonar care permite aerului să intre în spațiul pleural la fiecare efort respirator și când efectul de supapă al leziunii împiedică aerul reintrat din arborele bronșic să iasă prin trahee în timpul expirației, se produce o tensiune în spațiul pleural, până ce se va atinge echilibrarea cu presiunile negative pe care pacientul va fi capabil să le genereze; în acest moment, ventilația eficientă încetează, iar sângele venos nu mai poate intra în torace. Mecanica producerii pneumotoraxului în tensiune poate să nu fie evidentă la prima observare a pacientului. Prima manifestare poate fi durerea, fără evidențe ale insuficienței respiratorii. Totuși, dacă plaga pulmonară se comportă ca o valvă restrictivă, o anumită cantitate de aer va scăpa în cavitatea pleurală la fiecare inspirație sau la fiecare tuse. Treptat, presiunea intrapleurală crește, plămânul se colabează și se dezvoltă pneumotoraxul sufocant. Deplasarea mediastinală și compresiunea venelor mari conduc la o scădere a debitului cardiac care poate produce moartea subită.

Diagnosticul trebuie stabilit rapid prin observarea unui pacient cu venele gâtului dilatate, făcând efort respirator, dar nu și mișcări respiratorii și incapabil să deplaseze aerul. El este imediat confirmat prin hiperrezonanța la percutarea hemitoracelui traumatizat și absența sau asurzirea murmurului vezicular. Eliberarea imediată a tensiunii prin puncționarea cu un ac de calibru mare, urmată de inserția unui tub de toracostomie este salvatoare.

Pneumotoraxul deschis. Plaga toracică aspirativă este aceea în care un segment de perete toracic a fost distrus complet, pe toată grosimea lui, și presiunea intrapleurală negativă aspiră aerul direct prin defectul peretelui toracic, în loc de trahee, spre alveole. Ea apare cel mai frecvent după împușcarea cu arme de foc, explozii cu fragmente zburătoare sau traumatisme prin înțepare. Se poate asocia sau nu cu afectarea parenchimului subiacent.

Diagnosticul poate fi făcut prin remarcarea unui pacient cu venele gâtului normale sau colabate, care efectuează mișcări respiratorii, dar nu deplasează aerul. Confirmarea este imediată prin inspecția toracelui pacientului și observarea plăgii. Pacientul se stabilizează prin orice tip de obturare mecanică a plăgii deschise. De îndată ce este posibil, trebuie efectuat un pansament ocluziv și inserat un cateter intercostal în cavitatea pleurală. Trebuie efectuată apoi debridarea precoce și închiderea corespunzătoare a plăgii.

Instabilitatea toracică majoră. Când traumatismele severe nepenetrante conduc la fracturi duble a patru sau mai multe coaste, un segment al peretelui toracic devine instabil. La efortul inspirator, presiunea negativă din torace trage segmentul instabil al peretelui în interior, printr-o mișcare paradoxală. Pacientul este incapabil să producă o presiune negativă intratraheală suficientă pentru a menține o ventilație adecvată, apărând atelectazia, hipoxia și hipercapnia. Un pacient care este conștient poate susține segmentul suficient pentru a-l face inaparent la examinarea superficială, însă supraefortul continuu în încercarea de a deplasa aerul conduce curând la oboseală și poate determina decompensarea respiratorie bruscă. Insuficiența progresivă este agravată de producerea contuziei pulmonare care acompaniază traumatismul nepenetrant, suficient pentru a fractura mai multe coaste. La un pacient inconștient, leziunea poate fi mai puțin periculoasă, deoarece ea este mai rapid recunoscută și tratată corect devreme.

În instabilitatea toracică majoră, diagnosticul poate fi dificil dacă peretele toracic nu este vizualizat în timpul efortului respirator. Dacă este inconștient, pacientul efectuează în mod obișnuit mișcări respiratorii puternice, dar deplasează puțin aer; segmentul paradoxal trebuie observat. Pacientul care este treaz poate avea o respirație foarte rapidă, superficială, de 40 respirații/minut sau mai mult. Alte aspecte ale conduitei în traumatismele instabile minore sunt discutate mai jos, dar când este diagnosticată instabilitatea majoră, sunt necesare intubația endotraheală și ventilația cu presiune pozitivă controlată.

Hemotoraxul masiv. În cazul în care o cantitate de sânge de 1500 ml sau mai mult este îndepărtată acut din cavitatea pleurală la plasarea unui tub de toracostomie, o proporție mare de pacienți vor avea o leziune corectabilă chirurgical, necesitând toracotomia urgentă. Dacă se constată că un pacient cu traumatism penetrant sau cu fracturi costale multiple are un hemotorax complet subacut datorat contuziei însoțit de hipotensiune, trebuie inserat un tub toracic. Dacă se constată un hemotorax masiv, pacientul trebuie dus direct în sala de operație, concomitent cu resuscitarea volumului sangvin.

Stări care necesită toracotomia de urgență

Hemoragia intrapleurală continuă. Dacă după plasarea inițială a unui tub de toracostomie sângerarea continuă cu o rată care depășește 100 ml/h timp de 6 ore sau mai mult, majoritatea chirurgilor sunt de acord, în prezent, că este prezentă o leziune corectabilă chirurgical. De obicei este o sângerare dintr-un vas intercostal, deoarece sângerarea dintr-un sistem pulmonar cu o presiune scăzută se oprește aproape întotdeauna când plămânul se reexpansionează după evacuarea spațiului pleural. În luarea unei decizii de a efectua explorarea chirurgicală, rata și patternul de sângerare sunt mai importante decât cantitatea.

Scurgerea masivă de aer. Această leziune neobișnuită rezultă de obicei prin compresiunea traheei pe corpii vertebrali de către volan ca urmare a coliziunilor frontale cu viteză mare. Poate apărea ruptura completă a traheei sau a bronhiilor mari. Traumatismul este frecvent fatal, dar poate fi

tolerat pentru o scurtă perioadă, dacă țesuturile moi mediastinale înconjurătoare mențin continuitatea căilor aeriene. Pot fi implicate toate nivelurile traheei și toate bronhiile mari; totuși, mai mult de 80% din aceste injurii apar la 2,5 cm de carină. Pacienții cu ruptura traheei intratoracice sau bronșică centrală prezintă o varietate de semne și simptome care depind de existența unei comunicări libere între locul leziunii și cavitatea pleurală. Caracteristicile patognomonice importante sunt atelectazia completă unilaterală în prezența unei pierderi mari de aer sau deplasarea simetrică în jos a ambelor hiluri. Traumatismele distale conduc adesea la pneumotorax, care este tratabil doar printr-un tub de toracostomie, deoarece scurgerea de aer este mică. Lazar a raportat un caz în care o ruptură completă a traheei chiar deasupra carinei, cu 6 cm de discontinuitate, a fost tolerată de un atlet tânăr timp de 24 de ore înainte de diagnosticul și repararea corespunzătoare.

O atenție deosebită trebuie avută în evaluarea pacienților cu pierderi masive de aer, deoarece bronhoscopia diagnostică extrem de agresivă sau intubația endotraheală și ventilația cu presiune pozitivă, înainte ca defectul să fie localizat corect și pregătirea pentru reparare să fie efectuată, pot conduce la moarte rapidă. Uneori, ca și în alte traumatisme traheobronșice, o leziune se poate închide etanș de la sine și nu poate fi recunoscută până când nu apare stenoza severă.

Alte indicații. Câteva alte cauze importante sunt redate aici, dar discutate în altă parte.

Tamponada pericardică apărută rapid sau acut
Insuficiența cardiacă acută secundară traumatizării valvulare sau septale
Mediastinul lărgit sau extins
Perforarea esofagului intratoracic

Traumatisme periculoase, dar mai puțin urgente

Ruptura diafragmului. Refacerea urgentă a rupturii masive a diafragmului este necesară dacă ventilația adecvată este împiedicată de herniera unui volum mare al conținutului abdominal. Totuși, în general, problemele acute asociate cu ruptura diafragmului sunt legate de leziunile auxiliare ale viscerelor abdominale care rezultă prin forța necesară pentru a rupe diafragmul. Traumatismul penetrant al toracelui inferior sau abdomenului superior și traumele prin strivire, cel mai frecvent secundare accidentelor rutiere, sunt cauzele obișnuite ale rupturii traumatice a diafragmului. Hemidiafragmul stâng este rupt mai frecvent decât cel drept prin traumatisme nepenetrante, cu un indice de aproximativ 9:1. Hemidiafragmul drept este protejat prin două mecanisme: ficatul din dreapta și inima în centru au un efect de tamponare care dispersează creșterea bruscă a presiunii intraabdominale; studiile pe cadavre au arătat o fragilitate intrinsecă a părții posterolaterale a diafragmului stâng. Când apare ruptura părții drepte, ficatul este, de obicei, singura structură abdominală care herniază devreme în torace, deși de-a lungul timpului prin defectul diafragmatic poate apărea aspirarea progresivă a stomacului în toracele drept. În ruptura hemidiafragmului stâng, stomacul, splina, colonul transvers stâng și epiploonul în orice combinație pot intra imediat în cavitatea pleurală. Dacă diagnosticul este întârziat pentru câteva zile sau mai mult, se produce o deplasare progresivă a viscerelor abdominale în torace sau distensia gazoasă progresivă a stomacului herniat. Ultimul poate apărea în ciuda intubației nazogastrice și poate precipita disfuncția respiratorie (Fig. 16-12).

Pacienții cu ruptură diafragmatică printr-un traumatism nepenetrant au, de obicei, leziuni asociate care necesită prima atenție și împiedică evaluarea inițială detaliată. Prima radiografie toracică după ruptura oricărui hemidiafragm poate să nu arate nimic mai mult decât o neclaritate a diafragmului, cu sau fără dovezi ale unui mic hemotorax. La unii pacienți, diagnosticul este stabilit foarte devreme, deoarece este observat tubul nazogastric culcat în limitele spațiului pleural stâng.

Traumatismele diafragmatice penetrante produc rar simptome imediate, exceptându-le pe cele legate de alte structuri care pot fi afectate. După câteva luni sau ani, se poate produce obstrucția gastrointestinală și se poate strangula viscerul herniat. Defectul din diafragm este mic și hernierea apare încet. Când diagnosticul se pune devreme, ore sau zile după traumatizare, repararea diafragmatică trebuie efectuată prin laparotomie, pentru a trata traumatismele intraabdominale asociate. Plaga de la nivelul hemidiafragmului variază de la o simplă tăietură radială până la o laceratie extinsă și complexă. De obicei, repararea este realizată prin sutura directă, însă uneori este necesară o protezare cu material nerezorbabil. Dacă diagnosticul este întârziat, se preferă abordarea transtoracică, deoarece ea oferă o expunere mai bună pentru a reduce hernia, pentru desfacerea aderențelor dintre viscerele abdominale și structurile intratoracice și repararea defectului diafragmatic.

Pneumotoraxul. În general pneumotoraxul este rezultatul traumatizării plămânului sau a arborelui traheobronșic. Perforația esofagiană poate fi urmată de un pneumomediastin care se rupe în cavitatea pleurală. În cazul în care pneumotoraxul se asociază cu o leziune nepenetrantă și coaste fracturate sau este rezultatul unei plăgi penetrante, există o cantitate variabilă de sânge în cavitatea pleurală. Dacă este prezent suficient sânge pentru a necesita extragerea sa sau transfuzia, el este denumit *hemopneumotorax.*

Pneumotoraxul poate varia de la o formă ușoară, care poate fi omisă la examinarea radiografică inițială până la o formă masivă, cu scurgere masivă de aer care deplasează mediastinul, împinge diafragmul și comprimă plămânul opus, așa cum s-a descris anterior pneumotoraxul în tensiune (Fig. 16-13). Un pneumotorax datorat unui traumatism pulmonar parenchimatos este autolimitat, deoarece producerea colapsului pulmonar se asociază cu coagularea sângelui în plagă, într-un efect de etanșeizare. Pentru unii pacienți, aderențele extinse deja prezente între pleura viscerală și parietală pot localiza aerul pleural și împiedică colapsul plămânului (Fig. 16-14).

La orice leziune toracică este înțelept să presupunem că este prezent un pnemotorax, până se va dovedi altfel. Din cauza durerii și mișcării limitate a toracelui de partea afectată, examinarea fizică este inadecvată pentru diagnosticul unui pneumotorax minim. Deoarece atenția poate fi îndreptată spre managementul altor traume și deoarece riscurile de dezvoltare a tensiunii sunt date de anestezia generală și ventilația cu presiune pozitivă, în general, trebuie plasate profilactic catetere de toracostomie, ori de câte ori există leziuni toracice semnificative. Cateterul este cel mai bine plasat pe linia axilară medie, imediat deasupra coastei a cincea, după ce explorarea digitală a asigurat că spațiul pleural este liber la locul de inserție.

Tratamentul unui pneumotorax obișnuit depinde de simptomele insuficienței respiratorii, de extensia pneumotoraxului și de prezența unui hemotorax semnificativ. Există tendința de a evalua pneumotoraxul în funcție de două dimensiuni exprimate pe radiografia toracică anteropos-

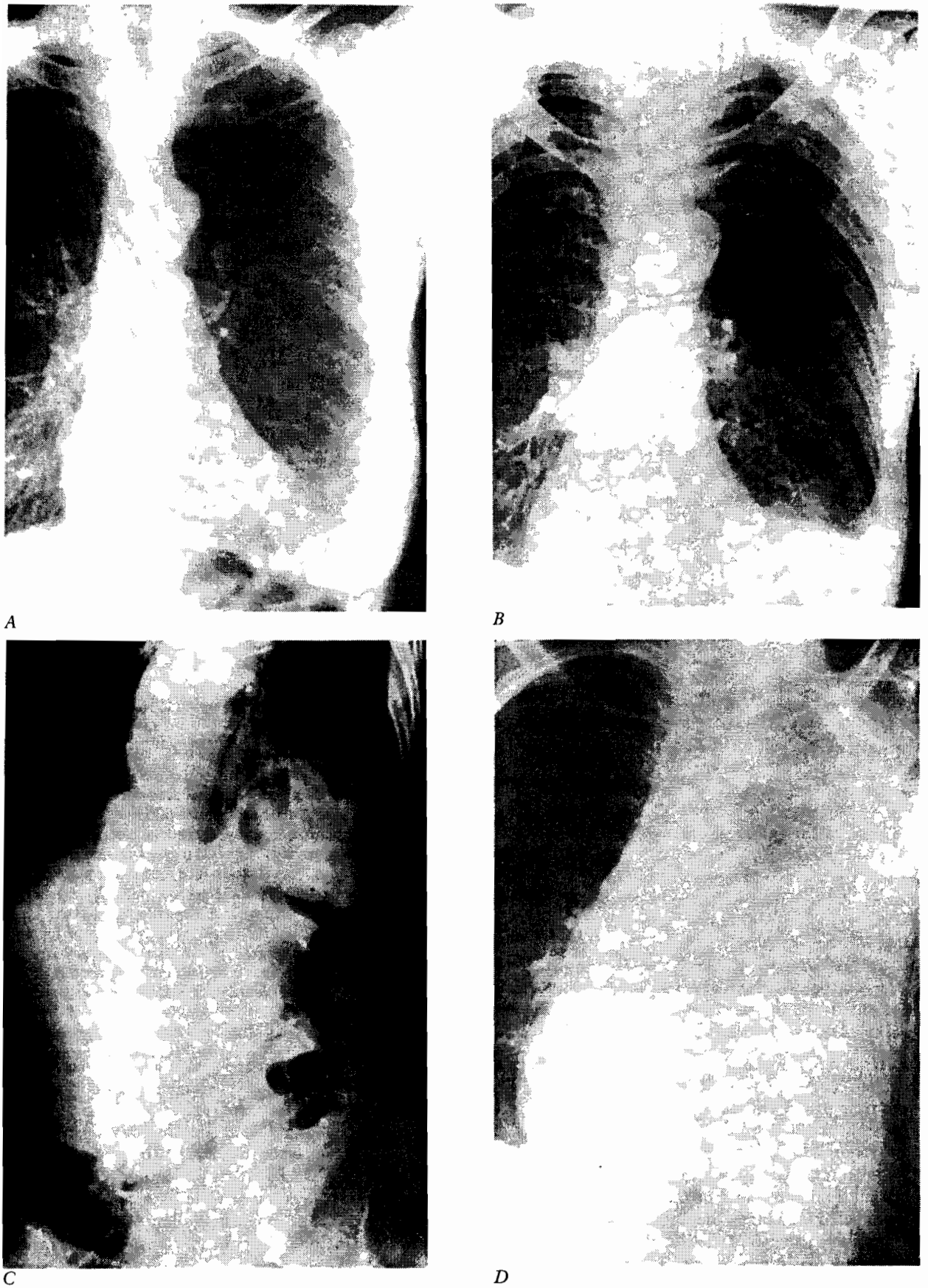
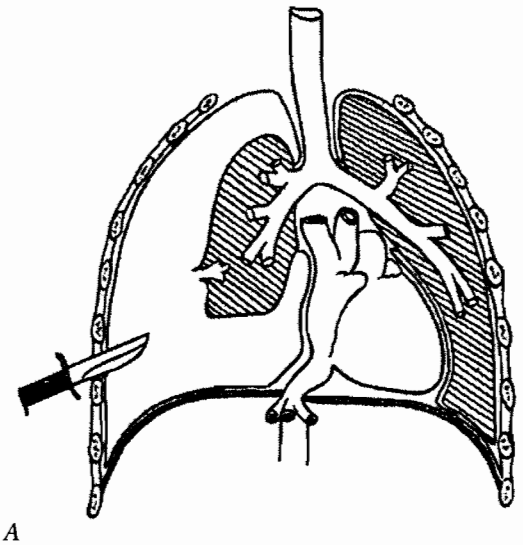
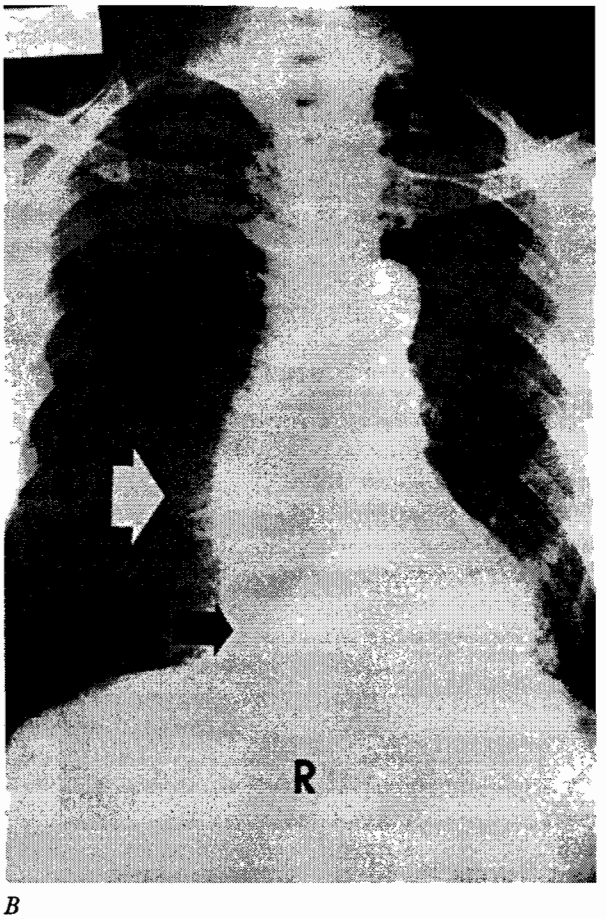


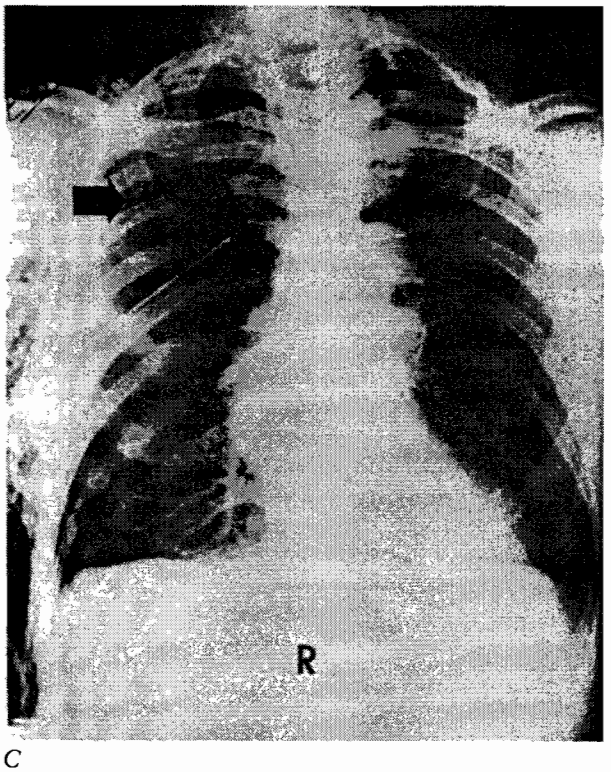
Fig. 16-12. *A-D.* Ruptura traumatică a diafragmului poate determina complicații rapid progresive și periculoase pentru viață, precoce sau tardiv după lezare. Pacientul ale căror filme sunt prezentate a dezvoltat hernierea progresivă a conținutului abdominal în toracele stâng, de-a lungul unei perioade de 3 zile înainte ca simptomele să conducă la efectuarea toracotomiei de urgență pentru rezecția intestinului subțire infarctizat. (*Courtesy of Dr. John H. M. Austin.*)



A



B



C

Fig. 16-13. *A.* Într-un pneumotorax în tensiune există o compresiune a plămânului controlateral și o deplasare a mediastinului, care poate reduce semnificativ întoarcerea venoasă la atrii. *B.* Dacă diagnosticul este puternic suspicionat, trebuie efectuată puncția aspirativă a spațiului pleural, fără să așteptăm radiografia toracică. La acest pacient, pneumotoraxul compresiv s-a produs încet și a devenit simptomatic puțin după ce s-a efectuat acest film. Săgeata inferioară indică deplasarea marginii drepte a inimii, iar plămânul este complet colabat (săgeata superioară). *C.* După puncția aspirativă, s-a plast un tub intercostal mare, însă o scurgere majoră de aer a continuat câteva zile și în final a necesitat inserarea unui cateter toracic suplimentar. Săgeata indică pleura viscerală, arătând expansiunea incompletă a plămânului.

terioară. În schimb, hemotoraxul trebuie apreciat ca un con modificat, iar când suprafața plămânului este separată de peretele toracic prin 3 cm sau mai mult, pacientul are un colaps pulmonar de 50% (prin volum) în loc de 25 sau 30% sugerat de radiografia toracică. Rar, când un pneumotorax datorat unui traumatism nepenetrant este mai mic decât aceste mărimi și nu este însoțit de o cantitate semnificativă de sânge sau lichid în cavitatea pleurală, tratamentul nu este necesar. Decizia de a nu îndepărta aerul pleural implică faptul că pacientul a suferit o leziune minoră, iar condițiile de observație sunt ideale. Aproximativ 1,25% din aer va fi absorbit zilnic, cu o expansiune completă estimată în 3-6 săptămâni.

Aspirarea aerului cu un ac și inserarea unui cateter intercostal doar dacă reapare colapsul pulmonar constituie o metodă rezonabilă de tratament, susținută de unii chiar când pneumotoraxul atinge aproape 50%. La toți pacienții cu un colaps mai mare de 50%, la cei cu hemopneumotorax și la cei la care pneumotoraxul este rezultatul unui traumatism penetrant, trebuie inserat un cateter intercostal care se atașează la un dispozitiv etanș subacvatic cu o presiune negativă de 10-25 cm H_2O. La majoritatea pacienților, reexpansiunea plămânului și încetarea scurgerii de aer apare în câteva ore sau câteva zile. Dacă nu, poate fi prezentă o leziune bronșică majoră și după metodele diagnostice corespunzătoare poate fi necesară toracotomia.

Utilizarea profilactică a antibioticelor sistemice la pacienții cu un traumatism toracic este controversată, iar utilizarea lor în cazurile de traumatism nepenetrant pare nejustificată. Simpla inserție a unui cateter intercostal nu necesită prescrierea de antibiotice.

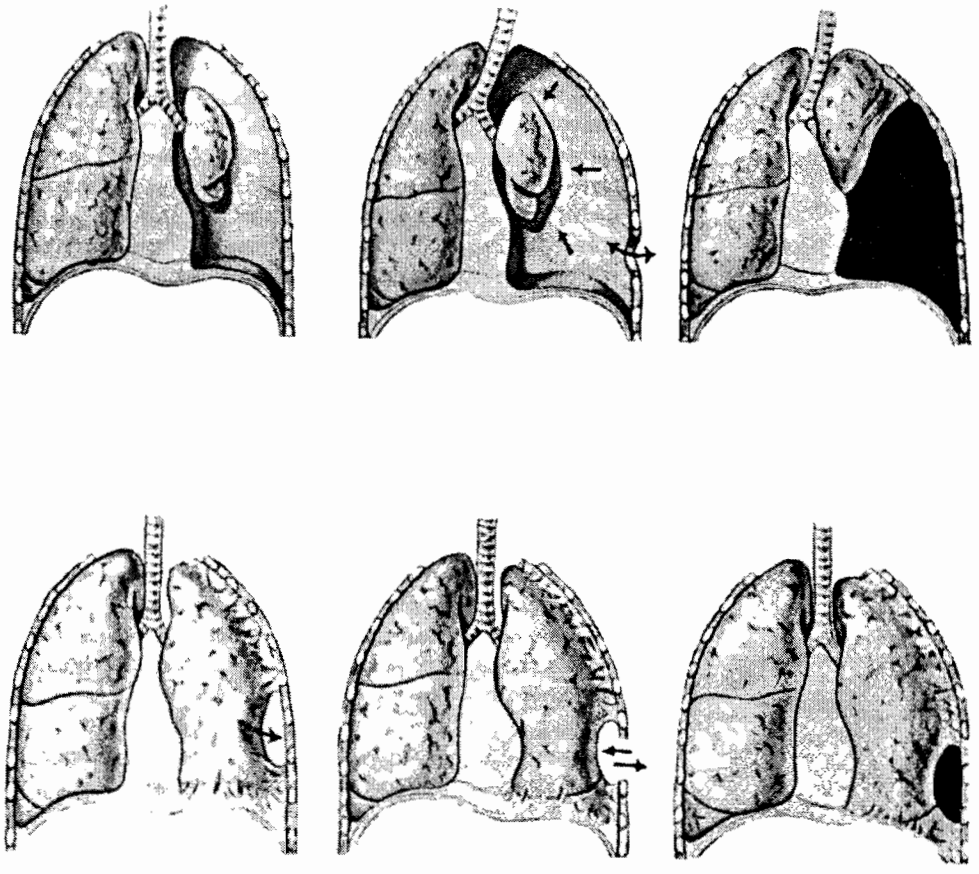


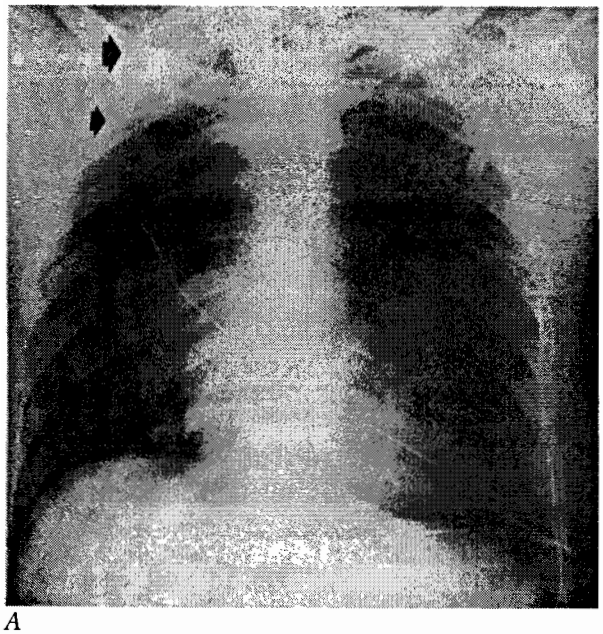
Fig. 16-14. Un spațiu pleural liber va permite producerea unui pneumotorax complet sau a unui hemotorax masiv. Aceste complicații potențial fatale nu pot apărea la pacienții cu un spațiu pleural obliterat. (Reprodus după: *Naciero EA: Chest Injuries. New York, Grune & Stratton, 1971, având permisiunea.*)

Emfizemul interstițial. La orice nivel, ruptura tractului respirator conduce la trecerea aerului în țesuturile înconjurătoare. Emfizemul mediastinal apare când aerul de la o plagă traheobronșică sau de la o perforație a esofagului intră în planurile tisulare areolare. Uneori, traumatismele nepenetrante ale toracelui pot distruge integritatea unui grup de bronhiole sau unități alveolare, fără ruperea pleurei viscerale. Pe măsură ce aerul scapă în interstițiul pulmonar, el disecă central, de-a lungul bronhiilor și vaselor pulmonare, ajungând în mediastin. Când pleura mediastinală rămâne intactă, pierderea progresivă de aer în țesut produce disecția spre gât, unde aerul scapă din planurile tisulare profunde și se răspândește în țesutul subcutanat. Producerea emfizemului subcutanat poate determina deformarea marcată a înfățișării pacientului, însă nu există motiv pentru a „trata" starea, exceptând luarea oricăror măsuri care sunt potrivite pentru oprirea scurgerii de aer. Trebuie găsită sursa pierderii, deoarece unele cauze potențiale (perforația esofagiană sau lezarea bronșică majoră) necesită intervenția precoce.

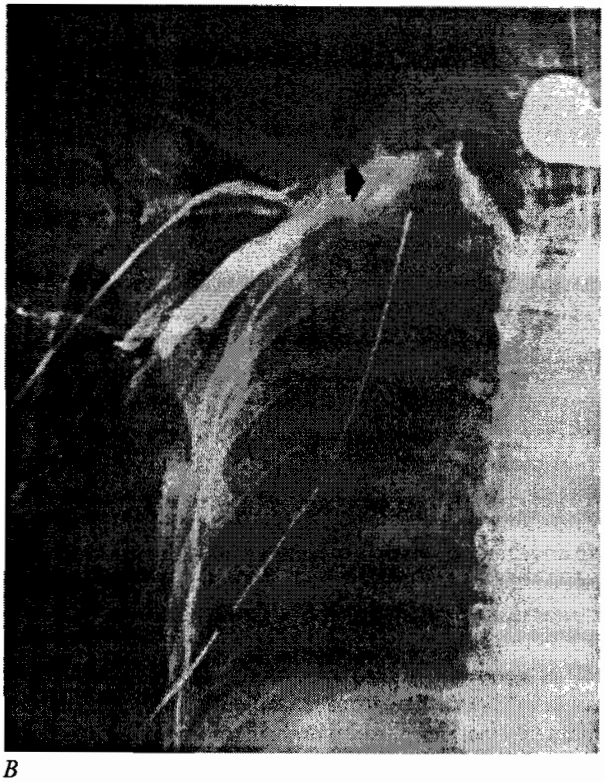
Fracturile costale și traumatismele mai puțin instabile. Cel mai frecvent traumatism al toracelui este fractura uneia sau mai multor coaste, cuprinzând fractura joncțiunii condrocostale („separare"). Se pare că mai puțin susceptibili la fracturile costale sunt copiii, dar radiografiile toracice sunt efectuate mai puțin frecvent la grupul de vârstă tânără cu traume minore. În traumatisme nepenetrante fracturile apar cel mai frecvent la nivelul coastelor mijlocii și inferioare, iar distribuția în plăgile penetrante variază în funcție de obiectele penetrante.

Fracturile primei coaste. Fracturile coastei întîi erau asociate în trecut cu o probabilitate înaltă de acompaniere cu fracturi costale superioare și leziuni ale vaselor majore. Rapoarte recente ale mai multor medici au demonstrat la o gamă largă de pacienți fracturi izolate ale primei coaste, fără alte leziuni semnificative ale aperturii toracice. Din cauza frecvenței relativ înalte a asocierii cu traumatisme craniene și maxilofaciale și ale coastei „surferilor" (o leziune care apare la surferii care efectuează manevre lay-back), este posibil ca leziunile izolate ale primei coaste să fie secundare smulgerii acesteia din inserțiile sale musculare, mai degrabă decât prin traumatismul direct al primei coaste care este relativ protejată. Există dovezi neconcludente că între fracturile primei și celei de-a doua coaste și traumatismul vaselor majore de la vârful hemitoracelui există o legătură directă (Fig. 16-15). La pacienții stabili cu fractura primei coaste care au (1) pulsații la nivelul extremității superioare absente sau reduse, (2) hemoragie, în special hematom extrapleural mare sau hemotorax sau (3) afectarea plexului brahial, trebuie avută în vedere arteriografia. Criterii suplimentare pentru angiografie sunt deplasarea fragmentelor și leziuni toracice multiple.

Fracturi multiple. Problema instabilității toracice masive a fost discutată puțin mai devreme. Grade mai mici de instabilitate apar ori de câte ori există fracturi multiple ale structurilor scheletice ale peretelui toracic. Instabilitatea toracică este prezentă când există mișcări respiratorii paradoxale într-un segment al peretelui toracic. Aceasta necesită cel puțin două fracturi segmentare în fiecare trei coaste adiacente sau cartilaje costale sau alte multiple combinații ale fracturilor costale sau sternale cu separare costocondrală sau condrosternală. În absența structurilor intratoracice rupte, segmentele instabile posterioare sunt mai ușor de tratat datorită suportului muscular și scapular puternic și tendinței naturale a pacientului de a sta culcat, cu spatele pe saltea.



A



B

Fig. 16-15. *A.* Prima radiografie toracică la un bărbat în vârstă de 25 de ani care a suferit un accident de motocicletă arată o fractură a primei coaste drepte (săgeata superioară) și un mic hematom extrapleural la nivelul apexului drept (săgeata inferioară). *B.* Din cauza producerii bruște a unui hemotorax masiv (2000 ml de sânge) pe partea dreaptă, la trei zile după internare s-au efectuat o arteriogramă și venogramă subclaviculare. Sângerarea s-a oprit spontan, iar venograma arată o leziune a venei subclavii la nivelul locului de fractură.

Scopurile majore ale tratamentului sunt stabilizarea peretelui toracic, reducerea spațiului mort respirator și managementul contuziei pulmonare subiacente. În trecut, pentru tratamentul instabilității toracice erau recomandate intubarea endotraheală sau traheostomia precoce pentru a permite accesul ușor, în vederea aspirării traheobronșice și pentru a facilita stabilizarea internă a peretelui toracic prin ventilația mecanică. Îmbunătățirile în terapia respiratorie, monitorizarea la patul pacientului și tratamentul durerii permit acum individualizarea tratamentului pacienților cu leziuni toracice instabile. Severitatea contuziei pulmonare asociate și extensia tratamentui eficient al durerii care va permite toaleta adecvată pulmonară dictează frecvent dacă sunt necesare sau nu intubația și suportul ventilator. În această privință, analgezia epidurală sau blocarea nervoasă intercostală ar trebui utilizate fără restricții pentru a oferi ameliorarea durerii. Pentru anumiți pacienți cu o zonă mică de instabilitate și leziune pulmonară minimă, observarea atentă permite restabilirea satisfăcătoare, fără utilizarea ventilației asistate. Intubarea va fi întârziată până când apare dovada clară a necesității suportului ventilator: o rată respiratorie de 40 respirații/min, o $PaCO_2$ scăzută (dovada efortului excesiv de respirație pentru a menține oxigenarea adecvată) sau o PaO_2 sub 60 torri la o fracție de oxigen inspirat de peste 0,5. Rar, un pacient care se prezintă cu fracturi localizate ale peretelui toracic este supus stabilizării operatorii directe. Când este posibilă, această abordare poate scurta convalescența. Alte tehnici pentru stabilizarea segmentului instabil, cum sunt utilizarea pansamentului compresiv extern sau aplicarea unei tracțiuni prin încercuirea coastelor fracturate cu un prosop cu clipuri sau sârmă, sunt de domeniul trecutului.

Au fost publicate câteva studii de urmărire pe termen lung care analizează consecințele tardive ale traumatismelor toracice instabile. Incapacitatea semnificativă a fost raportată la 50-64% din pacienți, cu durere ca simptom frecvent rezidual. Într-un studiu, s-a constatat că la 40% din pacienții examinați a fost necesară schimbarea stilului de viață ca urmare a traumatismului toracic. Atenția asupra reabilitării precoce și continue a acestor pacienți traumatizați este indubitabil indicată prin aceste caracteristici.

Alte fracturi costale. O deplasare în interior a fragmentelor fracturate în momentul traumatismului lezează parenchimul pulmonar și produce un pneumotorax cu sângerare în cavitatea pleurală. La fractura unei singure coaste, incidența pneumotoraxului nu este mare, însă există o probabilitate crescută a acestei complicații pe măsură ce numărul de coaste fracturate crește. Pneumotoraxul poate apărea la câteva ore sau chiar zile după ce s-a produs traumatismul. Hemotoraxul cu un grad semnificativ care apare în fracturile costale este, în general, rezultatul lezării unei artere intercostale, mai degrabă decât sângerarea din plămân. Sângerarea poate fi moderată la început sau poate să reapară după un interval de câteva zile și poate fi periculoasă pentru viață. La un pacient care are multiple fracturi costale, cu fracturi segmentare ale uneia sau mai multor coaste, un pneumotorax tardiv sau un hemotorax pot coincide cu mișcarea fragmentelor costale demonstrată pe radiografii toracice seriate.

La pacienții în vârstă sau cronici, fracturile costale pot apărea la tuse severă sau la încordarea puternică. Apariția unei fracturi spontane trebuie să atenționeze medicul asupra posibilității unei anormalități osoase cum ar fi un neoplasm metastatic sau hiperparatiroidism. Pneumotoraxul și hemo-

toraxul sunt rare în fracturile costale care nu sunt rezultatul unor traumatisme externe.

Diagnosticul unei fracturi costale trebuie suspicionat prin durerea de tip pleural și sensibilitatea marcată la nivelul zonei de fractură. O contuzie localizată a structurilor peretelui toracic poate mima simptomele, inclusiv respirațiile superficiale cu restricția mișcării peretelui toracic. Fracturile în lemn verde sunt cele care nu se asociază cu separarea fragmentelor și pot să nu fie evidente la examinarea radiografiei toracice inițiale. Pot trece câteva săptămâni până ca fractura suspicionată să fie confirmată. Când pacientul are două sau mai multe coaste adiacente fracturate, în special dacă acestea sunt rupte în mai multe locuri (fracturi segmentare), diagnosticul este stabilit cu mare certitudine doar prin examinare. Fracturile cartilajelor și separarea fie de coastă, fie de stern nu sunt evidențiate pe radiografiile toracice. Într-un rezumat al practicii în camera de urgență, Thompson și colaboratorii au evidențiat cum tratamentul este rar influențat de radiografiile costale și îndeamnă la o încredere mai mare în constatările fizice și evitarea eforturilor de a obține radiografii de confirmare, în afara situațiilor în care concluziile pot modifica tratamentul.

Principalul scop al tratamentului pentru pacienții fără leziuni serioase este ameliorarea durerii. Dacă aceasta este realizată, pacienții își pot relua activitățile lor normale, exceptând pe cele care necesită un efort mare. Imobilizarea strânsă a toracelui sau bandajul acestuia pentru a menține zona de fractură trebuie evitate la toți, dar mai ales la cei foarte tineri. La majoritatea celorlalți pacienți, o analgezie adecvată orală sau blocajul nervos intercostal plus analgezice orale oferă o ameliorare rezonabilă a durerii cu un risc minim de efecte secundare (Fig. 16-16). Bandajul și imobilizarea sunt riscante în special la pacienții în vârstă și la cei cu boală pulmonară cronică. Poate fi necesar ca blocajul nervos să fie repetat zilnic, timp de câteva zile, dar o singură injecție este suficientă pentru indivizii ale căror traumatisme nu necesită spitalizare. Un pacient cu fracturi costale care sunt însoțite de un pneumotorax minim (< 1,5 cm separare între plămân și peretele toracic intern, pe radiografie) poate fi tratat ca un pacient în ambulator.

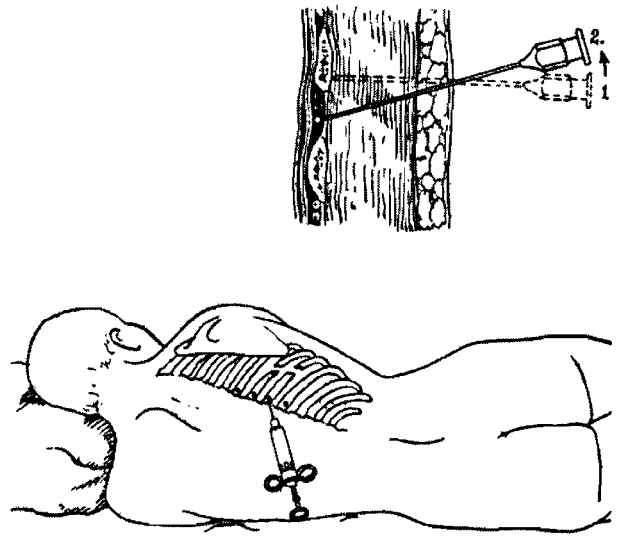


Fig. 16-16. Blocarea nervilor intercostali este foarte eficientă în ameliorarea durerii din fracturile costale. Trebuie blocați nervii supra- și subiacenți coastelor fracturate, în plus față de cei care corespund acestora.

Fracturi sternale. Orice traumatism nepenetrant major al peretelui toracic anterior poate determina fractura sternului. Astfel de fracturi pot apărea singure sau în combinație cu fracturi costale multiple. În general, fracturile sunt transversale și sunt localizate la nivelul corpului sternal, la joncțiunea cu manubriul sau lângă această joncțiune (Fig. 16-17). Traumatismul este dureros și poate fi indicat cu precizie de un pacient conștient. Diagnosticul trebuie pus la examinarea fizică și confirmat prin radiografii laterale sau tomografii ale sternului. Este esențial să excludem un traumatism semnificativ al structurilor adiacente, în special al inimii. În absența altei leziuni majore, tratamentul fracturii este țintit spre ameliorarea durerii și observarea semnelor de dificultate respiratorie. La pacienții cu funcție pulmonară compromisă sau instabilitate evidentă a fragmentelor este necesar un tratament mai energic, ca de exemplu ventilația cu presiune pozitivă sau reducerea și stabilizarea operatorie a fragmentelor. Când durerea dintr-o fractură sternală persistă pentru o perioadă lungă de timp, trebuie suspectată o falsă articulație. Aceasta este rezultatul unei dislocări persistente a fragmentului proximal. În această circumstanță, este indicată reducerea deschisă.

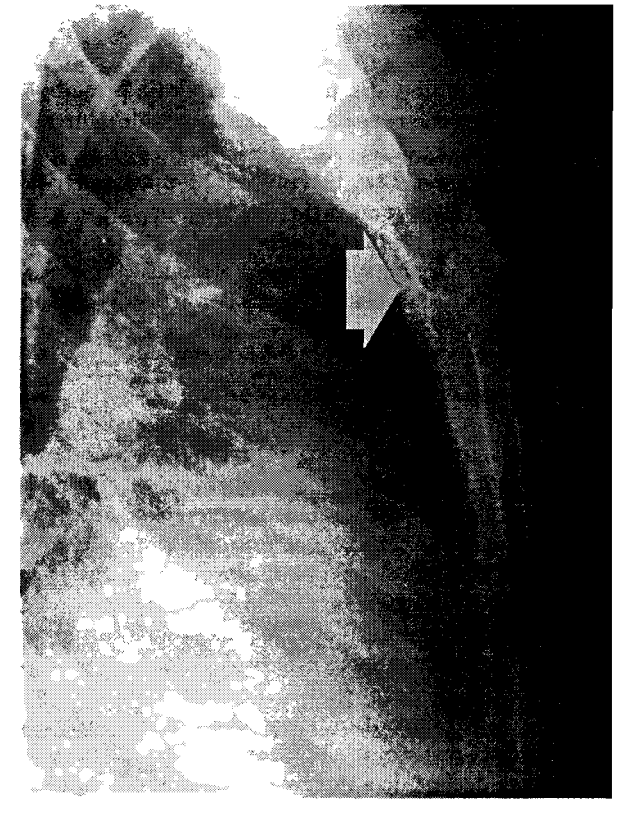


Fig. 16-17. O radiografie toracică laterală arată tipul de fractură sternală care apare când șoferul unei mașini este proiectat pe volan.

Hemotoraxul. Sângerarea intratoracică apare la orice formă de traumatism toracic care distruge țesuturile. De

obicei, hemotoraxul se dezvoltă în timpul traumei, însă uneori sângerarea întârzie câteva zile. Rar, un hematom extrapleural se rupe în cavitatea pleurală și dă impresia unei hemoragii tardive.

Sângerarea din plămân ca rezultat al fracturilor costale, plăgilor înjunghiate sau împușcate cu proiectile mici se oprește, în general, înainte de a se pierde un volum suficient pentru a necesita toracotomia de urgență. Experiența militară și civilă acumulată arată că puțin mai mult de 10% din pacienții cu hemotorax traumatic necesită toracotomie pentru controlul sângerării sau pentru delimitarea extensiei injuriei.

Mișcarea diafragmului și a structurilor toracice determină defibrinarea parțială a sângelui care este revărsat în cavitatea pleurală, iar coagularea este incompletă, de obicei. Când coagularea este suficientă, interferă cu drenajul eficient al sângelui pleural prin cateterele intercostale, ultimul înfundându-se frecvent cu un cheag de sânge. Enzimele pleurale încep să producă liza cheagului în câteva ore de la oprirea sângerării, iar procesul de hemoliză cu eliberarea de proteine crește presiunea osmotică. Dacă spațiul pleural nu este drenat adecvat, transsudarea fluidului în spațiu produce o compresie semnificativă a plămânului și o deplasare a mediastinului spre hemitoracele opus.

Problemele diagnosticului principal în managementul unui pacient cu un hemotorax traumatic sunt constituite de cantitatea sângerării, dacă este continuă și dacă se oprește și coagulează când este îndepărtat cheagul. În funcție de tipul și extensia leziunii, semnele generale de pierdere sangvină, semnele fizice de prezență a fluidului în cavitatea pleurală și constatările pe radiografia toracică constituie principii de ghidare pentru evaluarea extensiei hemotoraxului. Între 400 și 500 mL de sânge pot fi ascunși de diafragm pe radiografia toracică verticală și 1 L sau mai mult pot fi omiși pe un film în supinație. Un hemotorax mare poate fi omis pe radiografia toracică verticală doar dacă observatorul nu este informat de fenomenul de trapping subpulmonar al sângelui (Fig. 16-18). O radiografie în decubit lateral poate confirma diagnosticul de hemotorax și ghidează plasarea unui cateter de drenaj corespunzător.

Un hemotorax mic care produce un pic mai mult decât acoperirea unghiului costofrenic pe radiografia toracică nu necesită inițial tratament; urmărirea radiografică la intervale potrivite va ajuta la decizia de a drena cavitatea pleurală în cazul în care există o acumulare progresivă. Când hemotoraxul depășește o cantitate care umple șanțurile costofrenice sau când există un pneumotorax asociat, trebuie plasate unul sau mai multe catetere în cavitatea pleurală, prin spațiul intercostal șapte sau opt, pe linia axilară posterioară. Aspirarea lentă prin catetere este utilă când se combină cu eforturile active de dezobstruare a tuburilor de cheagurile sangvine. Dacă drenajul inițial al sângelui este urmat de sângerare continuă, în absența unui defect de coagulare, trebuie luată decizia de a interveni operator, cu o estimare largă a posibilelor surse de sângerare.

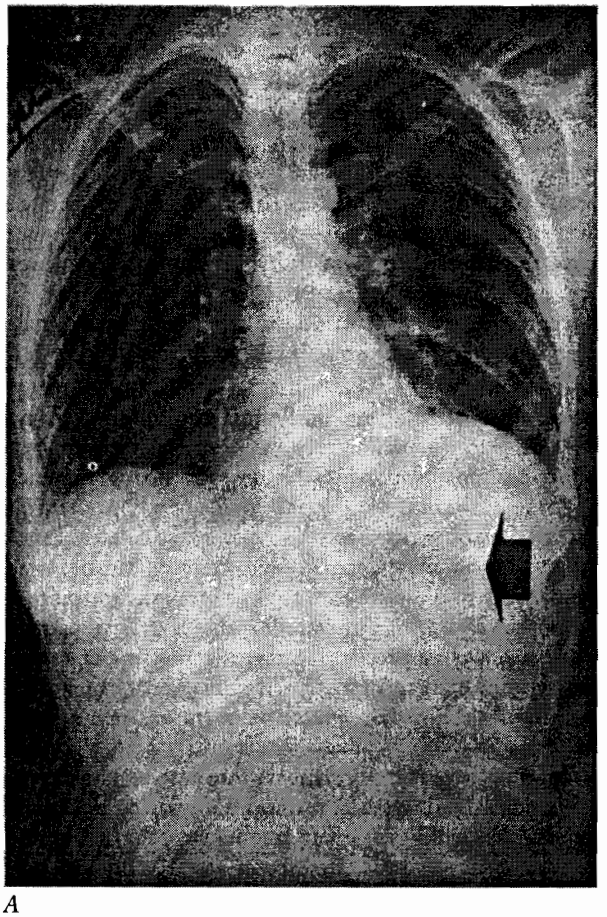
În cazul unui hemotorax major, succesul drenajului prin tub este împiedicat frecvent de cheagul extins care îl obstruează. Un tub toracic nefuncțional reprezintă o răspundere față de pacient datorită disconfortului și riscului de infecție de la plaga tegumentară la cheagul pleural. În special în traumatismele penetrante, un hemotorax care nu este drenat adecvat prin cateterele intercostale se poate transforma în empiem. Un risc adițional îl constituie organizarea cheagului rezidual, formând un fibrotorax. Coselli și colegii din Huston au revăzut experiența lor cu hemotoraxul coagulat și au constatat că toracotomia precoce reduce substanțial timpul de spitalizare și ratele de empiem. Videotoracoscopia a devenit o cale eficientă și mai puțin invazivă de a evacua un hemotorax coagulat. Toracotomia se efectuează doar dacă este necesară o expunere mai largă pentru a trata o sursă activă de sângerare sau dacă este necesară decorticarea extinsă a plămânului.

Traumatismele traheobronșice. Tratamentul leziunilor traheobronșice masive a fost discutat mai sus. Pentru traumatismele penetrante mici ale traheei intratoracice și bronhiilor majore, traheostomia și decompresiunea pleurală eficientă pot oferi un tratament definitiv satisfăcător. Leziunile care se asociază cu un defect real al peretelui traheobronșic, inclusiv ruptura parțială, necesită explorarea și repararea operatorie. Traheostomia este necesară pentru a preveni presiunile intratraheale înalte și pentru a permite ingrijirea postoperatorie a traheei, însă trebuie evitată ventilația asistată cu presiune pozitivă.

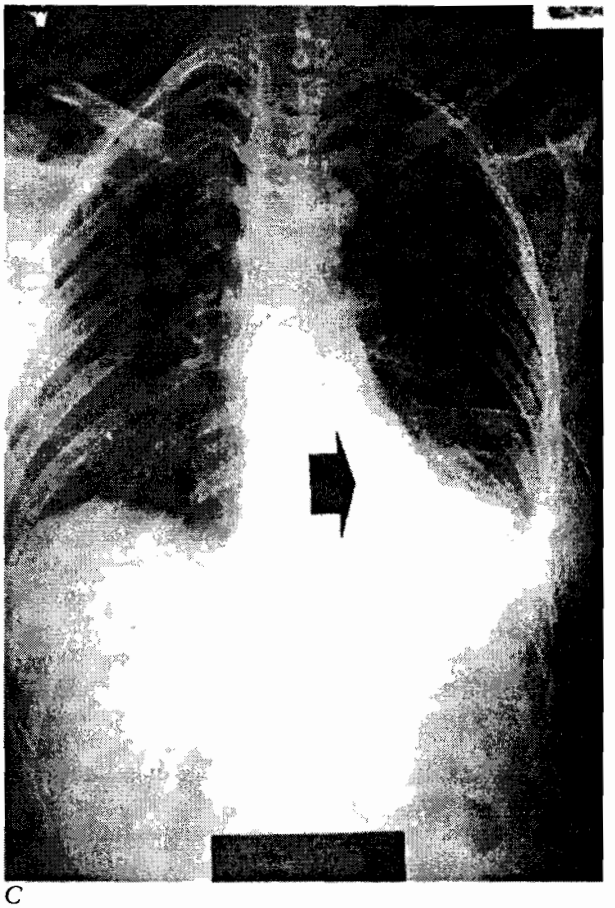
Traumatismele penetrante ale bronhiilor lobare sau segmentare produc un tablou clinic similar leziunilor traheobronșice proximale. Pneumotoraxul bilateral este rar, iar problema imediată este de a începe tratamentul scurgerilor majore de aer și de a confirma prezența unei leziuni bronșice majore. Scurgerea bronșică de aer se oprește adesea spontan, curând după ce s-a inserat un cateter intercostal. Diagnosticul definitiv poate fi întârziat dacă bronhia se obstruează cu un cheag sangvin sau cu mucus, iar scurgerea de aer încetează. În aceste condiții, lobul sau segmentul pulmonar devine atelectatic și rezistă metodelor tradiționale de a produce reexpansionarea. Dacă nu apare infecția, bronhia traumatizată se poate vindeca cu o distorsiune și o obstrucție semnificative sau atelectazia poate persista și conduce ulterior la un diagnostic corect. Repararea operatorie a bronhiei rupte poate fi efectuată chiar la mai mulți ani de la traumatism. Dacă se produce infecția la locul traumatismului bronșic, pacientul face pneumonie, bronșiectazii distale și empiem. În acest caz, este necesară rezecția bronhiei și a lobului pulmonar implicat.

Traumatismele pulmonare. Plămânii au o capacitate remarcabilă de a tolera traumatismele penetrante și nepenetrante, fără sechele tardive. Plăgile toracice prin împușcare de către civili penetrează plămânul mai frecvent decât alte structuri, iar majoritatea pacienților fără alte leziuni semnificative pot fi tratați fără o toracotomie. Orice obiect penetrant produce o scurgere de aer, cu un grad variabil de pneumotorax. Ruperea țesutului de-a lungul traiectului proiectilului determină sângerare, care de obicei încetează pe măsură ce parenchimul afectat se umflă și se umple cu cheaguri sangvine. În plăgile cu glonț de calibru mic și viteză redusă care traversează plămânul la periferie, cantitatea de țesut afectat este destul de mică pentru ca urmărirea radiografică tardivă să nu identifice zona traumatizată. Pentru gloanțele cu viteză mare, distrugerea țesutului este mai largă; un traseu periferic al glonțului poate conduce la o afectare ireversibilă a unui hil lobar sau pulmonar.

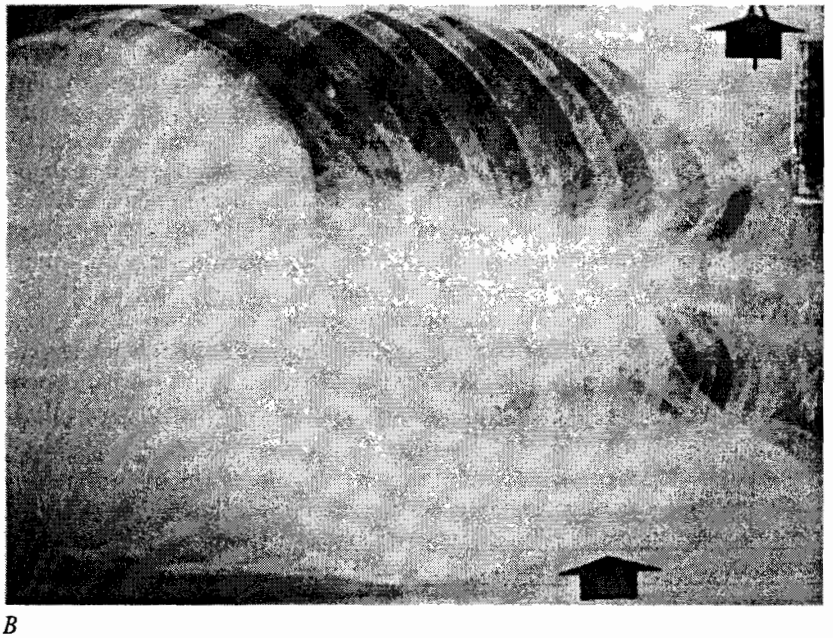
Managementul imediat al unui pacient cu un traumatism penetrant constă în inserarea cel puțin a unui cateter intercostal pentru evacuarea hemopneumotoraxului asociat. Determinări seriate ale gazelor sangvine arteriale și evaluarea frecventă a capacității ventilatorii a pacientului permit o estimare globală a efectului traumatismului asupra schimburilor respiratorii. Plăgile penetrante cu viteză redusă



A



C



B

Fig. 16-18. Hemotorax traumatic datorat unei plăgi înjunghiate a toracelui stâng la o femeie de 32 de ani. *A.* Prima radiografie toracică arată o ridicare a diafragmului stâng, iar medicul de urgență nu a suspectat un hemotorax. Chirurgul consultat a suspicionat un trapping subpulmonar al hemotoraxului datorită distanței dintre vârful aparent al diafragmului și camera cu aer a stomacului (săgeata). *B.* O radiografie în decubit lateral arată o colecție mare de sânge în hemitoracele stâng. *C.* Inserarea unui tub intercostal a condus la drenajul a 600 mL de sânge. Totuși, radiografia toracică indică prezența de sânge și cheaguri reziduale în cavitatea pleurală (săgeata).

necesită rar asistarea ventilatorie sau intervenția chirurgicală. Totuși, plăgile împușcate cu viteză mare necesită frecvent toracotomie pentru a controla sângerarea sau pentru a rezeca un plămân afectat ireversibil.

Contuzia pulmonară. Contuzia pulmonară este consecința traumatismelor nepenetrante ale plămânului. Dintre cauzele frecvente de contuzie fac parte decelerarea rapidă a toracelui contra unui obiect fix (de exemplu un volan de automobil), căderile de la înălțime și traumatismele prin suflu. În special la persoanele tinere, contuzia pulmonară severă apare prin transmiterea unei forțe prin peretele toracic, cu fracturi minime ale coastelor sau sternului. La persoanele de vârstă medie sau în vârstă, contuzia pulmonară semnificativă se însoțește, de regulă, cu fracturi multiple ale cutiei toracice.

Plămânul contuzionat se caracterizează prin ruptura capilară care conduce la hemoragie intraalveolară și inter-

stițială, edem, obstrucția căilor aeriene mici cu proteine și lichid și infiltrare leucocitară. Radiografiile toracice seriate efectuate chiar după traumatism arată un infiltrat opac care progresează în mărime și densitate de-a lungul unei perioade de 24-48 de ore. Deși intensitatea lezării pulmonare este direct proporțională cu regiunea peretelui toracic care este traumatizat, un efect de „contralovitură" poate fi responsabil de o distribuție mai largă a afectării pulmonare. În cazul în care contuzia nu implică doar o mică regiune dintr-un singur plămân, ea poate conduce la pierderea serioasă a funcției respiratorii. Lezarea asociată a peretelui toracic este agravată de pierderea complianței pulmonare, ceea ce mărește efortul respirator. Micile arii de atelectazie devin confluente, iar hipoxia progresivă diminuează suplimentar capacitatea pacientului de a compensa pierderea funcției.

Contuzia pulmonară constituie frecvent o parte din traumatismele toracice majore care includ una sau mai multe fracturi ale cutiei toracice, pneumotorax și hemotorax. Dacă nu este prezent inițial, pneumotoraxul se poate dezvolta ulterior prin ruptura parenchimului pulmonar contuzionat. Deși este mai rară la pacienții care supraviețuiesc până la spital, o dilacerare pulmonară majoră reprezintă extensia maximă a contuziei pulmonare. În unele cazuri ruptura țesutului este rezultatul penetrării extinse de către fragmente costale, iar în altele factorul determinant este probabil o forță de forfecare extremă. Constatările clinice și radiografice indică un traumatism toracic sever, dar nu diferențiază un pacient cu o dilacerare pulmonară majoră de unul cu o contuzie pulmonară și hemopneumotorax asociat. Hemoragia continuă sau necontrolată și scurgerea masivă de aer necesită, în general, o toracotomie precoce. Rezecția pulmonară majoră poate fi necesară, iar rata de mortalitate este mare.

Tratamentul contuziei pulmonare trebuie să cuprindă o evaluare clinică corectă a schimburilor gazoase ale pacientului și monitorizarea atentă prin măsurători seriate ale gazelor sangvine arteriale. Steroizii nu au rol în tratamentul contuziei pulmonare.

Un procent mare de pacienți necesită temporar ventilație asistată și este evident că în momentul internării trebuie efectuată intubația endotraheală sau nazotraheală. Fără discuții, terapia respiratorie intensivă, inclusiv suportul ventilator, trebuie inițiate înainte ca decompensarea cardiopulmonară să necesite măsuri de tratament care adaugă riscuri suplimentare. Criteriile pentru instituirea ventilației asistate sunt indicate în Tabelul 16-3. Pentru majoritatea pacienților, necesitatea ventilației asistate nu se extinde pentru mai mult de câteva zile, dacă nu există o leziune majoră a peretelui toracic sau a altor regiuni ale corpului.

Insuficiența pulmonară posttraumatică. Producerea insuficienței respiratorii acute este de așteptat la un procent mare de pacienți care suferă un traumatism toracic major. Statusul pulmonar preexistent influențează severitatea insuficienței respiratorii, iar extensia afectării pulmonare curente determină dacă pacientul va supraviețui. Evaluarea inițială a schimburilor respiratorii și a capacității ventilatorii, confirmată prin măsurători ale dinamicii pulmonare și ale gazelor sangvine arteriale, trebuie urmată de reevaluări seriate.

În special la pacienții care au suferit traume multiple, se poate produce un sindrom de detresă respiratorie care nu depinde de extensia leziunii toracice. Termenii vechi utilizați pentru a denumi insuficiența respiratorie post-traumatică cuprindeau *plămânul umed, plămânul de șoc, atelectazia congestivă* și *sindromul de detresă respiratorie a adultului.* Există cu siguranță unele coincidențe în producerea diferitelor forme de insuficiență respiratorie care urmează traumelor majore și este important să determinăm cauzele specifice la fiecare pacient. Blaisdell și Lewis au prezentat o discuție amănunțită a insuficienței pulmonare posttraumatice, alegând termenul de *sindrom de detresă respiratorie de șoc și traumă* pentru acele cazuri nedatorate unei cauze specifice. Ei sugerează că opt explicații diferite pentru insuficiența respiratorie, altele decât pentru sindromul de detresă respiratorie, apar cu o frevență moderată la pacienții care suferă traumatisme majore. Dintre acestea fac parte aspirația, atelectazia simplă, contuzia pulmonară, embolia grăsoasă, pneumonia, pneumotoraxul, edemul pulmonar și embolia pulmonară.

Pe baza experienței lor cu un număr mare de pacienți, Blaisdell și Lewis au constatat că sindromul de detresă respiratorie (SDR) este unul și același cu sindromul emboliei grăsoase. Presupus inițial a rezulta din embolia grăsoasă de la o fractură a unui os lung, sindromul constă în manifestări pulmonare, neurologice și sistemice. Manifestările pulmonare apar primele, în general la 24-36 de ore de la lezare și constau în dispnee, tahicardie, febră și cianoză. Demonstrarea că o mare parte din grăsimea care apare în sânge după traumatism reprezintă o mobilizare a acizilor grași liberi din grăsimile neutre ale organismului, ca rezultat al șocului și nivelurilor crescute de catecolamine, a ajutat la înțelegerea mecanismului acestei stări. Deoarece la toți pacienții poate fi demonstrat un oarecare grad de coagulare intravasculară,

Tabelul 16-3

Criteriile pentru ventilația asistată

Funcția	*Valori normale*	*Ventilație*
Dinamica pulmonară:		
Rata respiratorie	12-20	> 35
Capacitatea vitală, mL/kg	65-75	< 15
Forța inspiratorie maximă, cmH_2O (valori negative)	75-100	< 24-35
Schimburi gazoase:		
PaO_2, torr	76-100 (aer din cameră)	< 65-70 (oxigen adăugat)
Diferența de oxigen alveolar-arterial, torr (100% oxigen)	30-70	> 350
$PaCO_2$, torr	35-45	> 50
Raport spațiu mort/volum curent	0,25-0,40	> 0,6

aceasta constituie aproape sigur un factor în producerea acestui sindrom.

Pentru pacienții care suferă un traumatism toracic sever, este imposibil să definim care parte din insuficiența lor respiratorie este rezultatul traumatismului direct și cât de mult este consecința SDR. Tratamentul trebuie să se bazeze pe corectarea efectelor directe ale traumei și pe anticiparea sau recunoașterea precoce a insuficienței respiratorii. Modificările radiologice ale SDR, constând în infiltrate pulmonare difuze care progresează, devenind confluente, se pot suprapune pe efectele contuziei pulmonare și atelectaziei. Modificările observate pe radiografii toracice seriate sunt mai lente decît modificările pulmonare, un pacient putând fi în insuficiență respiratorie critică înainte ca filmele să arate o leziune pulmonară progresivă.

Conduita SDR necesită menținerea unei funcții cardiovasculare bune și instituirea promptă a suportului ventilator. Înlocuirea volemică adecvată pentru pierderile externe de lichide și sânge este complicată de pierderile lichidiene interne datorate permeabilității capilare crescute în plămân, în toate zonele de traumatism tisular direct și, într-un grad variabil, în întreg organismul. Pentru ghidarea terapiei lichidiene și diuretice, plasarea unui cateter Swan-Ganz pentru a măsura presiunile din atriul stâng și artera pulmonară este superioară monitorizării presiunii venoase centrale. Necesitatea suportului inotrop miocardic poate fi detectată devreme prin acest acces la presiunile inimii stângi.

Tehnicile moderne de suport ventilator permit o selecție largă a metodelor de respirație asistată. Acestea trebuie alese astfel încât să optimizeze oxigenarea, în timp ce minimalizează presiunile aeriene și efectele adverse asupra funcției cardiovasculare. Nu există un rol clar al utilizării steroizilor, care nu s-au dovedit a fi eficienți în prevenirea sau convertirea SDR. Supraviețuirea pacientului depinde de terapia suportivă respiratorie minuțioasă și de tratamentul intensiv al stărilor care pot agrava SDR (de exemplu, sepsis intraabdominal, pierderi sangvine continue care necesită transfuzii).

PERETELE TORACIC

Malformații congenitale

Toracele excavat

Cea mai frecventă malformație congenitală a peretelui toracic este toracele excavat, în care corpul sternului este deplasat posterior, determinând o depresiune în formă de pâlnie (Fig. 16-19). Etiologia nu este sigură, însă majoritatea autorilor presupun că este responsabilă creșterea exagerată a cartilajelor costale și a coastelor inferioare. Severitatea defectului variază mult. Depresiunea este centrată cel mai frecvent la joncțiunea xifosternală, dar la unii pacienți se poate extinde spre manubriu. În extensie laterală, malformația variază de la o fisură îngustă, centrală, până la un defect larg, în formă de farfurie, extins de la un mamelon la altul. Adâncimea depresiunii este la fel de variabilă, cu sternul atingând sau chiar depășind coloana vertebrală în formele extreme. Asimetria este frecventă și întotdeauna implică o depresiune mai mare a cartilajelor costale drepte, cu rotarea sternului către dreapta.

Toracele excavat este prezent la naștere și progresează cu o rată variabilă și imprevizibilă în copilărie. Sugarii și copiii mici au frecvent un abdomen proeminent care accentuează diformitatea. Mai târziu în copilărie s-a descris o postură caracteristică, cu umerii rotunjiți și aduși în față, angularea anterioară a capului și gâtului și cifoza dorsală a coloanei vertebrale. Dezvoltarea sânilor la fetele tinere este frecvent asimetrică, cu un sân mai mic pe dreapta.

Deși majoritatea cazurilor apar izolat, s-a notat o tendință familială, iar defectul este observat frecvent la mai mult decât un frate. Anomalia este aproape de trei ori mai frecventă la bărbați. Toracele excavat este observat adesea în sindromul Marfan și este unul dintre variatele malformații ale peretelui toracic, cu o frecvență crescută la pacienții cu boli congenitale de inimă.

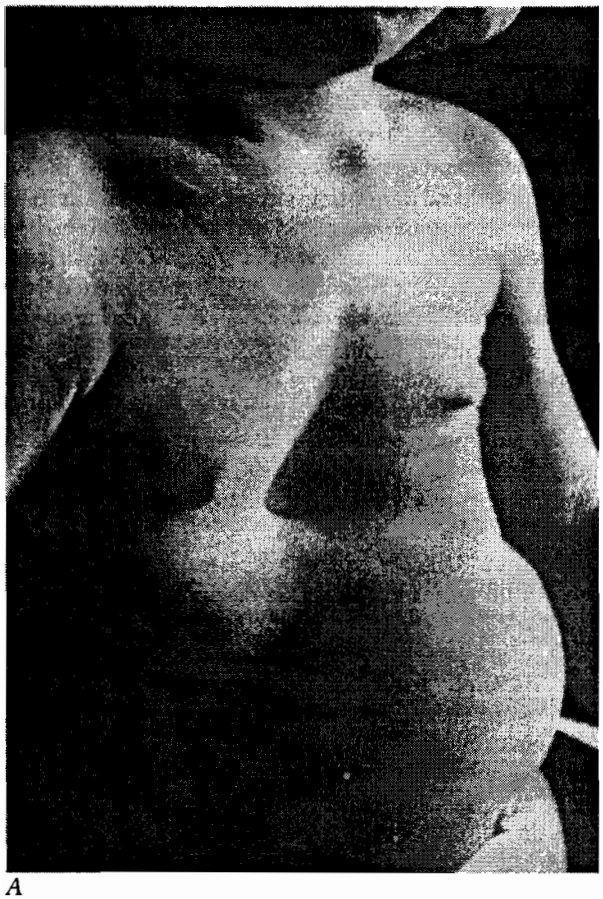
A fost propusă o varietate de clasificări bazate pe caracteristicile radiografice. Haller și colaboratorii utilizează un „index toracic" în funcție de raportul diametru transvers-diametru anteroposterior măsurat pe o singură imagine de tomografie computerizată standard (TC). În cazurile lor, toți pacienții supuși corectării operatorii aveau un index toracic mai mare de 3,25.

Faptul că toracele excavat determină o diformitate cosmetică nu este o problemă de discutat. S-a raportat că între 30 și 70% din pacienți sunt simptomatici, cu o gamă largă de forme, cuprinzând intoleranța fizică, durere toracică atipică, dispnee, bronhospasm, alimentare inadecvată și aritmii. În toate cazurile raportate, simptomele sunt aproape întotdeauna ameliorate prin corectarea chirurgicală. Sufluri de ejecție sistolică sunt raportate frecvent și se presupune că reflectă compresia tractului de ejecție ventricular drept. Anormalitățile ECG sunt frecvente și se remit, de obicei, după corectare, dar se presupune că reflectă modificările axei datorate rotării și deplasării, mai degrabă decât o tulburare electrofiziologică fundamentală.

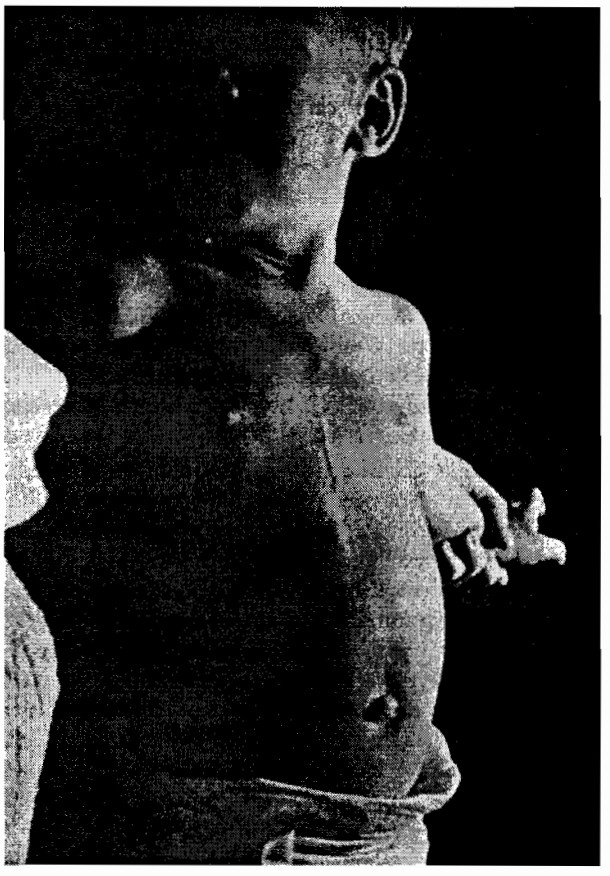
Este controversat faptul dacă un defect fiziologic este sau nu responsabil pentru simptomatologia caracteristică. Wynn și colaboratorii și Ghory și asociații au revăzut rapoarte precedente, de-a lungul a 70 de ani și au adăugat propriile lor observații. Ghory și colaboratorii au studiat 14 copii cu torace excavat și 14 normali, de control, și au constatat o presiune sangvină diastolică mai mare și o perioadă de preejecție redusă la efort la copiii mai mari (mai mari de 11 ani) cu torace excavat. Nu s-au înregistrat diferențe în încărcarea de efort maximă, consumul de oxigen, debitul cardiac și volumul bătaie. Wynn și colaboratorii au studiat 12 pacienți cu torace excavat. Opt au fost investigați înainte și după corectarea chirurgicală, iar patru au fost testați de două ori, dar nu corectați. Pentru majoritatea parametrilor, cum ar fi captarea maximală de oxigen, debitul cardiac și volumul bătaie, nu s-au observat diferențe semnificative. Singura diferență cu semnificație statistică care a rezultat a fost o scădere cu 8% a capacității pulmonare totale după operație; capacitatea pulmonară totală a rămas neschimbată la grupul neoperat ($p < 0,01$).

Toracele excavat este în principal un defect cosmetic, cu un spectru anatomic și simptomatic foarte larg. Nu există date concludente care să susțină existența unui defect funcțional cronic. Operația este indicată pentru a corecta defectul cosmetic și se estimează că la majoritatea pacienților simptomele dispar, chiar dacă bazele fiziologice pentru simptomatologie nu pot fi definite.

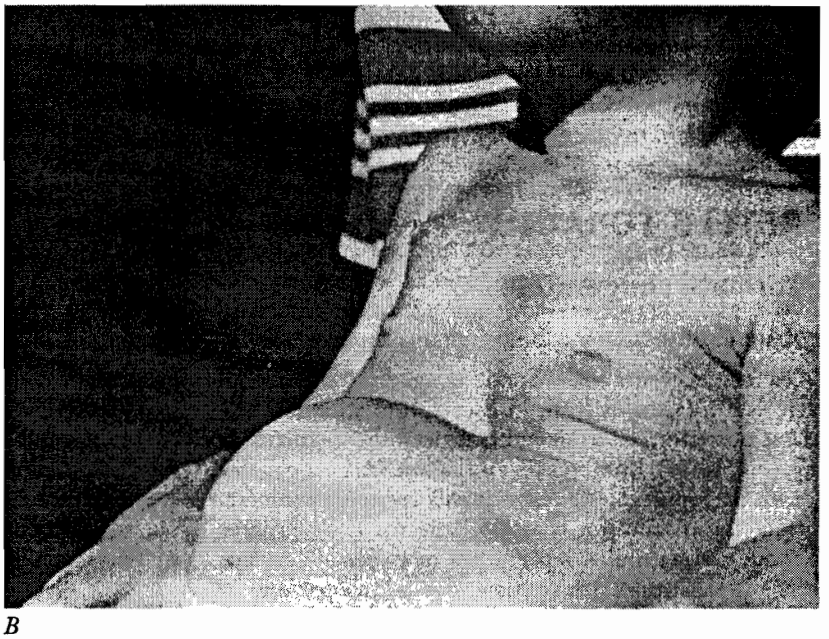
Tratamentul chirurgical. Majoritatea autorilor recomandă corectarea chirurgicală în cursul anilor preșcolari (înainte de 5 ani), dar nu înainte de 18 luni. Se consideră că la această vârstă operația previne consecințele secundare posturale, fiziologice și psihologice ale defectului.



A



C



B

Fig. 16-19. Un copil de 2 ani cu torace excavat moderat. *A.* Deplasarea posterioară a sternului pare să înceapă la nivelul celei de-a treia joncțiuni condrosternale. *B.* Balonarea care acompaniază toracele excavat la un copil mic este accentuată în poziție șezândă. *C.* Fotografia postoperatorie arată un rezultat cosmetic excelent. Pentru reparare pot fi utilizate fie o incizie verticală (indicată), fie o incizie transversală submamară bilaterală. (*Fotografii obținute cu amabilitatea Dr. Harold A. Albert.*)

Tehnica cea mai larg utilizată este cea descrisă de Ravitch. Toate cartilajele costale deformate sunt excizate, joncțiunea xifosternală este dezarticulată, inserțiile mușchilor intercostali sunt separate de stern și se efectuează osteotomia transversală posterioară a sternului, deasupra punctului depresiunii. Osteotomia poate fi combinată cu fracturarea anterioară a sternului și inserarea unui fragment osos la locul osteotomiei, pentru a da o supracorecție diformității.

În anumite cazuri, corectarea este întărită cu o tijă metalică care poate fi îndepărtată câteva luni mai târziu. În studii recente mari s-au raportat rezultate excelente pe termen scurt și lung. Haller și colaboratorii au obținut rezultate excelente pe termen lung la 95% din 664 de pacienți urmăriți pe o durată de la 1 la 40 de ani. Shamberger și Welch au obținut rezultate pe termen lung satisfăcătoare la 98% din 704 pacienți urmăriți timp de 1-27 de ani.

Rezultate excelente au fost, de asemenea, raportate cu o tehnică operatorie foarte diferită. Eversia sternală implică secționarea transversală a sternului, separarea cartilajelor costale, rotarea axială cu 180° a sternului (eversie sternală) și reapropierea prin sutură. În esență, malformația concavă este făcută convexă. Plastronul sternal poate fi rotat în jurul pediculului vascular arterial mamar sau ca o grefă liberă. Deși cazurile nu au fost actualizate recent, Wada și colaboratorii au obținut rezultate satisfăcătoare cu eversia sternală la 97% din 199 de pacienți urmăriți timp de 15 ani.

Toracele în carenă

Malformațiile proeminente ale sternului sunt mult mai puțin comune decât toracele excavat, explicând faptul că mai puțin de 10% din pacienți se prezintă pentru corectare. Acest grup de malformații de „torace de pasăre" variază considerabil ca manifestări specifice. Cel mai frecvent tip este caracterizat printr-o deprimare adâncă a cartilajelor costale de fiecare parte a sternului, care accentuează proeminența ușoară a sternului prin crearea unei iluzii de proiecție anterioară mai mare relativ la coaste. Malformația este de obicei maximă sub nivelul mameloanelor; asimetria este frecventă, majoritatea determinând rotația ușoară a sternului spre dreapta.

Deși simptomele reminiscente ale toracelui excavat au fost asociate cu defecte proeminente, se pare că majoritatea sunt asimptomatice, iar afecțiunea a fost rar studiată fiziologic. Corectarea chirurgicală se efectuează printr-o incizie curbă submamară care permite expunerea largă a cartilajelor deformate și a joncțiunilor costocondrale (Fig. 16-20). Rezecția subpericondrală și subperiostală a tuturor cartilajelor și coastelor deformate se efectuează pe toată lungimea defectului. Lungimea excesivă a fiecărui pat pericondral este redusă prin suturi cu pliere, iar dacă este necesar, conturul sternal este ajustat printr-o osteotomie transversală. În singurul studiu raportat, Shamberger și Welch au obținut rezultate satisfăcătoare la 98% din 152 de pacienți urmăriți pe o perioadă de 1-12 ani.

Fisuri sternale

Sternul se formează în cursul săptămânii a zecea a dezvoltării embrionare prin fuzionarea pe linia mediană a celor două plăci laterale ale mezodermului. Capetele claviculare contribuie, de asemenea, primordial la manubriu. Defectul de fuzionare poate fi complet sau poate fi limitat la capătul superior sau inferior al sternului.

Fisura sternală superioară. În acest tip de defect fisura este mare și în formă de U sau V, extinzându-se, în general, în jos, aproape de al patrulea cartilaj costal (Fig. 16-21). Pulsațiile proeminente ale inimii, care este acoperită doar de fascia toracică și tegument, creează iluzia unei deplasări cardiace spre gât. De fapt, inima se află, de regulă, în poziție aproximativ normală, iar cele două jumătăți separate ale sternului pot fi poziționate la periferia defectului și reapropiate. De obicei, pentru a le aduce împreună, este necesară osteotomia fiecărei jumătăți sau secționarea distală a acestora. La unii pacienți, în special la cei operați după copilărie, aceste tehnici nu lasă loc pentru inimă, fiind necesară acoperirea cu materiale protezante.

Fisura sternală distală. Un defect al sternului distal face parte, aproape invariabil, din sindromul denumit *pentalogia lui Cantrell,* care constă în următoarele cinci componente: (1) o fisură sternală distală, (2) un defect al peretelui abdominal anterior care poate fi un adevărat omfalocel, (3) o deficiență de convexitate anterioară a diafragmului, (4) o comunicare prin diafragm între cavitățile pleurală și peritoneală și (5) boală cardiacă congenitală, de obicei cu defect septal ventricular și diverticul ventricular stâng.

Corectarea chirurgicală necesită o tehnică în mai mulți timpi, luînd în considerare prioritățile fiecărui defect. Primul reparat este, în general, omfalocelul. Ca și în alte forme de fisură sternală, reconstrucția precoce oferă cea mai bună șansă pentru închiderea primară.

Fisura sternală completă. În această formă rarisimă de fisură sternală, defectul de fuzionare pe linia mediană este complet, permițând conținutului mediastinal să proemine prin tegumentul și fascia subțiri ce îl acoperă. În cele câteva cazuri descrise, defectul asociat de fuziune abdominală pe linia mediană a fost frecvent, iar comunicarea dintre peritoneu și pericard, comună. Repararea în copilărie este de dorit și poate fi satisfăcătoare.

Anomalii mixte ale coastelor şi cartilajelor costale

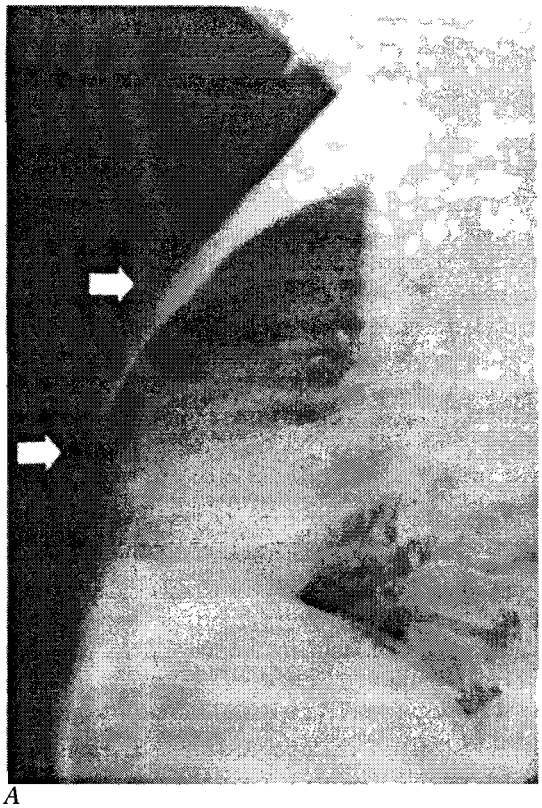
Cele mai simple anomalii constau în cartilaje sau coaste deformate, deficiente sau mărite, prezentându-se ca elemente izolate la un pacient asimptomatic. Anomaliile mai complexe cuprind absența sau defectul extins al uneia sau mai multor coaste inferioare și sunt mai frecvent asociate cu hemivertebre, punți osoase paravertebrale fuzionate și scolioză progresivă. Defectul peretelui toracic poate determina o evidentă mișcare respiratorie paradoxală și chiar o adevărată herniere pulmonară, dar anomaliile coloanei vertebrale sunt mai semnificative funcțional și necesită o atenție terapeutică deosebită.

Sindromul Poland constă în absența sau hipoplazia mușchilor pectorali mare și mic, hipoplazia mamară și absența parțială a cartilajelor costale superioare (Fig.16-22). Brahisindactilia, ectrodactilia și ectromelia sunt asocieri frecvent descrise. Este invariabil unilateral. În funcție de extensia deficienței cartilajelor, poate exista o hernie pulmonară impresionantă, o mișcare respiratorie paradoxală sau simpla aplatizare a peretelui toracic anterolateral. Când anomalia este pe partea stângă, inima și plămânul subiacente sunt semnificativ vulnerabile, deoarece sunt acoperite doar de piele, fascie și pleură. Pe măsură ce copilul crește, concavitatea devine mai severă de fiecare parte.

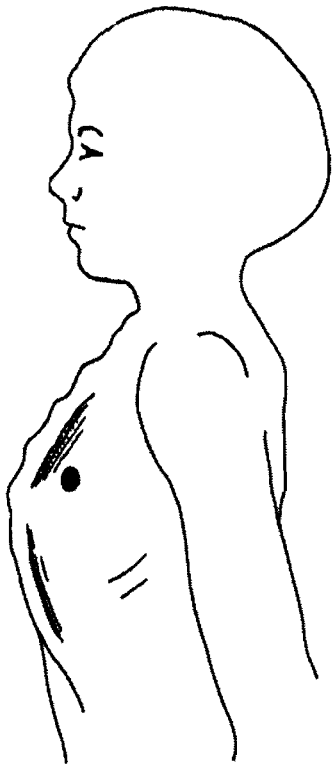
Reconstrucția chirurgicală este recomandată din motive estetice, pentru a elimina mișcarea paradoxală și pentru a proteja structurile intratoracice. În trecut erau recomandate procedurile în mai mulți timpi, implicând grefe costale secționate de pe partea controlaterală, combinate cu materiale de Teflon sau plase de Marlex. O consecință logică a popularității crescute a lambourilor miocutanate pediculate a fost aplicarea lor în reconstrucția acestei anomalii. Urschell și colaboratorii au descris la doi pacienți reconstrucția cu succes într-un singur timp, utilizând un lambou de latissimus dorsi și mamoplastia simultană de augmentare.

Tumorile peretelui toracic

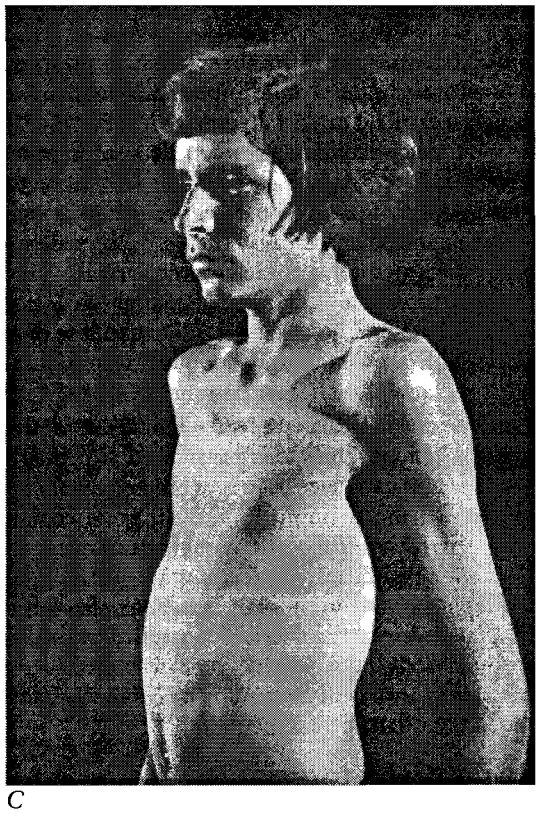
Considerații generale. În reexaminarea acestui subiect în 1949, Brian Blades observa, „...datele statistice disponibile cu privire la incidența exactă a tumorilor peretelui toracic sunt incomplete și probabil neimportante. În plus, clasificarea histologică corectă a tumorilor este adesea confuză." Dacă el ar fi scris astăzi, ar fi adăugat probabil că aceasta nu este importantă. În prezent, ca și atunci, majoritatea datelor din literatură sunt limitate la raportarea de cazuri; puține studii



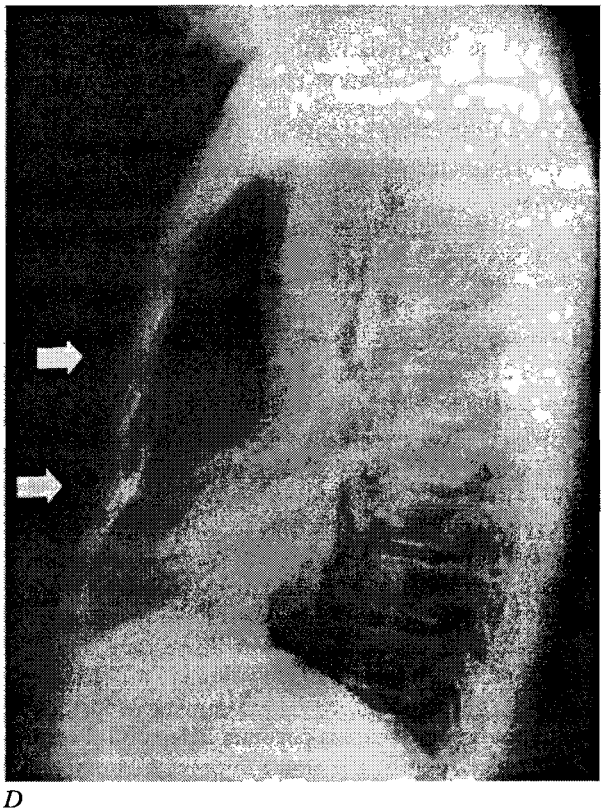
A



B



C



D

Fig. 16-20. Un băiat de 14 ani cu torace în carenă. *A.* Radiografia toracică laterală preoperatorie arată proeminența anterioară remarcabilă a sternului. *B.* O schemă desenată demonstrează proiecția anterioară a sternului care este accentuată prin proeminența cartilajelor costale sub formă de noduri. *C.* Fotografia postoperatorie a pacientului arată un rezultat foarte satisfăcător. *D.* Radiografia toracică laterală postoperatorie arată diferența profundă față de filmul preoperator.

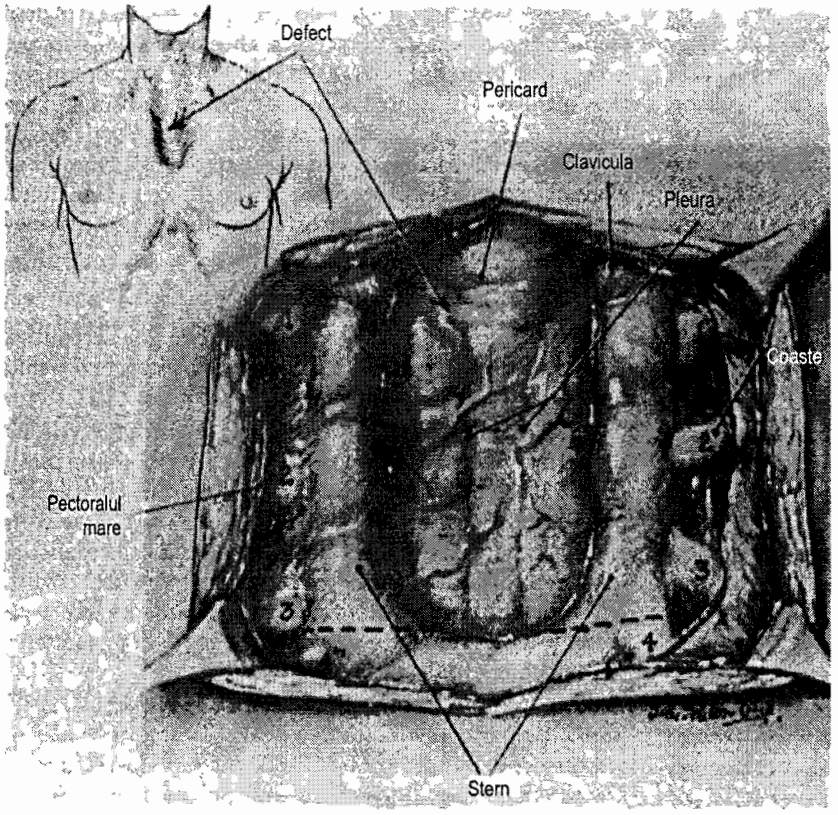
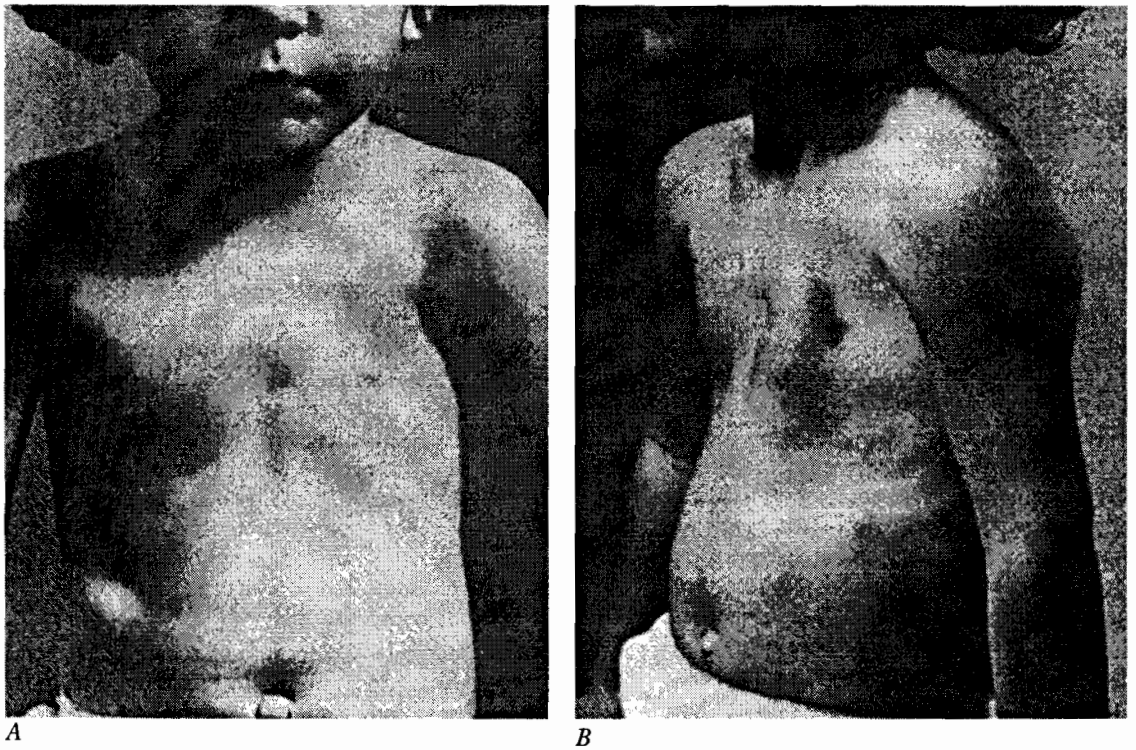


Fig. 16-21. O fisură sternală superioară, prezentând clinic pulsații frapante la baza gâtului, unde pericardul proemină prin defect. Frecvent, este posibil să se aducă cele două jumătăți sternale împreună, prin secționarea capătului inferior al defectului (liniile punctate) combinată cu condrotomia oblică a cartilajelor costale. În cazul ilustrat, o fată de 11 ani, reducerea nu a fost posibilă, iar defectul a fost reparat cu succes cu o sârmă de oțel acoperită cu plasă. (După: *Ravitch MM, cu permisiunea.*)



A *B*

Fig. 16-22. Sindromul Poland la un copil. Porțiunea sternocostală a pectoralului mare, pectoralului mic și cartilajele 2-4 sunt absente pe partea stângă. Mamelonul, sânul și țesutul subcutanat sunt hipoplazice. (După: *Ravitch MM, cu permisiunea.*)

mai mari sunt raportate de la spitalele majore terțiare, de referință, cu o populație de pacienți înalt selectivă ce caracterizează aceste instituții. Datele statistice disponibile care se referă la frecvența reală a variatelor tipuri sunt probabil inexacte. În funcție de caracteristicile de referință ale instituțiilor raportoare, incidența tumorilor maligne primare ale peretelui toracic variază de la 13% (Cavanaugh) până la peste 50% (Sabanathan și alții). Se pare că incidența reală a cancerului în populația generală este mai apropiată de limita inferioară. Oricare ar fi frecvența reală, tumorile sunt des întâlnite, iar caracteristicile clinice sau de laborator sunt suficient de incerte pentru ca speculația asupra probabilităților ca o tumoră oarecare a peretelui toracic să fie benignă sau malignă să fie, de obicei, un exercițiu neimportant. Ea trebuie considerată malignă până când se va dovedi altfel, prin analizarea detaliată de către un anatomopatolog experimentat.

Experiența acumulată confirmă că tumorile maligne ale peretelui toracic sunt adesea incorect tratate. Biopsiile inadecvate nu sunt de încredere, temerile asupra dificultăților de reconstrucție a peretelui toracic pot încuraja rezecția locală insuficientă, iar recurența după rezecția inițială limitată reprezintă o cauză comună de eșec. Majoritatea chirurgilor sunt de acord că o biopsie adecvată trebuie efectuată precoce în evaluarea unei tumori suspecte. Terapia multimodală a devenit treptat tratamentul standard pentru unele cancere de țesuturi moi ale adultului (de exemplu, sarcomul Ewing). O dată cu progresele în tehnicile de reconstrucție (de exemplu, lambouri miocutanate, materiale sintetice îmbunătățite), în principiu orice defect al peretelui toracic poate fi reparat. Modalitatea acceptată în prezent este de a obține un diagnostic corect pentru a determina dacă pacientul trebuie să primească terapie multimodală sau trebuie supus rezecției chirurgicale ca tratament primar. Diagnosticul corect necesită țesut suficient; aspirarea cu ac fin trebuie evitată, iar secțiunile la gheață trebuie efectuate pe țesutul îndepărtat, înainte de părăsirea sălii de operație, nu pentru a stabili un diagnostic, ci pentru a ne asigura că a fost recoltat țesut adecvat pentru un eventual diagnostic. Tumorile metastatice, în special cele costale și invazia directă la peretele toracic de la un carcinom pulmonar sau mamar primar, depășesc ușor ca număr tumorile cu origine la peretele toracic. În timp ce se prelucrează biopsia, trebuie efectuată investigarea atentă pentru un neoplasm primar cu altă localizare. Neoplasmele cu origine în tiroidă, sân și rinichi metastazează cel mai frecvent în coaste.

Manifestarea clinică a unui neoplasm de perete toracic este cel mai frecvent fie durere sau o formațiune palpabilă, fie o modificare detectată pe radiografia toracică. În tumorile benigne sau maligne, disconfortul este relativ ușor, iar pacienții se prezintă adesea cu tumori care au crescut timp de luni sau ani. Mulți pacienți atribuie originea tumorii unui episod de traumatism localizat sau declară că au descoperit tumora în timp ce își masau toracele după o leziune minoră. Diagnosticul diferențial include infecțiile pulmonare mai puțin frecvente care invadează peretele toracic, cum sunt actinomicoza și nocardioza, și sindromul Tietze (condrită nespecifică). O suspiciune de fluctuență în tumoră și o leziune pulmonară corespondentă arată că trebuie efectuată o aspirație diagnostică, anticipând infecția probabilă. O anamneză reală de traumatism și abilitatea de a reproduce senzația de crepitație la presiunea locală întăresc diagnosticul unei separări costocondrale suspectate.

Investigarea unui pacient cu o tumoră a peretelui toracic trebuie focalizată pe cercetarea altor zone de invadare neoplazică, prin studii cu radioizotopi și alte metode imagistice, inclusiv TC, pentru a ilustra extensia locală a invaziei tumorii și pentru a planifica rezecția și reconstrucția defectului de perete toracic. Investigarea trebuie să cuprindă și evaluarea funcției pulmonare și analizarea capacității pacientului de a tolera deficitul fiziologic care poate rezulta ca urmare a procedurii.

Tumori benigne

Printre tumorile cel mai probabil benigne se numără displazia fibroasă, granulomul eozinofilic, osteocondromul, tumora desmoidă și condromul.

Displazia fibroasă. Coastele reprezintă cel mai frecvent loc pentru displazia fibroasă solitară (osteofibromul, chistul osos). Localizată cel mai adesea în porțiunea posterioară sau laterală a unei coaste, se prezintă, de obicei, ca o tumoră care crește încet, nedureroasă. Radiografiile diagnostice arată expansiunea și subțierea corticalei osoase, cu un aspect trabecular central. Displazia fibroasă în coaste, precum și în alte oase face parte din sindromul Albright, o afecțiune care cuprinde pigmentarea tegumentului și pubertatea precoce la fetițe.

Granulomul eozinofilic. Leziunile granulomului eozinofilic fac parte uneori, dintr-o boală care cuprinde leziuni pulmonare denumite *histiocitoza X* sau *granulomul eozinofilic pulmonar*. Când apare la nivelul unei coaste, granulomul este un proces distructiv solitar, asociat frecvent cu durere și fragilitate localizată. Când leziunea osteolitică indicată pe radiografii este supusă exciziei și examinării microscopice, se constată că este un granulom cronic. Vindecarea poate apărea spontan sau poate apărea o fractură patologică la nivelul zonei de osteoliză.

Osteocondromul. Această tumoră care crește încet ia naștere, în general, din corticala unei coaste. Ca și în alte neoplasme, apariția durerii semnalizează creșterea accelerată, care determină preocuparea asupra posibilității de modificare malignă. Aspectul radiografic este adesea cel al unei corticale costale deformate, cu o masă subiacentă care are o margine subțire de calcificare.

Condromul. Condroamele apar la nivelul joncțiunii costocondrale, în principal la copii și tineri și pot fi dificil de diferențiat de condrite sau sechela unei separări costocondrale traumatice. Radiografiile toracice și costale arată o expansiune osoasă, cu o corticală subțiată, dar intactă. Probabil din cauza abundenței cartilajului în peretele toracic, condroamele și costocondroamele reprezintă cele mai frecvente tumori benigne și maligne ale componentelor scheletice ale toracelui. Condrosarcomul este, de obicei, o tumoră bine diferențiată, ușor de diagnosticat greșit ca un condrom benign, conducând la o rezecție locală inadecvată și recurență locală consecutivă.

Tumorile desmoide. Aceste tumori reprezintă o formă de fibrosarcom de grad scăzut. Ele au o predilecție înaltă de a recidiva local și trebuie rezecate cu aceleași margini largi recomandate pentru tumorile maligne primare.

Tumori maligne

Cu toate că sarcoamele cu originea în peretele toracic al adultului sunt clasificate de obicei în funcție de tipul celulei de origine, prognosticul depinde de gradul histologic și nu de clasificarea celulară. Sistemul de clasificare recomandat

de Asociaţia Comitetului American de Cancer nu mai consideră celula de origine relevantă şi grupează varietatea largă a tumorilor raportate sub eticheta generală de *sarcoame ale ţesuturilor moi ale adultului,* deşi ele pot avea originea în oricare din ţesuturile mezodermale aflate în peretele toracic. Aceste tumori sunt potenţial curabile, de obicei prin rezecţia chirurgicală largă.

Factorii care influenţează prognosticul cuprind vârsta, mărimea tumorii, gradul histologic şi stadiul. Dacă pacientul are peste 60 de ani şi tumora este mai mare de 5 cm, are celule slab diferenţiate sau s-a răspândit în ganglionii limfatici sau la distanţă, prognosticul este prost. Dacă tumora are un index mitotic scăzut, nu are hemoragie sau necroză şi este mai mică de 5 cm în diametrul cel mai mare, este posibil să fie curabilă doar prin intervenţie chirurgicală. Tumorile cu grad mai mare sunt asociate cu o rată de eşec al tratamentului local şi cu un risc de metastazare la distanţă mai mari. Rolul iradierii şi al chimioterapiei pre- şi postoperatorii în prevenirea recurenţei rămâne imprecis.

Uneori aceste tumori pot creşte cu rate extrem de rapide. În cazul ilustrat în Fig. 16-23 şi Fig. 16-24 se presupunea existenţa unei tumori mamare de mărimea unei nuci, cu 4 luni înaintea efectuării TC. Rezecţia a necesitat îndepărtarea completă a coastelor 4 până la 11, împreună cu porţiunea laterală a diafragmului şi o mare parte din plămân.

Reconstrucţia peretelui toracic

Din cauza ratei înalte de malignitate a neoplasmelor peretelui toracic, există necesitatea unei atitudini intensive în managementul oricărei formaţiuni care reprezintă, probabil, o tumoră primară. Când se suspectează un cancer, pentru reconstrucţia peretelui toracic trebuie făcute planuri preliminare care vor permite rezecţia unei margini largi de ţesut normal din jurul tumorii. Rezecţia trebuie să cuprindă cel puţin o coastă normală adiacentă de deasupra şi dedesubtul tumorii cu toţi muşchii intercostali interpuşi şi pleura. În plus, este frecvent necesar să cuprindem o rezecţie în bloc a muşchilor peretelui toracic adiacenţi, ca de exemplu pectoralul mic sau mare, dinţatul anterior sau latissimus dorsi. Când periferia plămânului este invadată tumoral, este de dorit să rezecăm partea adiacentă a lobului pulmonar în continuitate (vezi Fig. 16-24*C*). Invadarea sternului de către o tumoră malignă necesită rezecţia totală a lui împreună cu cartilajele adiacente. Tehnicile pentru suportul respirator postoperator sunt suficient de bune pentru ca rezecţia să nu fie compromisă din cauza preocupării asupra capacităţii pacientului de a ventila adecvat în perioada imediat postoperatorie.

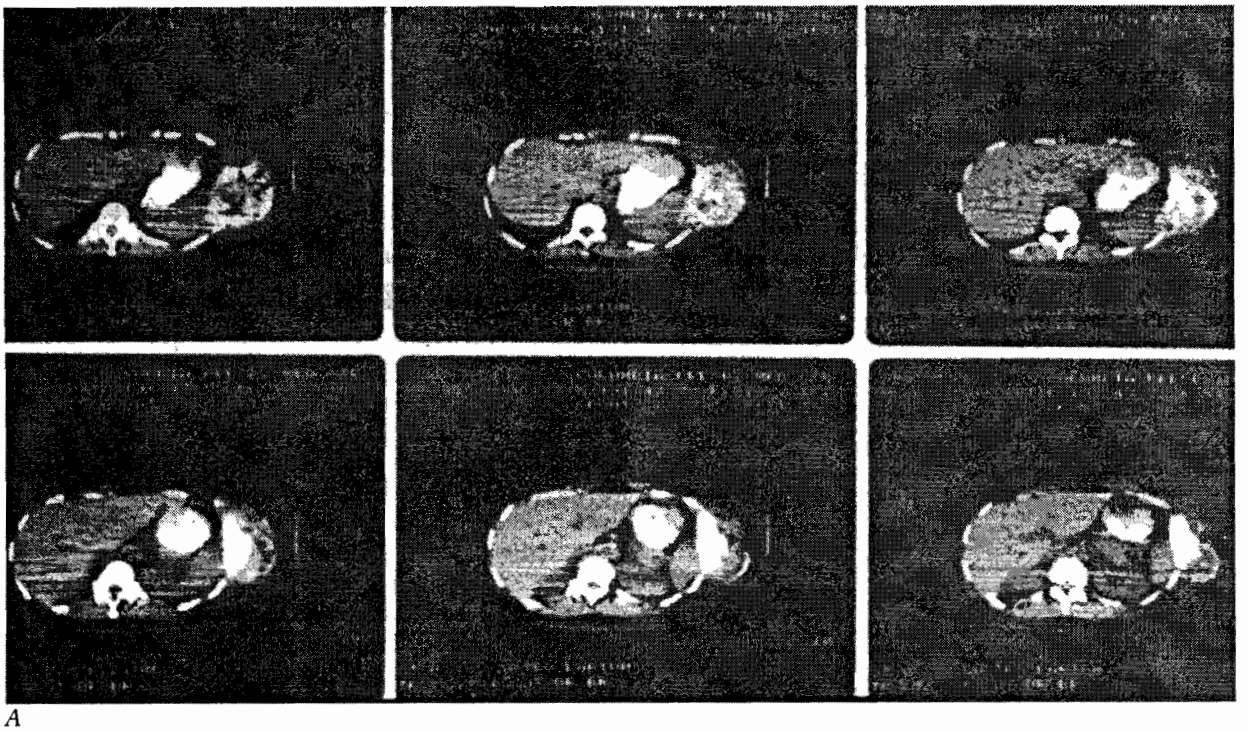
Reconstrucţia unui defect mare al peretelui toracic necesită utilizarea unui anumit tip de material pentru a preveni hernierea pulmonară şi pentru a oferi stabilitate peretelui toracic (vezi Fig. 16-24*D*). Dacă zona de instabilitate este relativ mică, sunt bine tolerate, de obicei, grade uşoare de mişcare paradoxală. Câţiva autori, remarcând pe Pairolero şi Arnold din Clinica Mayo, au raportat o experienţă largă cu reconstrucţia peretelui toracic după îndepărtarea unei porţiuni semnificative a oaselor toracice. Ei accentuează că rezecţia adecvată şi reconstrucţia sigură reprezintă componentele esenţiale pentru o intervenţie de succes şi exprimă credinţa puternică în faptul că o echipă chirurg toracic-chirurg plastician reprezintă o colaborare importantă în cazul în care trebuie rezolvate aceste situaţii complicate. Cu toate că în trecut se utiliza o varietate largă de materiale pentru a reface stabilitatea peretelui toracic, cuprinzând autografele costale, proteze de oţel, plăci de acril şi diverse plase sintetice, preferinţa actuală este fie o bucată de politetrafluoroetilen de 2 mm grosime (GoreTex), fie o plasă de polipropilen în dublu strat (Marlex) cu metilmetacrilat la mijloc. Când este necesară acoperirea ţesutului moale, aceasta se face prin reconstrucţie cu lambou miocutanat.

AFECŢIUNI ALE PLEUREI ŞI SPAŢIULUI PLEURAL

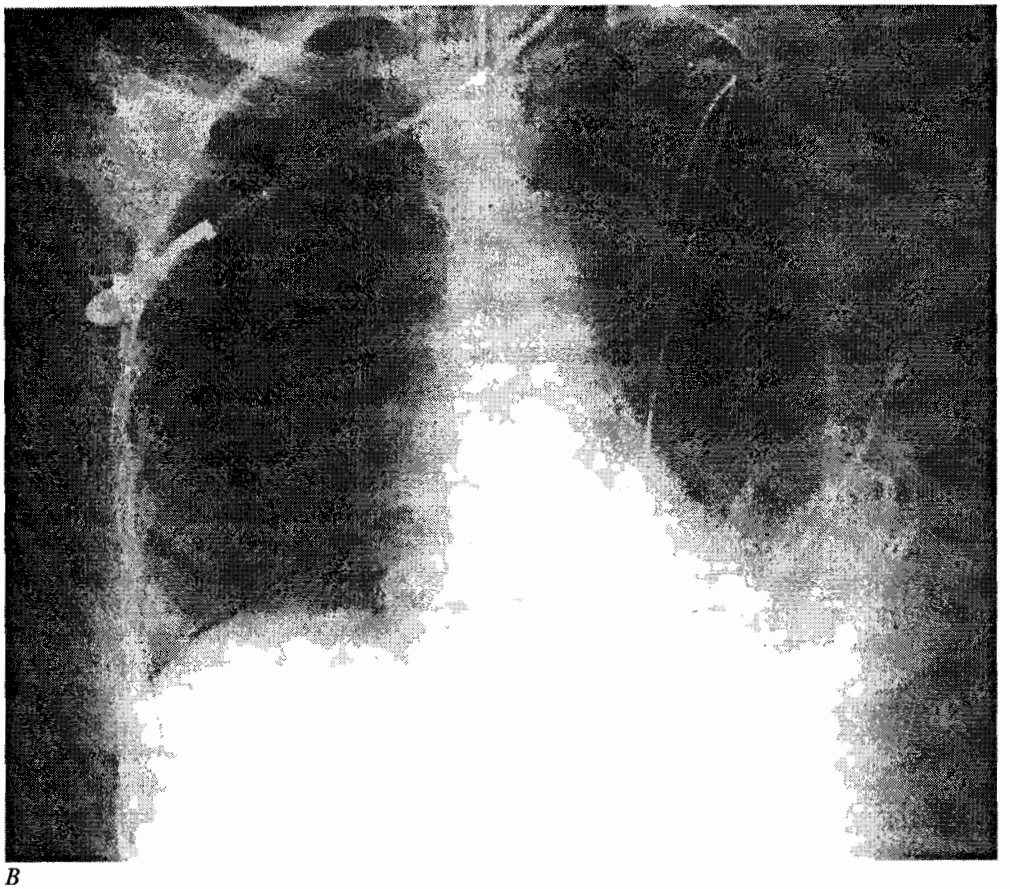
Suprafaţa internă a fiecărui hemitorace are un strat mezotelial, pleura parietală, care se învaginează la fiecare hil pulmonar pentru a forma pleura viscerală. Cele două suprafeţe se află în mod normal în apoziţie, între ele găsindu-se un strat fin de fluid seros secretat de mezoteliu, astfel încât mişcarea fermă a respiraţiei normale se efectuează fără frecare. „Spaţiul" pleural este, în mod normal, doar un spaţiu virtual între pleura viscerală care acoperă plămânul şi pleura parietală a peretelui toracic. Reculul elastic al plămânului şi absorbţia continuă rapidă a fluidului din spaţiul pleural creează o balanţă a forţelor opozante care favorizează apoziţia pleurei viscerale la pleura parietală. Introducerea de fluid sau aer rupe acest echilibru dinamic şi transformă spaţiul virtual într-un spaţiu real. Dinamica respiratorie normală este micşorată în funcţie de mărimea spaţiului creat şi de presiunea din acesta. Multe din procesele care afectează spaţiul pleural sunt esenţial mecanice, ca de exemplu pneumotoraxul spontan sau insuficienţa cardiacă congestivă, şi nu se asociază cu nici o modificare patologică a nici uneia dintre suprafeţele pleurale. Totuşi, în principiu, orice formă cronică de afectare a spaţiului pleural se asociază cu modificări patologice care produc îngroşarea şi aderenţa suprafeţelor viscerală şi parietală. Rezultatele finale variază de la câteva aderenţe fine, fără consecinţe, până la obliterarea densă fibroasă şi calcificată a spaţiului pleural, cu un defect restrictiv permanent al funcţiei pulmonare.

Revărsatul pleural

Un revărsat pleural reprezintă o acumulare de fluid în spaţiul pleural. Nu este o boală în sine, dar semnalizează efectul unei boli pleurale sau sistemice asupra pasajului zilnic normal al fluidului prin spaţiul pleural. În mod normal, balanţa dintre forţa hidrostatică şi coloid-osmotică favorizează mişcarea fluidului dinspre capilarele sistemice din pleura parietală spre capilarele pulmonare. Se estimează că între 5 şi 10 L de fluid fără proteine traversează spaţiul pleural în 24 de ore. Simultan, limfaticele drenează volume mai mici de fluid conţinând proteine, care ar rămâne altfel în spaţiul pleural ca sursă de presiune coloid osmotică, favorizând retenţia de fluid. Modificările presiunii hidrostatice sistemice sau coloid osmotice care distrug balanţa dintre forţele de la nivelul suprafeţelor pleurale normale produc un revărsat ce constă într-un ultrafiltrat plasmatic sărac în proteine, clasificat ca *transsudat.* Modificările permeabilităţii capilare determinate de inflamaţia sau infiltrarea pleurei produc un revărsat bogat în proteine cunoscut ca *exsudat.* Cauzele frecvente de transsudate şi exsudate sunt redate în Tabelul 16-4 şi Tabelul 16-5. Diferenţierea între transsudat şi exsudat are importanţă diagnostică, după cum s-a înregistrat într-un studiu în care revărsatele erau maligne la 42% din pacienţii cu exsudat şi erau determinate prin insuficienţă cardiacă congestivă la 83% din pacienţii cu transsudat.

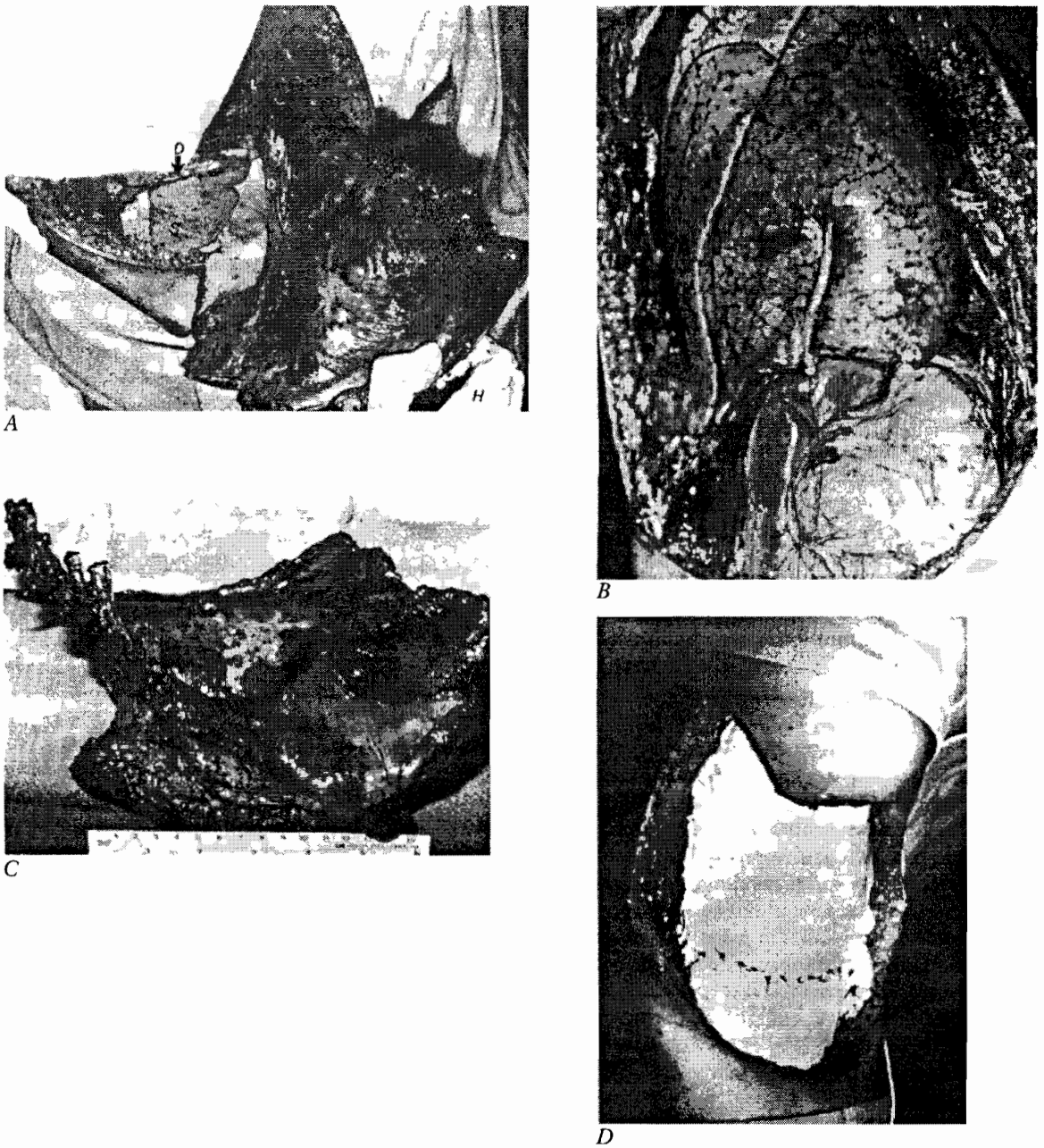


A



B

Fig. 16-23. TC preoperatorie și radiografia toracică postoperatorie a unei tumori de perete toracic care a crescut exploziv (sarcom osteogenic) în toracele stâng al unei femei de 40 de ani. Cu doar 4 luni înainte s-a simțit un mic nodul presupus a fi o tumoră mamară.



A

B

C

D

Fig. 16-24. Fotografii efectuate în sala de operații la cazul din Fig. 16-23. *A.* Tumora este în curs de rezecare împreună cu două coaste macroscopic normale de deasupra și dedesubtul leziunii. Aceasta a necesitat îndepărtarea majorității sau tuturor coastelor 3 până la 10. H indică mâna chirurgului care îndepărtează leziunea; D marchează marginea secționată a diafragmului de partea piesei și de parte pacientei; S arată splina; L este plămânul. *B.* O parte din plămân a fost îndepărtată acolo unde aderențele pleurale erau atașate de tumoră. Defectul larg a cuprins treimea laterală a diafragmului. Această expunere operatorie arată splina și viscerele abdominale și defectul imens al peretelui toracic care a existat după rezecție. *C.* Piesa rezecată. *D.* Proteza a fost plasată. În treimea inferioară a protezei se observă linia de reatașare a diafragmului. Pentru a închide defectul tegumentar, a fost utilizat un lambou miocutanat din mușchiul drept stâng.

Tabelul 16-4

Cauze de revărsat transsudativ

Insuficiență cardiacă congestivă
Sindrom nefrotic
Ciroză
Hipoproteinemie
Mixedem
Dializă peritoneală

Tabelul 16-5

Cauze de revărsat pleural exsudativ

Cancer (primar sau metastatic)
Infecție
Infarct
Reactiv (pancreatită, abces subfrenic etc.)
Traumatic
Boală colagen-vasculară (artrită reumatoidă, lupus)

Caracteristicile fluidului obținut prin toracenteză diagnostică ce pot ajuta la diferențierea între un revărsat transsudativ și unul exsudativ sunt indicate în Tabelul 16-6. Puține elemente sunt independente de diagnostic, cu excepția culturilor pozitive (empiem) și citologiei pozitive (cancer). Anumite caracteristici macroscopice pot fi aproape diagnostice, ca de exemplu fluidul alb-lăptos al chilotoraxului sau aspectul purulent-murdar al empiemului. Alte elemente pot reduce considerabil posibilitățile. De exemplu, fluidul sangvinolent macroscopic (hematii > 100.000/mm³) este aproape întotdeauna produs de un traumatism, infarct pulmonar sau cancer. Un nivel marcat crescut al amilazei se poate constata în revărsatele reactive asociate cu pancreatita, pseudochistul pancreatic și perforarea esofagiană. Un pH al fluidului pleural mai mic de 7,20 (cu un pH arterial > 7,35) sugerează puternic o infecție bacteriană și în unele cazuri poate apărea înainte de pozitivarea culturilor și a colorației Gram. Un pH scăzut a fost raportat, de asemenea, în unele revărsate maligne și în revărsate asociate cu boli ale țesutului conjunctiv.

Poate exista o suprapunere considerabilă a caracteristicilor aparente care separă exsudatul de transsudat, iar orice revărsat cronic tinde să dezvolte trăsături „exsudative". Prea mult nu pot face deosebirile de laborator și se întâmplă rar ca revărsatul pleural să fie singura manifestare a bolii, astfel încât diagnosticul să fie stabilit exclusiv prin analizarea fluidului pleural. Cauza majorității revărsatelor este cel mai bine recunoscută prin simpla privire atentă a pacientului.

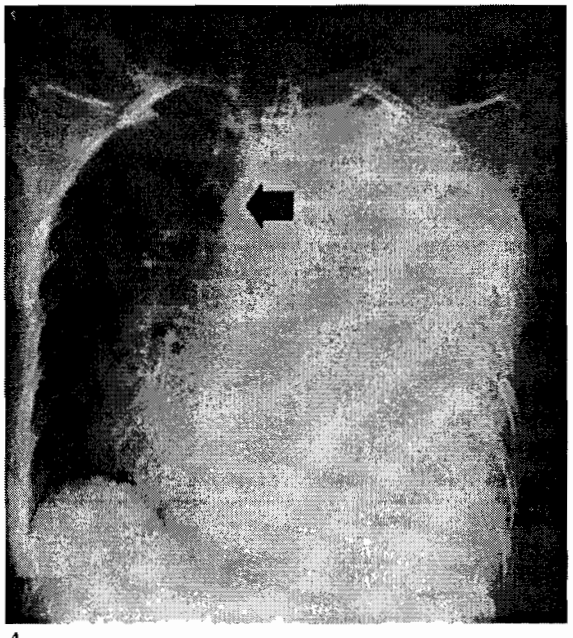
Un menisc concav în unghiul costofrenic, pe o radiografie toracică verticală, indică prezența a cel puțin 250 ml de fluid pleural. O incidență în decubit lateral poate detecta un volum mai mic și confirmă că fluidul este liber în spațiul pleural, dacă acesta se răspândește de-a lungul suprafeței adiacente. În unele cazuri, un revărsat este complet reținut între baza plămânului și diafragm (revărsat subpulmonar) și poate fi dificil de a-l deosebi de un hemidiafragm înălțat sau de un proces subdiafragmatic. Când aceasta apare pe partea stângă, poziția fornixului stomacului poate oferi o soluție utilă. Pe un film în decubit dorsal, un revărsat mic spre moderat poate fi complet inaparent, iar un revărsat mare produce doar un aspect voalat, uniform al hemitoracelui afectat, care poate fi dificil de detectat dacă procesul nu este unilateral. Un revărsat foarte mare produce opacifierea completă a unui hemitorace și nu-și modifică aspectul la schimbarea poziției (Fig.16-25). Aderențele compartimentează un revărsat în mici cavități care se prezintă sub o largă varietate de configurații radiografice și care necesită TC pentru definire. Prezența unui nivel aer-fluid are conotații specifice, deoarece aerul poate

Tabelul 16-6

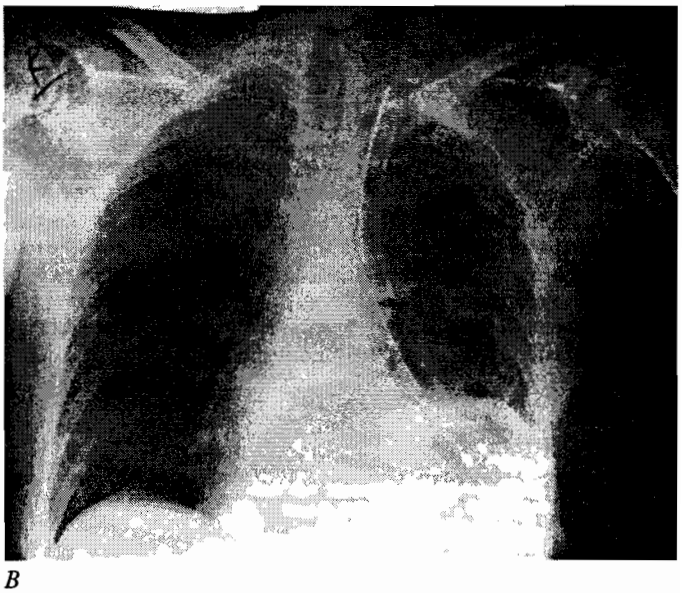
Unele caracteristici distinctive între transsudat și exsudat

	Transsudat	*Exsudat*
Culoare	Clar, seros	Tulbure, maroniu
Leucocite	< 1000/mm³	> 10.000/mm³
Hematii	< 10.000/mm³	> 10.000/mm³– tentă sangvinolentă > 100.000/mm³– sangvinolent macroscopic
Glucoză	Normal	Scăzută în unele condiții
Proteine	< 3,0 g/dl	> 3,0 g/dl
Index proteic*	< 0,5	> 0,5**
Greutate specifică	< 1,016	> 1,016
LDH	Normal	> 67% din limita superioară a normalului
Indice LDH†	< 0,6	> 0,6†
pH	Egal cu cel arterial	< 7,20 sugerează empiem
Cultură	Negativă	Poate fi pozitivă (empiem)
Citologie	Negativă	Poate fi pozitivă (cancer)

* Proteinele din fluidul pleural raportate la proteinele serice
† LDH din fluidul pleural raportat la LDH seric
** Din Light RW, MacGregor MI, et al.



A



B

Fig. 16-25. Un revărsat pleural masiv datorat metastazelor dintr-un carcinom mamar. *A.* Săgeata indică deplasarea traheei spre partea opusă. *B.* Revărsatul malign a fost evacuat complet printr-un tub de toracostomie, iar mediastinul a revenit la linia mediană. Hemidiafragmul stâng este ridicat din cauza invaziei nervului frenic prin metastazele pleurale.

veni doar din arborele traheobronșic, esofag sau direct prin peretele toracic.

Toracenteza reprezintă suportul principal al diagnosticului. Puncția biopsie a pleurei oferă țesut pentru diagnostic, însă are o frecvență înaltă de rezultate fals negative din cauza dificultăților de recoltare în bolile care nu implică uniform pleura. Când evaluarea clinică și toracenteza nu au reușit să stabilească un diagnostic, pentru a determina cauza revărsatului, trebuie efectuată videotoracoscopia cu biopsii pleurale și pulmonare.

Revărsatele pleurale pot produce dispnee, dar pot fi și asimptomatice în repaus. Drenajul terapeutic este rar indicat pentru transsudate, deoarece fluidul se reacumulează rapid până când afecțiunea de bază va fi ameliorată. Majoritatea exsudatelor necesită o abordare mai agresivă. Tratamentul hemotoraxului a fost discutat mai devreme, iar empiemul, pleurezia malignă și chilotoraxul sunt considerate separat mai jos. Un număr de pleurezii exsudative nemaligne, neinfectate sunt tratate frecvent ca și când ar fi transsudative; exemple cuprind bolile colagen-vasculare, infarctul pulmonar și pleurezia reactivă secundară unei patologii abdominale.

Pleurezia malignă

Mai mult de jumătate din toți pacienții cu cancer vor avea un revărsat pleural la un moment dat în evoluția lor. Pleurezia este frecvent masivă și simptomatică. Se presupune că fiziopatologia interferă cu drenajul venos și limfatic prin invazie tumorală directă. Fluidul conține celule maligne doar la aproximativ 60% din pacienți, iar biopsia pleurală, de obicei prin videotoracoscopie, este necesară adesea pentru a stabili diagnosticul. Carcinomul pulmonar este cel mai frecvent primar, urmat îndeaproape de cancerele mamare și gastrointestinale. Fluidul are caracter exsudativ și este adesea sangvinolent. Lichidul sangvinolent macroscopic (hematii > 100.000/ml) are o probabilitate de 90% de a fi malign, o dată ce traumatismul și infarctul pulmonar au fost excluse. Prezența unei pleurezii maligne reprezintă un semn de prognostic slab, cu o supraviețuire medie după diagnostic de 3 până la 11 luni, în majoritatea cazurilor.

Tratament. Tratamentul este paliativ. Toracentezele repetate au o rată înaltă de eșec. Iradierea peretelui toracic, toracotomia cu decorticare și pleurectomie și chiar pleuropneumectomia au fost descrise, însă au o mortalitate și morbiditate inacceptabile pentru a fi considerate ca tratament standard. În prezent, terapia standard constă în toracostomie cu tub sau videotoracoscopie și pleurodesis.

Pleurodesisul creează o fuziune inflamatorie între pleura viscerală și cea parietală care elimină spațiul pleural virtual. Primul pas esențial este evacuarea completă a fluidului și reexpansiunea plămânului, realizate prin inserarea unui tub toracic conectat la un sistem de drenaj etanș sub apă (Fig. 16-26). Dacă revărsatul pleural este mare (adică mai mare de 1 L) sau este prezent de mai mult de câteva zile, el trebuie drenat inițial încet, printr-un tub de toracostomie, în ritm de 200-300 ml/h pentru a preveni edemul pulmonar de reexpansiune. În caz de pleurezie închistată, plasarea incorectă a tubului sau prinderea plămânului de foița pleurală viscerală determinând „trapped lung", este împiedicată îndepărtarea completă a lichidului și expansiunea plămânului, simfiza pleurală nu va apărea uniform și pleurodesisul nu va avea succes. Aceasta este probabil mai importantă decât alegerea unui agent chimic utilizat în pasul următor. Nenumărați agenți au fost utilizați pentru a induce inflamația, printre care talcul, nitrogen mustard, *Corynebacterium parvum*, doxorubicina, quinacrina, bleomicina și tetraciclina. În trecut tetraciclina era agentul cel mai utilizat în Statele Unite, datorită costului redus și disponibilității largi. Deoarece tetraciclina nu mai este disponibilă comercial, doxiciclina, un antibiotic mai nou de același tip, este uneori utilizată. Talcul, agentul sclerozant preferat în Europa de câteva decenii, a devenit cel mai popular agent și în Statele Unite. Deoarece talcul nu este solubil, el se administrează ca suspensie sau „mixtură" în soluție salină printr-un tub de toracostomie sau este insuflat ca pudră uscată („pudraj cu talc") în spațiul pleural, prin toracoscopie. După pleurodesis, tubul de toracostomie este lăsat în drenajul subacvatic până când debitul fluidului pleural este minim, de obicei pentru aproximativ 72 de ore. Rata de succes raportată a pleurodesisului cu talc este de 80-90%.

Utilizarea unui șunt intern care conectează cavitatea pleurală la peritoneu printr-o valvă unidirecțională a primit de curând atenție. Sistemul este analog șuntului Denver, exceptând gradientul normal de presiune dintre abdomen și torace care este depășit cu o pompă subcutanată acționată prin presare. Deși recomandate cu entuziasm de unii autori, șunturile pleuroperitoneale au dezavantajul teoretic al circulării continue a celulelor maligne. Ele sunt, de asemenea, ușor de blocat prin detritusuri proteice și pentru a menține satisfăcător funcția șuntului necesită participarea activă a pacienților și familiilor în comprimarea pompei, de până la 100 de ori pe zi. Pentru majoritatea pacienților cu cancere în stadiu terminal, șunturile pleuroperitoneale nu oferă un tratament paliativ optim.

Empiemul

Empiemul reprezintă o infecție supurativă a spațiului pleural. Empiemul a fost studiat atent cu 2400 de ani în urmă de către Hipocrat, care a descris primul drenajul deschis cu rezecția coastei. Pe la începutul anilor 1900, empiemul complica pneumonia în 5-10% din cazuri. În era antibiotică, empiemul a devenit o complicație mai puțin frecventă a pneumoniei, apărând în aproximativ 1% din cazuri, iar spectrul bacteriologic a fost schimbat de la *Pneumococcus* și *Streptococcus* la *Staphylococcus, Streptococcus,* gram negativi și organisme anaerobe. Cu toate că empiemele sunt cel mai frecvent determinate de pneumonie, ele apar și după traumatisme, infarct pulmonar sau rezecție pulmonară sau pot fi cauzate prin diseminare de la o sursă intraabdominală.

Infecția spațiului pleural produce inițial un revărsat mare, exsudativ, cu o concentrație înaltă de leucocite. În ore până la zile, aderențele fibrinoase reușesc să limiteze procesul la unul sau mai multe compartimente. Capacitatea plămânului de a se extinde și de a oblitera spațiul virtual devine foarte importantă în limitarea infecției și împiedică formarea unei „coji" fibroase deasupra pleurei viscerale care produce un „plămân prins în capcană" (trapped lung). De fapt, pleura are o remarcabilă capacitate de a rezolva infecția când este ajutată de un plămân expansionat. O scurgere persistentă de aer (fistulă bronhopleurală) potențează infecția prin oferirea unei căi pentru inocularea constantă a spațiului pleural și prin favorizarea colapsului pulmonar. Dificultatea de a oblitera spațiul după rezecția pulmonară, în special după pneumectomie, justifică, parțial, gravitatea empiemului post-rezecție.

Manifestări clinice. Empiemul trebuie suspicionat la un pacient cu o afecțiune febrilă și revărsat pleural pe radiografia toracică. Toracenteza cu colorare Gram și culturi din fluidul obținut confirmă diagnosticul și ghidează selectarea antibio-

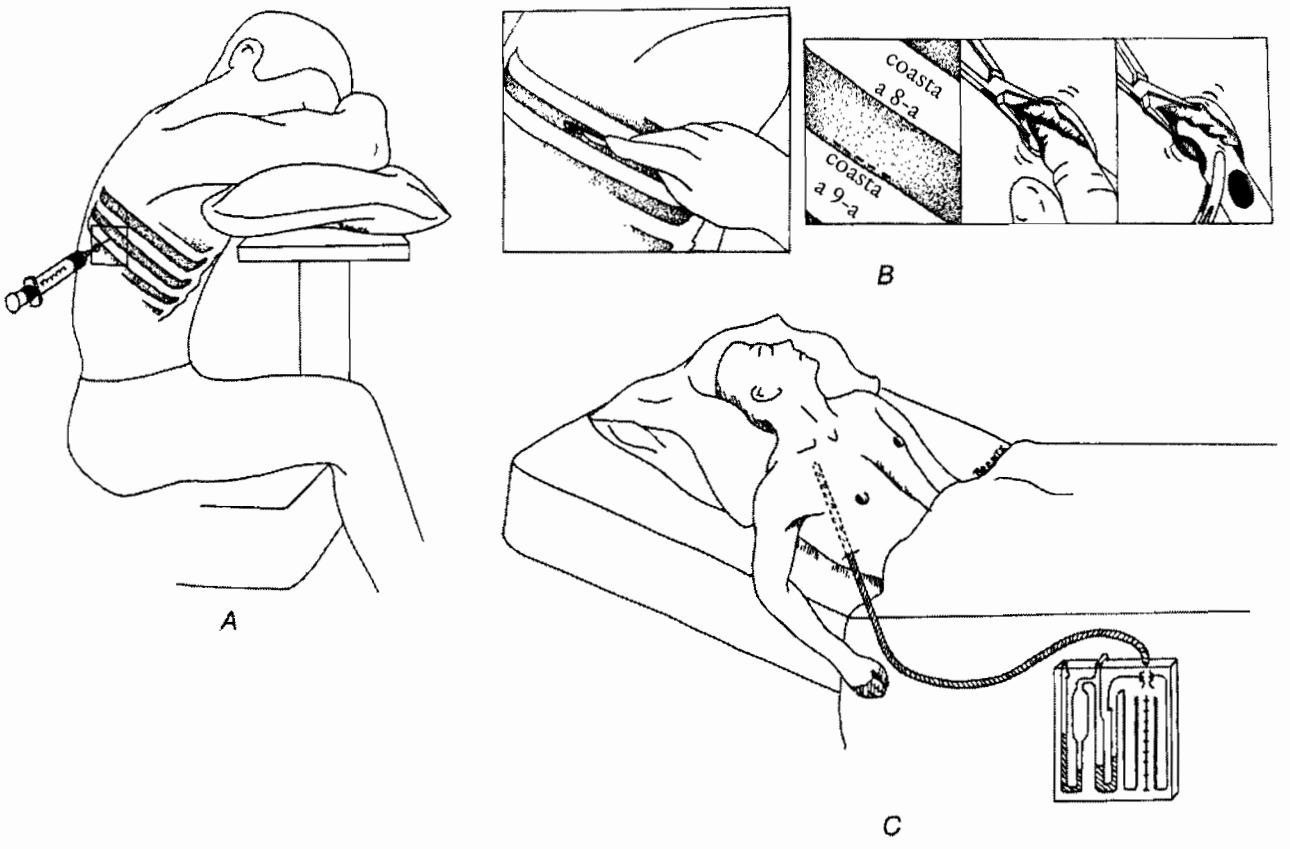


Fig. 16-26. Tehnici pentru aspirarea și drenajul unui revărsat pleural. *A.* Aspirarea cu ac. În funcție de evaluarea atentă a caracteristicilor radiografice este selectat cel mai bun interspațiu și fluidul este aspirat cu un ac și o seringă. Cu puțină răbdare și un ac mai gros se pot îndepărta volume mari de lichid. *B.* Inserția unui tub toracic. După pregătirea și acoperirea atentă a tegumentului și administrarea anesteziei locale, se practică o incizie tegumentară scurtă deasupra interspațiului corect. Incizia se adâncește în mușchii intercostali, iar pleura este penetrată, de obicei, cu o pensă. Când există dubii despre statusul spațiului pleural la locul puncției, plaga este lărgită bont, cu un deget care explorează spațiul pleural imediat adiacent pentru a evalua situația și a desface orice aderențe. Se inseră tubul cu vârful direcționat spre poziția optimă indicată de radiografia toracică. În general, pentru aer (pneumotorax), cel mai bun este un tub poziționat anterior sus, iar pentru fluid un tub posterior, jos. Un tub de # 28-32 French este adecvat pentru majoritatea situațiilor. Tubul # 36 French este preferat pentru hemotorax sau pentru un empiem vâscos. Mulți chirurgi preferă un tub foarte mic (# 16-20 French) pentru drenajul unui pneumotorax simplu. *C.* Tubul este conectat la un sistem de drenaj etanș sub apă. Aspirarea se adaugă, dacă este necesară, pentru a expansiona plămânul și de obicei se impune la un pacient cu o scurgere de aer substanțială (fistulă bronhopleurală).

ticelor. Aspectul macroscopic al fluidului este de obicei clar, deși unele revărsate parapneumonice seropurulente sunt sterile. Lichidul pleural cu un pH mai mic de 7,20 și un nivel al glucozei de sub 40 mg/dl sugerează clar un empiem care necesită drenaj. Închistările sau nivelurile aer-fluid pe radiografia toracică indică empiem, însă, în general, este necesară examinarea CT pentru a diferenția un simplu empiem de un proces intraparenchimatos cum este abcesul pulmonar, un chist congenital infectat sau o veziculă infectată (piochist).

Tratament. Succesul tratamentului depinde de recunoașterea precoce a afecțiunii, de selectarea unei terapii antibacteriene corespunzătoare în funcție de organismul identificat și de obliterarea completă a spațiului cu empiem (Tabel 16-7). Toracenteza singură oferă un tratament adecvat doar în aproximativ 10% din empieme, deoarece spațiul se obliterează rar. Primul pas trebuie să fie inserarea unui tub toracic conectat la un sistem de drenaj închis, aplicând aspirația dacă este necesar, pentru a evacua complet spațiul și a favoriza expansiunea pulmonară. Ghidarea imagistică în timpul inserării cateterului prin TC sau ecografie este importantă când spațiul cu empiem este mic sau este compus din compartimente. Expansiunea pulmonară este importantă în special în empiemul asociat cu fistula bronhopleurală. Succesul streptokinazei în lizarea închistărilor pentru a îmbunătăți drenajul simplu închis cu tub este controversat. În empiemele precoce, unde, pentru a permite expansiunea completă a plămânului, este necesară simpla debridare a

Tabelul 16-7

Opțiuni de tratament pentru empiem

1. Antibiotice
2. Toracenteza
3. Toracostomia închisă cu tub (drenaj sub apă, ± aspirație)
4. Videotoracoscopia cu debridarea spațiului pleural
5. Toracostomia închisă cu tub convertită la drenaj deschis (fără apă, tubul tăiat scurt la piele și extras treptat)
6. Drenaj deschis convențional cu rezecție costală
7. Toracotomie și decorticare
8. Toracotomie, decorticare, toracoplastie, rotația intratoracică a lambourilor musculare pediculate

depozitelor proteice din spațiul pleural, videotoracoscopia este cea mai rapidă și mai eficientă modalitate de tratament.

Când tubul de toracostomie a drenat cu succes un empiem, dar există un mic spațiu rezidual, cea mai simplă opțiune este de a se converti la drenajul deschis cu tub, prin tăierea tuburilor existente aproape de tegument, permițând drenajul cronic în pansament. Când această abordare are succes, cavitatea se va contracta și oblitera progresiv, timp de săptămâni până la luni, iar tuburile se extrag treptat și se scurtează progresiv.

Este important ca drenajul deschis să nu fie încercat înainte de apariția unei simfize pleurale sigure, la marginea cavității, un proces care necesită cel puțin 10-14 zile. Dacă această regulă este încălcată, pneumotoraxul rezultat poate determina o răspândire rapidă a infecției în întreg spațiul pleural. Un test simplu este de a deconecta tuburile de la drenajul sub apă și de a efectua o radiografie toracică. Dacă spațiul este gata pentru conversia la drenajul deschis, radiografia toracică va fi nemodificată. Drenajul deschis este cel mai eficient când tuburile se află într-o poziție declivă, deoarece pentru a crește drenajul gravitațional nu poate fi utilizată aspirația. O combinație între drenajul închis și cel deschis are succes la cel puțin 60% din pacienți.

Drenajul deschis convențional cu rezecția coastei (Fig. 16-27) era mai frecvent utilizat în era preantibiotică, dar este încă util astăzi în tratamentul empiemelor mici, cronice, mature, cu o capsulă fibroasă groasă (Fig. 16-28). Drenajul este asigurat prin marsupializarea cavității cu empiem. Se aplică aceleași precauții importante ca în conversia drenajului închis la cel deschis – cavitatea trebuie să fie matură, locul de drenaj trebuie să fie decliv și trebuie evitată producerea unei fistule bronhopleurale. O plagă mai mare permite accesul mai ușor la cavitate, iar drenajul poate fi mărit prin irigare.

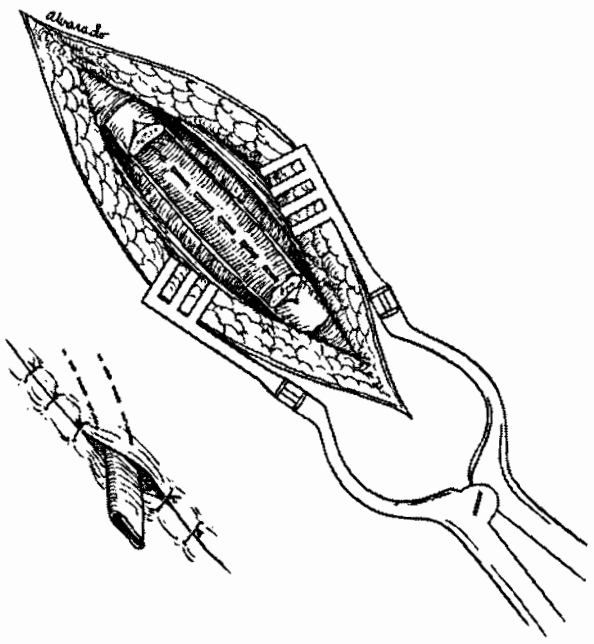


Fig. 16-27. Drenajul deschis prin patul unei coaste rezecate. Pentru un empiem, drenajul decliv este important, iar locul este selectat în consecință. Poate fi lăsat pe loc un tub, după cum se arată, pentru a preveni închiderea plăgii tegumentare sau marginile pielii pot fi suturate la pleura parietală pentru a crea un tract epitelizat (o modificare a lamboului Eloesser). Progresul poate fi cuantificat prin măsurarea periodică a volumului cavității, care se face simplu, prin măsurarea volumului de soluție salină necesar pentru a-l umple.

Dacă drenajul nu reușește să expansioneze plămânul, este posibil să rezulte un defect restrictiv permanent în ventilație pe partea afectată, din cauza refacerii și contractării membranei inflamatorii peste suprafața plămânului. Insuficiența de expansiune este frecventă în fistula bronhopleurală. Se consideră, în general, ca adecvat un drenaj înalt aspirativ între 4 și 7 zile, după care trebuie efectuate toracotomia și decorticarea (Fig. 16-29). Spațiul cu empiem este complet evacuat sub observație directă, iar tuburile de drenaj sunt plasate corect, în poziția cea mai declivă. Foița inflamatorie este foarte aderentă la pleura viscerală și trebuie îndepărtată în întregime, un proces incomod care trebuie efectuat atent pentru a împiedica dezvoltarea unei noi scurgeri de aer prin sfâșierea plămânului. Când un abces intraparenchimatos coexistă cu o scurgere masivă de aer, sunt necesare drenajul sau chiar rezecția pulmonară. Toracoplastia și rotația intratoracică de lambouri musculare pot fi adăugate pentru a ajuta obliterarea spațiului restant.

În studiile raportate, decorticarea a avut succes la 80-100% din pacienți și a redus frecvent spitalizarea. Ea are dezavantajul de a necesita anestezie generală și toracotomie la pacienții care au rezervă ventilatorie limitată și suferă consecințele sistemice ale infecției cronice. Chiar și așa, până la urmă, toracotomia este adesea mai bine tolerată decât o infecție cronică, drenată.

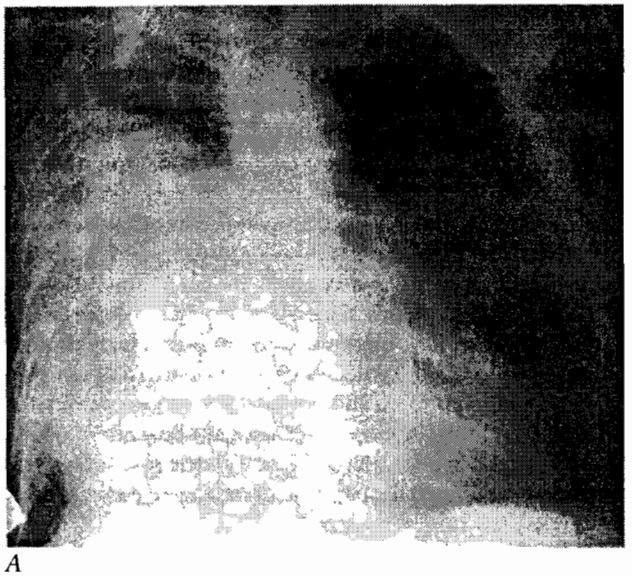
Plăci și calcificări pleurale

Plăcile pleurale reprezintă îngroșări ale pleurei parietale, de obicei netede și albe și adesea calcificate. Ele variază ca mărime, sunt frecvent bilaterale și simetrice și nu apar la apex sau pe pleura viscerală. Sunt determinate, de obicei, de expunerea la azbest, dar nu s-a constatat o legătură cu mezoteliomul sau cu alte neoplasme. Fenomenele inflamatorii sau traumatice localizate se pot, de asemenea, vindeca cu producerea de leziuni sub formă de plăci calcificate, dar acestea sunt de obicei mai mari și unilaterale.

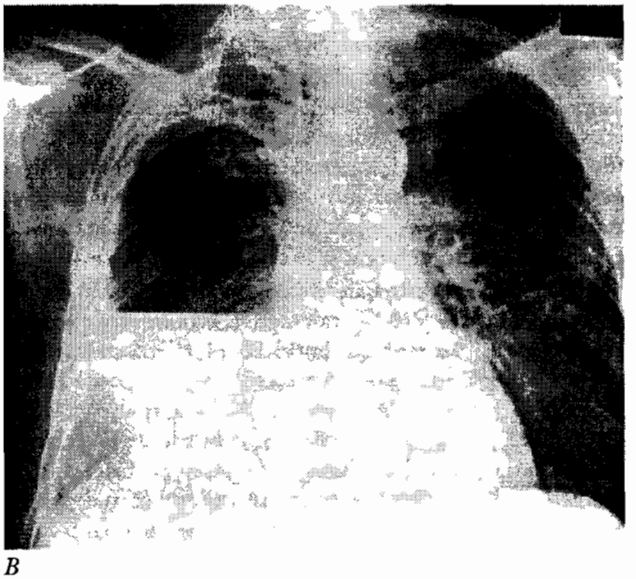
Pleurita cronică poate conduce la îngroșarea și calcificarea difuză, marcat uniformă a pleurei parietale. Pleurita originală rezultă dintr-un hemotorax nerezolvat, de la un empiem tuberculos sau netuberculos și de la o pleurită sau pleuropneumonită virală sau bacteriană. Când peretele unui empiem cronic, dar activ, devine calcificat, rezoluția doar prin drenaj nu apare niciodată, fiind necesare rezecția, decorticarea, pleurectomia și toracoplastia.

Chilotoraxul

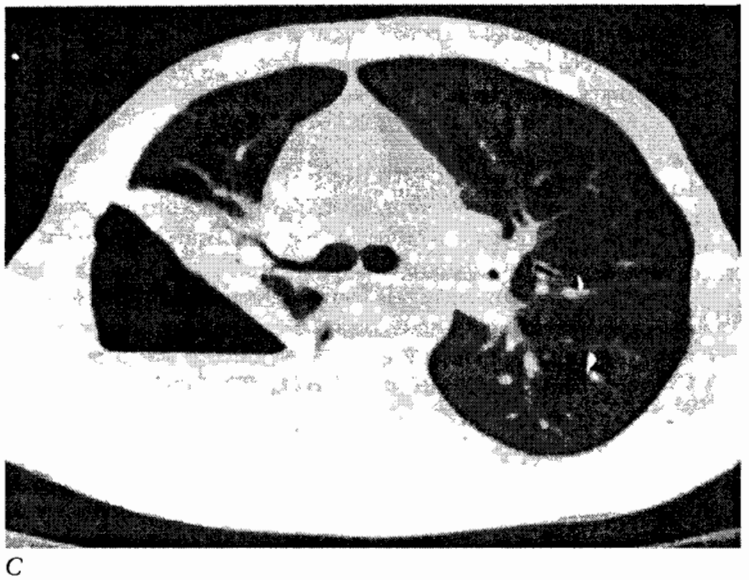
Scurgerea de lichid limfatic (chil) din ductul toracic produce un revărsat lăptos, caracteristic, denumit *chilotorax.* Cauza cea mai frecventă este traumatismul chirurgical al ductului toracic, observat cel mai adesea după esofagectomia distală sau proceduri care implică disecția regiunii cervicale inferioare stângi, la confluența venelor subclavie și jugulară internă (Fig. 16-30). Disecția ganglionului limfatic mediastinal constituie altă cauză, mai puțin frecventă. Chilotoraxul traumatic este aproape întotdeauna unilateral, de obicei pe partea stângă. Chilotoraxul atraumatic este mai puțin comun, numărând în majoritatea studiilor aproximativ o treime din pacienți. Deoarece hipertensiunea venoasă în sistemul brahiocefalic reprezintă cauza cea mai frecventă a chilotoraxului atraumatic, procesul este de obicei bilateral. Dintre cauzele fundamentale fac parte tromboza de venă cavă superioară care complică inserarea unei linii intravenoase centrale și creșterea cronică a presiunii venoase centrale după procedura



A



B



C

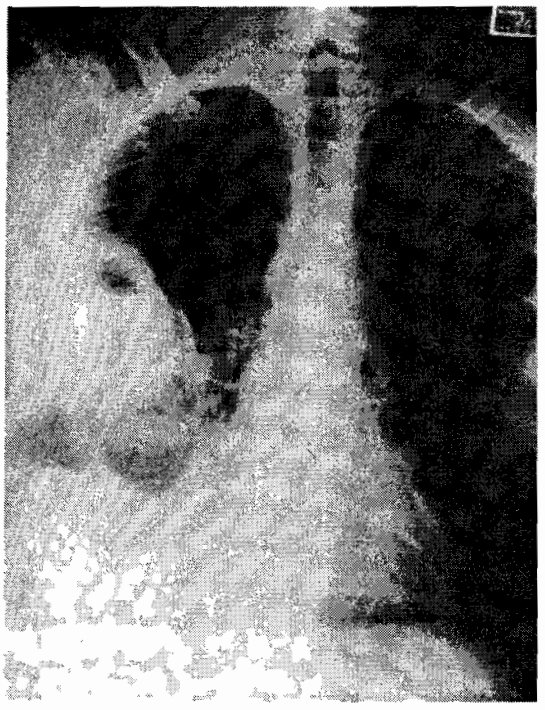
Fig. 16-28. *A.* Acest bărbat de 54 de ani fără adăpost s-a prezentat la camera de gardă cu o opacitate masivă a plămânului drept. *B.* Sub antibiotice, radiografia a evoluat încet spre o cavitate mare cu un nivel de aer-fluid. *C.* Incertitudinea asupra posibilității cavității de a fi un abces pulmonar mare infectat sau un chist infectat a fost bine rezolvată de TC, care arată o lamă de plămân comprimată medial de o cavitate mare cu empiem. De notat gradul îngroșării pleurale, care a contribuit la dificultatea întâlnită în obținerea drenajului adecvat cu tuburi de toracostomie. În final a fost efectuat drenajul deschis convențional cu rezecție costală, cu rezoluția gradată a cavității pe parcursul a câteva luni. La operație, peretele fibros al cavității era de 2-3 cm grosime, împiedicând orice încercare de decorticare.

Fontan. Cea mai rară varietate de chilotorax atraumatic este cea asociată cu cancerul, în general limfomul. Acesta este acompaniat de ascită chiloasă și este determinat prin obstrucția neoplazică a canalelor limfatice.

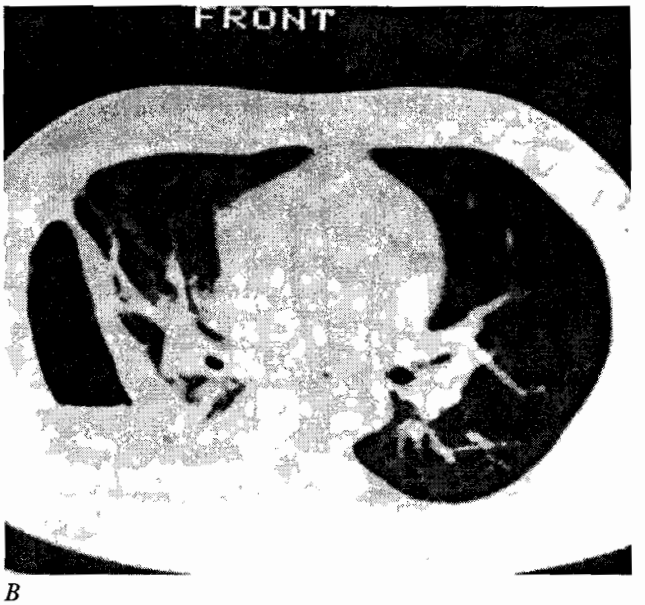
Aspirarea unui lichid alb-lăptos, nemirositor din spațiul pleural constituie un diagnostic efectiv. Pseudochilul, care are un aspect similar, este o sursă rară de confuzie observată în anumite cancere, infecții și boli ale țesutului conjunctiv. În comparație cu chilul, pseudochilul are un conținut mai redus de lipide și limfocite, iar aspectul său opalescent este determinat de prezența complexelor lecitină-globulină. Dacă pacientul nu a mâncat sau dacă o afecțiune coexistentă diluează semnificativ drenajul chilos, aspectul macroscopic al fluidului poate să nu fie diferit de cel al multor alte revărsate. Tabelul 16-8 însumează caracteristicile chilului, care pot fi utile diagnosticului când aspectul macroscopic este ambiguu. Numărul de limfocite și nivelul de trigliceride sunt cele mai utile. Limfangiografia poate defini locul scurgerii atunci când nu este evident clinic și este cea mai utilă în cazurile de chilotorax atraumatic. Ea este rar indicată în varietatea traumatică.

Fluxul chilului normal este cuprins între 1,5 și 2,5 L/zi, dar poate varia mult mai mult în funcție de dietă și de conținutul de lipide din dietă. În timpul inaniției sau alimentării intravenoase, fluxul coboară la aproximativ 250 ml/zi de lichid clar. Chilotoraxul este frecvent masiv (Fig. 16-31) și simptomatic, iar scăderea semnificativă a volumului apare prin toracenteză sau drenaj cu tub toracic. Deshidratarea, pierderile nutriționale și o scădere constantă a limfocitelor circulante pot produce o incapacitate semnificativă și o susceptibilitate crescută la infecție.

Tratament. Până în 1948 când Lampson a descris tratamentul cu succes al chilotoraxului prin ligaturarea ductului toracic, mortalitatea pentru această afecțiune era de 50%. Din acel moment, o mai bună cunoaștere a managementului lichidelor și electroliților și dezvoltarea nutriției parenterale totale a introdus opțiuni adiționale. Rezoluția spontană poate apărea, astfel că un studiu al tratamentului nonchirurgical este, în general, justificat. Tratamentul conservator are două scopuri: unul este de a reduce producerea de chil, iar celălalt este de a menține plămânul expansionat contra mediastinului. Reducerea maximă a producerii de chil este obținută prin eliminarea



A



B

Fig. 16-29. *A.* Acest bărbat de 37 de ani consumator de droguri intravenos s-a prezentat cu pneumonie care a evoluat spre un proces cavitar în plămânul drept, presupus a fi un abces pulmonar. *B.* TC a arătat plămânul drept consolidat, comprimat medial de o cavitate cu empiem mare, cu pereți groși, cu nivel de aer-fluid. Decorticarea s-a efectuat printr-o toracotomie posterolaterală dreaptă cu rezultate excelente.

alimentării orale, în timp ce pacientul este susținut printr-o nutriție parenterală totală. Un posibil compromis este înlocuirea lipidelor din dietă cu trigliceride cu lanț mediu, care nu se absorb în limfatice, dar aceasta nu are succes în mod frecvent. Fluidul poate fi îndepărtat intermitent prin toracenteză, însă evacuarea continuă cu un tub toracic este mult mai eficientă. În general se acceptă că o probă de 7-10 zile de drenaj și manipularea dietei este justificată. Experiența în transplantarea renală a arătat că drenajul ductului toracic produce o imunosupresie semnificativă după 2 săptămâni. Rar, un pacient va avea un drenaj atât de masiv, încât persistența pentru mai mult de câteva zile constituie o stare inacceptabilă. Un criteriu comun acceptat este că drenajul care depășește 500 ml/zi la un adult sau mai mult de 100 ml/zi/an la un copil constituie o indicație pentru abandonarea terapiei conservatoare.

Când tratamentul conservator eșuează, abordarea chirurgicală este dictată de cauza și localizarea scurgerii. Pentru lezarea iatrogenă, lângă arcul aortic sau la confluența venelor subclavie și jugulară, se explorează zona toracică stângă sau supraclaviculară, se identifică locul și leziunea este controlată prin suturarea directă. Dacă locul lezării nu este bine identificat, ductul toracic se ligaturează la nivelul diafragmului, unde intră în torace, și se practică o iritație pleurală.

Ligaturarea ductului se face cel mai ușor printr-o toracotomie dreaptă. Dacă problema este bilaterală, partea dreaptă este abordată prima; de obicei, ligaturarea rezolvă afecțiunea pe ambele părți. Abordarea operatorie directă prin toracotomie are succes la aproximativ 80% din pacienți. Eșecurile tratamentului sunt mai comune în chilotoraxul netraumatic. Având în vedere experiența incipientă cu toracoscopia, toracotomia va deveni o ultimă metodă de explorare.

Utilizarea șuntului pleuroperitoneal a fost adăugată recent pe lista opțiunilor de tratament pentru chilotorax. Fluidul este pompat din cavitatea pleurală spre cavitatea peritoneală cu o mică pompă subcutanată acționată prin presare, cu o valvă unidirecțională. Rezultate excelente s-au obținut cu șuntul pleuroperitoneal Denver la 12 din 16 pacienți (75%), recent raportate de Murphy și colaboratorii, și a fost posibilă îndepărtarea șuntului, cu rezultate bune, la 10 din cei 12 pacienți. Totuși, șuntarea pleuroperitoneală trebuie luată în considerare doar când alte opțiuni de tratament, cum este ligaturarea ductului, nu sunt posibile sau potrivite, deoarece acestea se asociază cu un risc potențial de obstrucție sau infecție.

Tumori

Mezoteliomul

Mezoteliomul este un neoplasm cu originea în stratul mezotelial al cavităților seroase. Tumora este prezentă la nivelul pleurei la 80% din pacienți și al peritoneului la 20%. Cu toate că mezoteliomul este o tumoră rară (2,2 cazuri per milion per an), o incidență crescută s-a observat de când a fost recunoscută asocierea cu expunerea la azbest, în 1960. În câteva mari studii, o anamneză de expunere la azbest a fost confirmată la 50-87% din pacienți. Boala este mai frecventă în zonele geografice care au o industrie locală asociată cu un risc înalt de expunere, ca de exemplu industria de construcții navale sau manufacturieră care utilizează azbest. Expunerea la particulele de azbest purtate pe hainele muncitorilor la risc a fost implicată ca o cauză a incidenței crescute a mezoteliomului la membrii familiei. Epidemiologia este complicată prin faptul că azbestul este aproape

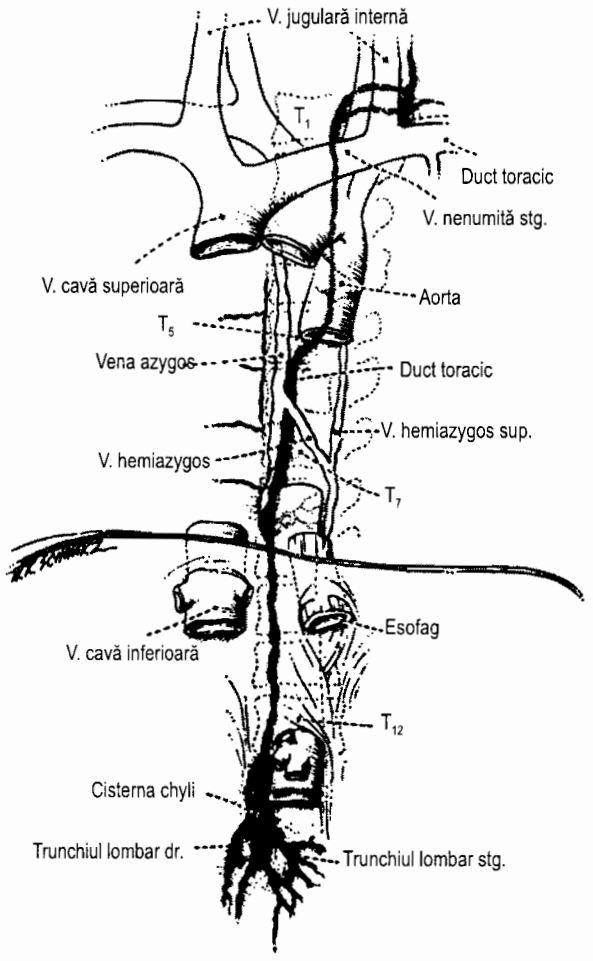


Fig. 16-30. Anatomia cea mai întâlnită a ductului toracic. Frecvent se constată anomalii. După traversarea diafragmului la nivelul hiatusului aortic, ductul merge între aortă și vena azygos, pe suprafața anterioară a coloanei vertebrale, în spatele esofagului. Ligaturarea ductului se face cel mai ușor chiar în apropierea diafragmului, pe partea dreaptă. Deși poate fi ligaturat de pe partea stângă, pentru expunere trebuie mobilizată aorta. Aproape de T_5 ductul trece pe partea stângă și urcă în mediastinul posterior, unde este vulnerabil lezării în timpul oricărei proceduri care implică disecția posterior de aorta transversă distală. (după: *Bessone LN, Ferguson TB, et al: Chylotorax. Ann Thorac Surg 12:527, 1971, având permisiunea.*)

Tabelul 16-8
Compoziția normală și caracteristicile chilului

Generalități
Opac, lăptos, nemirositor
Opacitatea dispare prin extracție de alcali/eter
Steril
pH 7,4-7,8
Greutate specifică 1,012-1,025
Proteine totale 2,20-5,98 g/dl
Glucoză 48-200 mg/dl
Număr de celule:
Limfocite 400-6800/mm³ (în medie 70% din numărul total de leucocite)
Eritrocite 50-600/mm³
Lipide:
Globule de grăsime colorate cu Sudan III
Lipide totale 0,4-6,0 g/dl
Trigliceride:
Mai mare decât nivelul seric
În medie de 10 ori mai mare decât limita superioară a normalului
Colesterol: același sau mai mic decât valoarea serică
Raport trigliceride-colesterol: > 1
Electroliți:
Sodiu 104-108 mEq/l
Potasiu 3,8-5,0 mEq/l
Clor 85-130 mEq/l
Calciu 3,5-6,0 mEq/l
Proteine totale 2,20-5,98 g/dl
Glucoză 48-200 mg/dl

ubicuitar în orice mediu urban, iar particulele caracteristice refractile pot fi identificate la mulți oameni fără boală. Fumatul nu este un cofactor etiologic important, iar perioada de latență de la expunere la boala clinică este de cel puțin 20 de ani.

În trecut, se credea că mezoteliomul apare într-o formă benignă și una malignă. Totuși, termenul de *mezoteliom benign* este considerat în prezent ca incorect. Astfel de tumori, denumite acum mai potrivit *tumori fibroase benigne ale pleurei*, nu au legătură cu expunerea la azbest sau cu mezoteliomul pleural malign difuz. Pe radiografia toracică ele se prezintă ca tumori intratoracice și de obicei sunt asimptomatice. Revărsatul pleural este rar. Anatomopatologic, tumora ia naștere din pleura viscerală ca o mică formațiune pediculată (Fig. 16-32). Rezecția, efectuată prin videotoracoscopie sau toracotomie, este curativă și trebuie făcută pentru a obține un diagnostic corect și pentru a preveni o creștere tumorală mai mare.

Dimpotrivă, *mezoteliomul malign* este un neoplasm agresiv local care apare, în general, după vârsta de 40 de ani, cu o predominanță masculină mai mare de 2:1. De obicei, tumora apare ca multicentrică, cu multipli noduli pleurali care se unesc în final, pentru a forma o masă confluentă. Există patru

Fig. 16-31. Chilotorax masiv la un pacient cu limfom. Mediastinul apare deplasat spre dreapta.

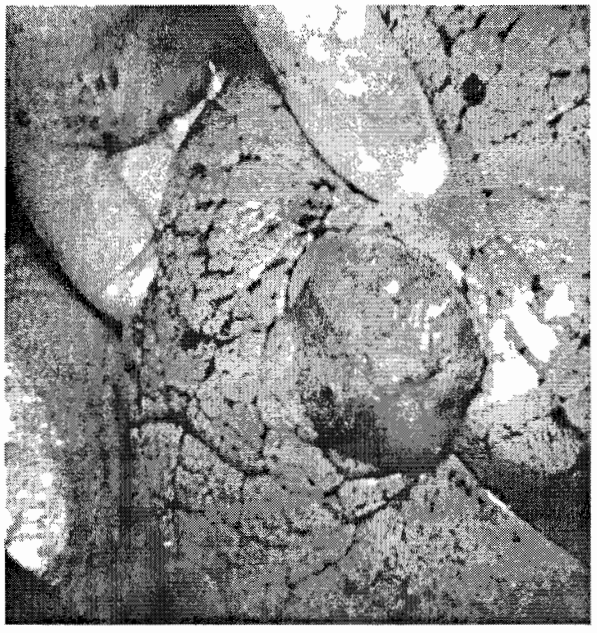


Fig. 16-32. O tumoră fibroasă benignă a pleurei care are originea la unirea lobilor drepți superior și inferior. Tumora a fost îndepărtată prin rezecție largă cu o parte de plămân normal.

tipuri celulare: epitelial, mixt – epitelial și fibrosarcomatos, fibrosarcomatos și desmoplastic. Histologia epitelială are cel mai bun prognostic, în timp ce tipurile desmoplastic și fibrosarcomatos îl au pe cel mai slab, iar tumorile mixte au un prognostic intermediar.

Cu toate că diseminarea hematogenă și limfatică apare la cel puțin jumătate din pacienți, trăsătura clinică predominantă este creșterea tumorală locală. Invadarea plămânului, peretelui toracic, diafragmului și structurilor mediastinale este frecventă. Într-un studiu pe 69 de pacienți, doar 3 din 14 pacienți autopsiați au avut boală limitată la torace, iar la 9 a apărut tumoră la nivelul traseului acului de biopsie. Majoritatea pacienților netratați mor prin simptomele determinate de tumora primară, mai degrabă decât prin metastaze. Trombocitoza este frecvent observată și se pare că are legătură cu supraexprimarea citokinelor (interleukina 6). Într-un studiu, numărul de plachete a fost mai mare de 400.000/mm^3 la 90% din pacienți și mai mare de 1.000.000/mm^3 la 14%.

Manifestări clinice. Durerea toracică, dispneea sau ambele sunt prezente, în principiu, la pacienții cu mezoteliom malign. Revărsatul pleural este prezent la un moment dat la 85-95% din pacienți, deși pe măsură ce boala progresează, spațiul pleural tinde să fie obliterat de tumora solidă. Caracteristicile radiografice, altele decât revărsatul, acoperă un spectru larg care cuprinde îngroșarea pleurei, noduli pulmonari, formațiuni tumorale ale peretelui toracic și tumori mediastinale (Fig. 16-33). TC toracică și a abdomenului superior constituie metoda cea mai corectă de stadializare neinvazivă a tumorii primare (Fig. 16-34).

Un diagnostic tisular este dificil de obținut fără toracoscopie sau biopsie pleurală deschisă. Într-un studiu pe 123 de pacienți raportat de Brenner și colaboratorii, toracenteza efectuată la 60 de pacienți a relevat celule maligne la doar 22, iar un diagnostic definitiv de mezoteliom a putut fi stabilit la doar 7. Dacă nu se obține o probă reprezentativă de mărime adecvată, tipul celular epitelial poate fi ușor confundat, în special cu adenocarcinomul. Diagnosticul anatomopatologic corect se bazează pe evaluarea imunohistochimică. Mezotelioamele maligne exprimă rar antigenul carcinoembrionic (CEA), în timp ce adenocarcinoamele o fac aproape întotdeauna. Când imunohistochimia nu determină un diagnostic definitiv, este necesară microscopia electronică.

Tratament. Tratamentul mezoteliomului pleural malign este controversat, deoarece factorii care influențează prognosticul sunt puțin cunoscuți. Prognosticul depinde în principal de stadiul și tipul histologic al tumorii. Sistemul de stadializare Butchart (Tabel 16-9), apărut în 1976, a fost abandonat în favoarea unui nou sistem de stadializare propus de Grupul Internațional de Interes pentru Mezoteliom (IMIG), care oferă o descriere mai corectă pentru tumoră T și statusul ganglionar N (tabel 16-10).

Tabelul 16-9

Stadializarea clinică a mezoteliomului malign - Butchard

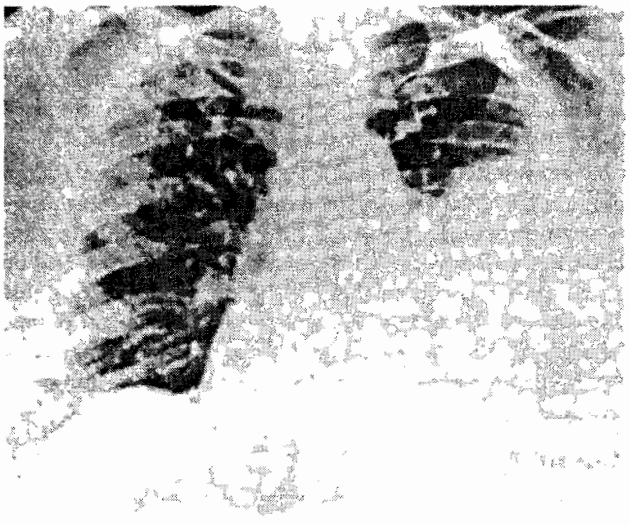
Stadiul I:	Tumoră limitată la pleura sau plămânul ipsilateral
Stadiul II:	Tumoră care invadează peretele toracic, mediastinul, pericardul sau pleura controlaterală
Stadiul III:	Tumoră pe ambele părți ale diafragmului sau în ganglionii limfatici din afara toracelui
Stadiul IV:	Metastaze hematogene în afara toracelui

Informații recente arată că istoria naturală a mezoteliomului malign este mai variată decât se credea anterior. Supraviețuirea la pacienții netratați este cuprinsă între 6 luni pentru cei în stadiul IV de boală și 2 ani sau mai mult pentru cei cu tumori în stadiul Ia.

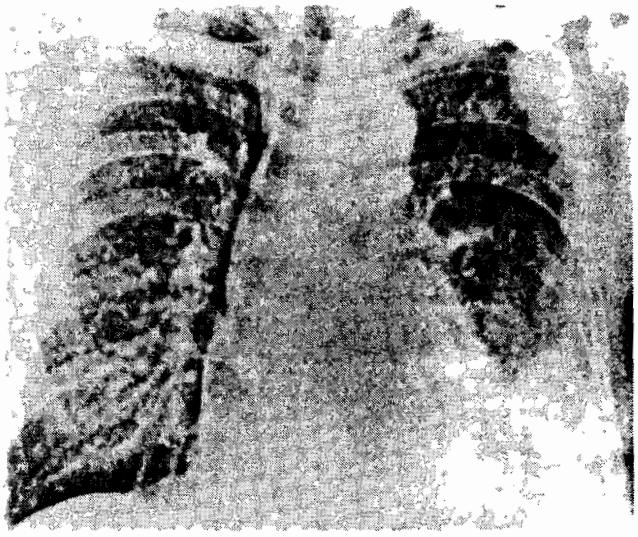
S-a raportat că la pacienții care au tumori în stadiu foarte precoce (stadiul Ia), supraviețuirea se prelungește prin administrarea intrapleurală de gamma interferon, însă majoritatea pacienților nu sunt diagnosticați până când tumorile sunt mai avansate local. Rolul rezecției chirurgicale în tratamentul mezoteliomului pleural malign nu este complet definit. Rezecția tumorală completă prin pneumectomie extrapleurală poate fi efectuată în prezent, cu o rată de mortalitate de 6%, când pacienții sunt atent selectați și operația este practicată de chirurgi experimentați. Dacă se asociază cu iradierea adjuvantă a hemitoracelui, pneumectomia extrapleurală oferă cea mai bună șansă de control local. Pacienții care au tumori epiteliale în stadiul I sau II beneficiază cel mai mult de această abordare. Cu toate că unele centre administrează de rutină pacienților chimioterapie adjuvantă, beneficiul acesteia este neclar, în special din cauza faptului că nici un medicament disponibil în prezent nu are o rată de răspuns mai mare de 20%.

Pacienții cu tumori în stadiul I sau II a căror funcție pulmonară nu tolerează o pneumectomie extrapleurală pot fi tratați paliativ toracoscopic prin pleurodesis cu talc sau prin pleurectomie/decorticare. La Centrul Memorial de Cancer Sloan-Kettering, experiența cu 105 pacienți tratați prin pleurectomie/decorticare și iradiere adjuvantă (iradierea externă a hemitoracelui cu sau fără brahiterapie intraoperatorie) a arătat că prin această tehnică se prelungește speranța de viață la aproximativ un sfert din pacienții operabili. La majoritatea pacienților apare recurență locală în decursul a doi ani, iar riscul de pneumonită sau pericardită induse de iradiere este semnificativ.

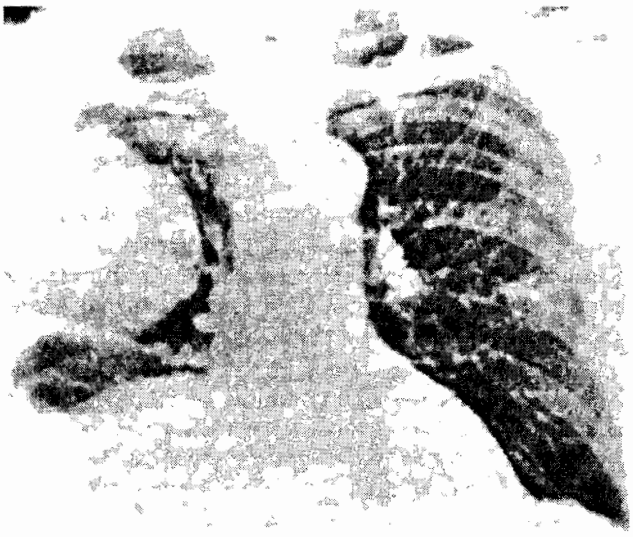
Pacienții care au mezoteliom mult mai avansat local sau cu metastaze au puține opțiuni de tratament. Iradierea nu poate



A



B



C

Fig. 16-33. Trei ilustrări radiografice frecvente ale mezoteliomului malign. *A.* Revărsat pleural mare, fără o formațiune evidentă. *B.* Multiple tumori pleurale, fără revărsat. Deoarece aspectul câmpului pulmonar stâng inferior este compatibil cu un revărsat sau cu o tumoră, cele două pot fi diferențiate pe baza aspectului în decubit lateral și a TC. *C.* O formațiune pleurală mare cu pleurezie și îngroșare. (După: *Martini N, McCormack PM, et al: Pleural mesothelioma. Ann Thorac Surg 43:113, 1987, p 116, cu permisiunea.)*

fi administrată în doze eficiente terapeutic la pacienții la care nu s-a practicat pneumectomie, din cauza sensibilității plămânului la doze mari de iradiere. Ratele reduse de răspuns la chimioterapicele disponibile actual fac inatractiv tratamentul de rutină al pacienților cu agenți standard. Alte modalități cum este imunoterapia sau terapia genică sunt experimentale.

Tumori pleurale metastatice

Mai mult de 90% din tumorile pleurale sunt metastatice. Carcinomul pulmonar și mamar sunt cel mai frecvent implicate. În peste jumătate din toate cazurile, tumora nu este vizibilă macroscopic, dar produce un revărsat pleural malign. Când apar noduli multipli sau o diseminare difuză obliterantă, diferentierea de mezoteliom este imposibilă fără biopsie.

fibrină, cu o rată direct proporțională cu mărimea veziculei. Scurgerile mari pot produce un pneumotorax sufocant, periculos pentru viață. Rezoluția spontană poate apărea o dată ce pierderea încetează, dar gazul din spațiu este cel mai frecvent azot și este foarte încet reabsorbit prin suprafața pleurală.

Aproape 80% din pacienții cu pneumotorax spontan sunt adulți tineri, de obicei bărbați, fără o boală pulmonară semnificativă clinic. Tipul înalt, astenic este comun. La 85% din pacienți, veziculele sau bulele de mărimi variate se găsesc la nivelul vârfurilor pulmonare (Fig. 16-35) și nu se știe dacă originea lor este congenitală sau dobândită. După primul episod, riscul de recurență ipsilaterală este de 50% și crește cu fiecare recurență, la 62% după un al doilea episod și la 80% după al treilea. Riscul unui pneumotorax controlateral

[redacted]

Fig. 16-35. O fotografie intraoperatorie care arată o bulă gigantă cu originea în lobul superior, la un băiat de 18 ani fără simptomele unei boli obstructive a căilor aeriene.

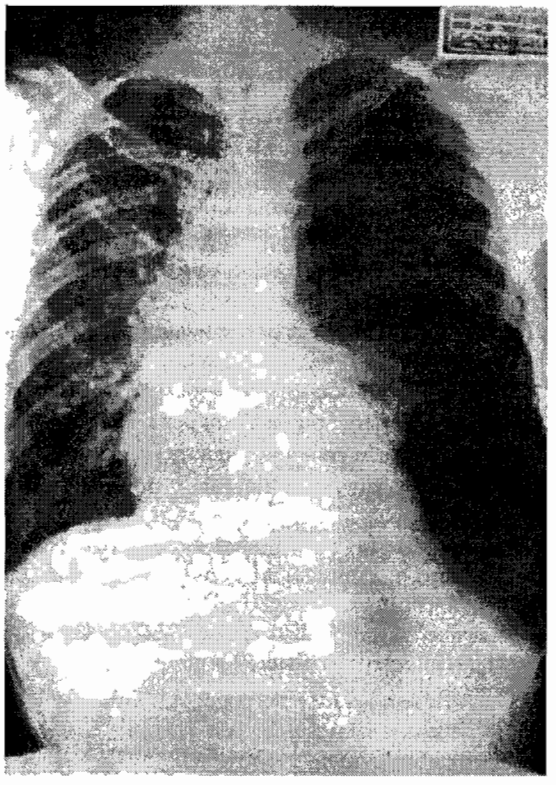


Fig. 16-36. Pneumotorax spontan la un bărbat tânăr. Plămânul este vizibil ca o densitate colabată lângă mediastin. Mediastinul este deplasat către dreapta, diafragmul este împins în jos, iar spațiile intercostale sunt mai largi decât pe dreapta – caracteristici ce sugerează un element de pneumotorax în tensiune. De fapt, pacientul a fost stabil hemodinamic și doar ușor simptomatic.

ferior (linia axilară medie spre cea anterioară), cu vârful direcționat spre apex. Tubul se conectează la un dispozitiv cu apă la care, pentru a crește gradientul, se poate adăuga aspirarea, favorizând astfel îndepărtarea aerului din spațiul pleural. Drenajul sub apă este suficient în multe cazuri. Pe măsură ce plămânul se reexpansionează, pacientul simte durere, din cauza realipirii suprafețelor viscerală și parietală. Durerea se ameliorează progresiv, dar de obicei este mult mai acută și severă când se aplică de la început aspirarea. Reexpansiunea rapidă conduce, uneori, la edem pulmonar care implică plămânul ipsilateral, ceea ce s-a observat la 21 din 146 de pacienți (14%), după cum raportează Matsuura și colaboratorii. Pacienții cu cel mai mare risc erau cei de 20-39 de ani, cu pneumotoraxuri mari. Deși cauza nu este cunoscută, fenomenul trebuie reținut, deoarece mortalitatea a fost de până la 20%. Unii autori preferă atașarea tubului la o valvă unidirecțională (valva Heimlich) care permite tratamentul în ambulator al pneumotoraxului cu pierderi mici, la un pacient cooperant.

Radiografiile toracice seriate sunt urmate de evaluarea reexpansiunii, iar cantitatea aerului pierdut este monitorizată prin observarea ratei de sifonare în dispozitivul cu apă. Într-un pneumotorax determinat de o pierdere care este deja oprită, aerul trece prin dispozitivul cu apă doar la tuse sau manevra Valsalva, iar sifonajul încetează, de obicei, complet în 24 de ore. La extrema opusă, sifonajul continuu care apare în ambele faze ale respirației reflectă o pierdere mare, activă, care poate dura zile până la oprire, dacă va înceta cât de cât. În cazul pierderilor mari de aer, un singur tub este inadecvat. Dacă două tuburi conectate la aspirator nu reușesc să expansioneze plămânul, este necesară toracotomia. Dacă plămânul se expansionează complet, favorizând formarea de aderențe între pleura parietală și locul scurgerii din pleura viscerală, chiar o pierdere mare poate fi oprită. Instilarea intrapleurală de agenți sclerozanți de tipul talcului pare eficientă în reducerea ratei de recurență.

Intervenția chirurgicală este indicată pentru o pierdere masivă de aer cu insuficiența reexpansiunii pulmonare sau pentru o pierdere mică ce persistă mai mult de o săptămână. Din cauza frecvenței sau recurenței după un episod, operația este recomandată după un al doilea episod și la orice pacient cu un pneumotorax controlateral în antecedente. Intervenția poate fi recomandată după un prim episod, la pacienții cu bule apicale mari, vizibile pe radiografia toracică, persoanelor cu o posibilă expunere la modificări periculoase ale presiunii atmosferice (piloți pe linii aeriene, scafandri) sau persoanelor care trăiesc în zone îndepărtate. Uneori apar complicații de tipul empiemului sau hemotoraxului care necesită operație. La pacienții în vârstă, cu o afecțiune pulmonară preexistentă, tratamentul conservator se continuă cât mai mult posibil, din cauza rezervei lor ventilatorii limitate.

Prin toracotomie sau toracoscopie, locul pierderii poate fi identificat și rezecat, controlat, închis cu clipuri sau ablaționat cu laser. De asemenea, pentru a favoriza formarea de aderențe între pleura viscerală și parietală, poate fi efectuată abraziunea pleurală, o manevră importantă în special dacă locul pierderii nu poate fi identificat. Pleurectomia, realizată prin desprinderea totală a pleurei parietale de coasta adiacentă și mușchii intercostali, este indiscutabil eficientă, dar are o morbiditate semnificativ mai mare și este rezervată cazurilor extreme. Fiecare metodă este eficientă în 90-95% din cazuri.

PLĂMÂNUL

Dezvoltare şi anatomie

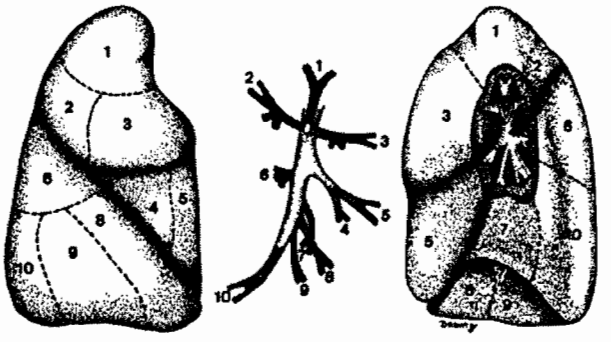
La embrionul de 4 mm (3 săptămâni), din intestinul anterior primitiv, spre perechea de pungi faringiene apare un diverticul caudal, care se bifurcă în mugurii bronșici primitivi drept și stâng. În următoarele două săptămâni, apar mai multe ramificații, cu 10 tuburi segmentare pe dreapta și 8 pe stânga, oferind un indice precoce al dezvoltării lobare care continuă în fiecare plămân. Ramificarea progresivă a tubilor epiteliali conduce la o arborizație bogată de bronhiole, ducte și saci alveolari. Se estimează că se dezvoltă în final 300 de milioane de saci alveolari. Pe măsură ce are loc maturarea structurală, diferențierea histologică progresează de la epiteliul cubic care acoperă mugurii terminali în primele 4 luni fetale, la epiteliul neted prezent la naștere. Se pare că arhitectura de bază a plămânilor este complet dezvoltată la naștere. Pe măsură ce plămânii cresc, ei ocupă cavitățile pleurale laterale, lăsând mezenterul dorsal să acopere structurile mediastinale dezvoltate. Cea mai caudală pereche de arcuri aortice (a șasea) dă naștere arterelor pulmonare, restul celui de-al șaselea arc stâng persistând ca duct arterial. Mugurele vascular din atriul unilocular fuzionează cu vascularizația capilară dezvoltată în mezenchimul pulmonar, pentru a deveni vene pulmonare.

Deși numărul de unități respiratorii nu crește după naștere, este evident că plămânul nou-născutului este imatur structural. În locul alveolelor, plămânii sunt alcătuiți din saci aerieni primitivi care se diferențiază în ducte și saci alveolari. Alveolele se dezvoltă prin evaginare și compartimentare, iar maturarea continuă pe parcursul primilor 8 ani de viață. Dezvoltarea completă a alveolelor dă o suprafață cu o arie de 70-80 m^2 la trei-patru inspirații maxime ale plămânului adult.

Anatomie segmentară. Anatomia segmentară a plămânilor și arborelui bronșic este ilustrată în Fig. 16-37. Deși există o continuitate a parenchimului pulmonar între segmentele adiacente ale fiecărui lob, separarea ramurilor bronșice și vasculare permite rezecții subsegmentare și segmentare, ori de câte ori situația clinică necesită sau permite prezervarea țesutului pulmonar. Aceasta este importantă în special la pacienții cu funcție pulmonară insuficientă sau la cei a căror boală progresează, cu tendința de a deveni multifocală, necesitând multiple proceduri rezective. Când ne confruntăm cu o boală inflamatorie localizată de tipul tuberculozei și bronșiectaziilor care implică caracteristic unități segmentare ale lobilor superior și respectiv inferior, este de dorit mai puțin decât o rezecție lobară și adesea facem în așa fel încât lăsăm unul sau mai multe segmente ale aceluiași lob neafectate. Aceste boli, ca și neoplasmele pulmonare metastatice pot implica mai mult de un lob pulmonar, sincron sau metacron. Mulți chirurgi se îndoiesc de necesitatea extinderii rezecției dincolo de câmpul necesar pentru margini adecvate în jurul tumorii, chiar în neoplasmele pulmonare primare. Avantajele conceptului segmentar al tratamentului chirurgical sunt importante în toate aceste circumstanțe.

Drenajul limfatic. Numeroase vase limfatice sunt localizate dedesubtul pleurei viscerale a fiecărui plămân, în septul interlobular, în submucoasa bronșică și în țesutul conjunctiv perivascular și peribronșic. Ganglionii limfatici care drenează plămânii sunt împărțiți în două mari grupuri, ganglionii limfatici pulmonari și nodulii mediastinali, cunoscuți ca N1 și respectiv N2, în sistemul TNM de stadializare a cancerului pulmonar (Fig. 16-38). Ganglionii limfatici pulmonari (N1)

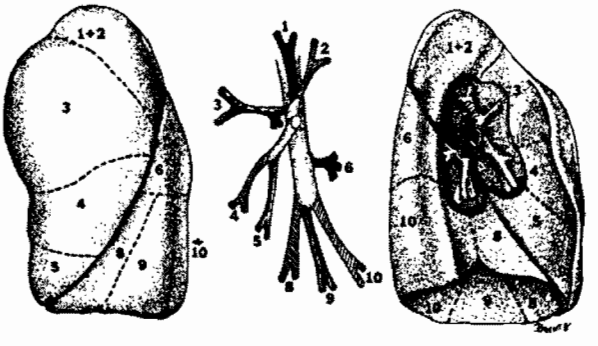
Plămânul și bronhiile drepte



Segmente

1. Apical
2. Posterior
3. Anterior
4. Lateral
5. Medial
6. Superior
7. Medial Bazal
8. Anterior Bazal
9. Lateral Bazal
10. Posterior Bazal

Plămânul și bronhiile stângi



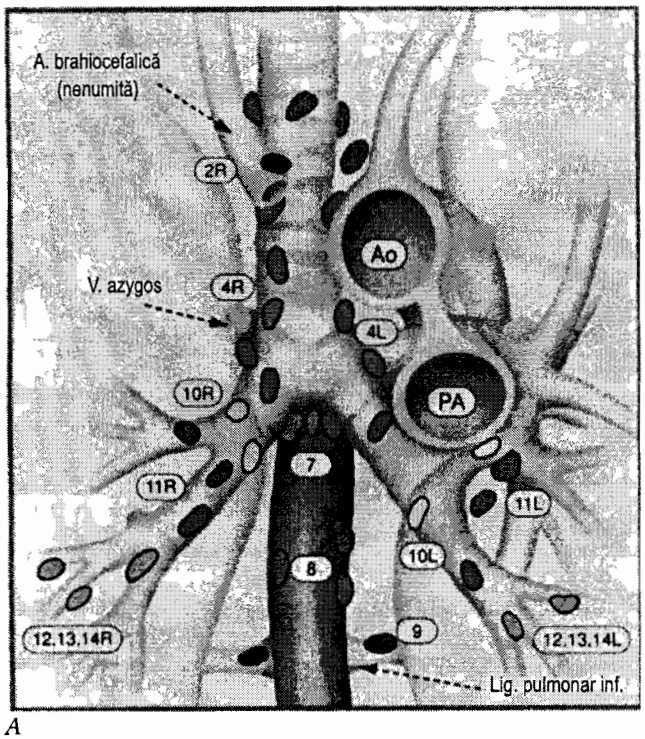
Segmente

1. Apical
2. Posterior
3. Anterior
4. Superior
5. Inferior
6. Superior
7. Nu este prezent în plămânul stâng.
8. Anterior Medial Bazal
9. Lateral Bazal
10. Posterior Bazal

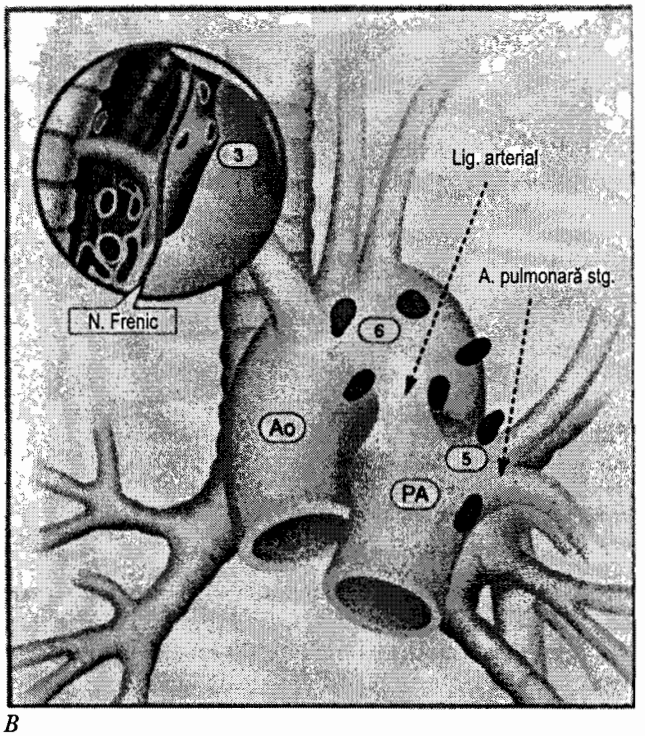
Fig. 16-37. *A* și *B*. Anatomia segmentară a plămânilor. Aprecierea acestor diviziuni anatomice face posibilă păstrarea de țesut pulmonar în caz de boala localizată, prin efectuarea rezecțiilor segmentare.

constau în (1) ganglionii intrapulmonari sau segmentari care se găsesc la punctele de diviziune a bronhiilor segmentare sau la bifurcația arterei pulmonare, (2) ganglionii lobari care se situează de-a lungul bronhiilor lobare superioare, mijlocii și inferioare, (3) ganglionii interlobari situați în unghiul format de bifurcația bronhiei principale în bronhiile lobare și (4) ganglionii hilari localizați de-a lungul bronhiilor principale.

Ganglionii limfatici interlobari sunt situați în adâncimea fisurii interlobare de fiecare parte și au o semnificație chirurgicală specială, deoarece constituie un colector limfatic pentru fiecare plămân, denumit *colectorul limfatic al lui Borrie* (Fig. 16-39). Această denumire derivă din faptul că toți lobii pulmonari ai plămânului corespunzător drenează în acel grup ganglionar. Pe partea dreaptă, ganglionii colectorului limfatic se găsesc în jurul bronhiei intermediare, mărginiți deasupra de bronhia lobară superioară dreaptă și dedesubt de bronhia lobară mijlocie și segmentară superioară. Colectorul limfatic de pe partea stângă este limitat la fisura



A



B

Fig. 16-38. Stațiile ganglionare limfatice regionale pentru stadializarea cancerului pulmonar. (După: *Mountain, Dresler: Regional lymph node classification for lung cancer staging. Chest 111:1717, 1997, cu permisiunea.)*

interlobară, cu ganglionii limfatici dispuși în unghiul dintre bronhia lingulară și lobară inferioară și în apoziție cu ramurile arterei pulmonare.

Ganglionii limfatici mediastinali (N2) constau din patru grupuri principale: (1) mediastinal anterior, (2) mediastinal posterior, (3) traheobronșic și (4) paratraheal. Ganglionii mediastinali anteriori sunt localizați în raport cu suprafața superioară a pericardului, nervii frenici, ligamentul arterial și vena nenumită stângă. În ligamentul pulmonar inferior, de fiecare parte, se găsesc ganglionii limfatici paraesofagieni care constituie o mare parte din grupul mediastinal posterior. Ganglionii paraesofagieni auxiliari sunt localizați superior, între esofag și trahee, în regiunea arcului venei azygos.

Ganglionii limfatici traheobronșici sunt alcătuiți din trei subgrupuri care sunt localizate aproape de bifurcația traheii. Sunt cuprinși ganglioni subcarinari, ganglionii limfatici situați în unghiul obtuz dintre trahee și fiecare bronhie principală și câțiva noduli care se găsesc anterior de capătul inferior al traheii. Ganglionii limfatici paratraheali sunt localizați în apropierea traheii, în mediastinul superior. Cei de pe partea dreaptă formează un lanț inferior cu ganglionii traheobronșici și un lanț superior cu unii dintre nodulii cervicali profunzi. Câțiva dintre ultimii sunt denumiți *ganglionii limfatici scalenici,* deoarece se află pe mușchiul scalen anterior. Drenajul limfatic al plămânului drept este ipsilateral, exceptând o circumstanță rară în care drenajul mediastinului superior este bilateral. Drenajul plămânului stâng către mediastinul superior este la fel de frecvent ipsilateral ca și pe partea opusă.

Teste diagnostice

Deși importanța unei anamneze și examinări fizice corecte nu poate fi prea mult accentuată, testele diagnostice constituie o parte integrală din investigarea și managementul afecțiunilor pulmonare. Deoarece plămânul este un organ care conține aer, examinările radiologice relativ simple pot fi utilizate cu un mare avantaj. Pentru investigarea majorității bolilor pulmonare se utilizează din ce în ce mai mult radiografia și TC toracică. Comunicarea între orofaringe și sistemul respirator permite ca secrețiile din plămân și căile aeriene să fie colectate pentru examenul bacteriologic și citologic și examinarea endoscopică directă a arborelui traheobronșic.

Examinarea sputei. În multe din bolile pulmonare dobândite, este indicată colectarea și examinarea sputei ca o procedură inițială de diagnostic. În afecțiunile inflamatorii, prin examinarea bacteriologică poate fi identificat un agent etiologic specific. Din nefericire, uneori, pacientul nu poate expectora sputa, dar dă saliva contaminată cu flora orală,

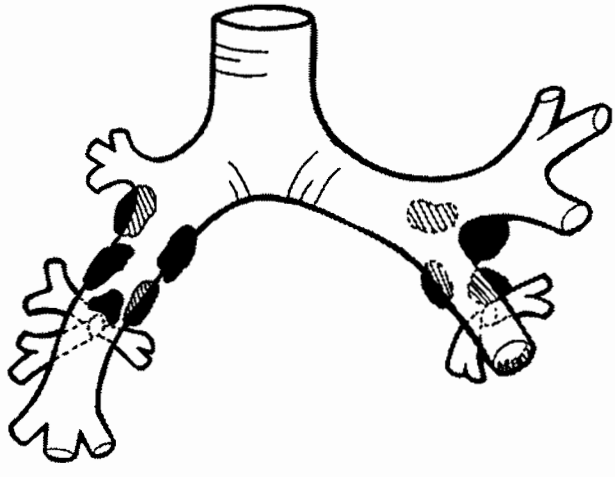


Fig. 16-39. Colectorul limfatic al lui Borrie reprezintă acei ganglioni limfatici de fiecare parte care primesc drenajul limfatic de la toți lobii plămânului corespunzător.

făcând diagnosticul bacteriologic dificil. Dacă este necesar, orofaringele poate fi ocolit, pentru a obține specimene bacteriologice corespunzătoare. Inserarea percutanată transtraheală sau cricotiroidiană a unui ac steril conectat la o seringă potrivită poate obține secreții direct din trahee. Aceasta este facilitată de injectarea a 5-10 ml soluție salină sterilă care favorizează tusea și permite aspirarea acestor secreții.

În investigarea cancerelor, citologia din spută este mai potrivită când tumora se află în porțiunea proximală a arborelui traheobronșic (treimea internă a plămânului) sau în căile aeriene majore (de exemplu, traheea distală și bronhiile principale).

Diagnosticul realizat din probele de spută este mai sigur prin obținerea specimenului dimineața devreme, când pacientul produce un volum mai mare, acumulat în căile aeriene periferice. Specimene seriate obținute în zile separate pot îmbunătăți diagnosticul.

Investigații imagistice. Filmul toracic posteroanterior standard împreună cu o incidență laterală rămân cele mai frecvente investigații imagistice inițiale. Când se corelează cu simptomele și semnele fizice și când sunt disponibile radiografiile anterioare, ele oferă mult din informația necesară pentru diagnosticul și managementul majorității afecțiunilor pulmonare.

TC este larg utilizată pentru a defini suplimentar anormalitățile observate pe radiografia toracică. De asemenea, TC permite investigarea diverselor structuri mediastinale care nu pot fi izolate pe o radiografie toracică de rutină. Aceasta este importantă în special în investigarea modificărilor hilare și în evaluarea diseminării cancerelor spre ganglionii limfatici mediastinali. În prezent, când se are în vedere tratamentul chirurgical în managementul afecțiunii lor pulmonare, majoritatea pacienților sunt supuși TC.

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) are valoare în investigarea afecțiunilor toracice, dar în majoritatea circumstanțelor bolilor pulmonare, această examinare nu este necesară. RMN are o mare valoare în evaluarea invaziei structurilor contingente, cuprinzând corpii vertebrali, canalul vertebral, plexul brahial, vasele subclaviculare, aorta și peretele toracic.

Investigațiile cu izotopi sunt utilizate mai rar. În evaluarea funcției pulmonare, scanarea cantitativă a ventilației-perfuziei are o importanță esențială, în special când se anticipează rezecția chirurgicală a plămânului funcțional la un individ compromis pulmonar. Pentru a estima funcția plămânului rezidual după rezecție, procentul de plămân funcțional care trebuie îndepărtat poate fi calculat și utilizat în relație cu testele funcției pulmonare. În plus, scanarea perfuziei continuă să fie un mijloc important în diagnosticarea suspiciunii de embolie pulmonară.

Înainte de a trata pacienții cu cancer, pentru investigarea localizării metastazelor, sunt utilizate alte explorări. Explorarea de rutină a organelor nu este cost-eficientă înainte de tratament, dar când simptomele indică afectarea organelor distale, scintigrafia osoasă și TC sau RMN cerebrală sunt utile pentru detectarea bolii metastatice la aceste niveluri.

Tomografia cu emisie de pozitroni (TEP) este utilizată pentru diagnosticul cancerelor pulmonare și pentru a depista metastaze. Această formă de scanare cu radionuclizi care folosește fluorodeoxyglucoză (FDG) se bazează pe principiul că tumorile captează și metabolizează mai multă glucoză decât țesuturile normale și astfel apar ca „puncte fierbinți" pe FDG-PET. Utilizarea corespunzătoare a acestei noi modalități imagistice este în curs de investigare. Ea are o valoare semnificativă în diagnosticul cancerului observat ca o anormalitate pe radiografia toracică și în identificarea locurilor oculte de metastazare în ganglionii limfatici regionali și în alte organe. În viitor, va fi posibil ca o singură TEP a întregului organism să înlocuiască efectuarea de multiple alte explorări pentru stadializarea pacienților cu cancere toracice (Fig. 16-40).

Tehnicile imagistice mai invazive joacă astăzi un rol mai mic decât în trecut. Deși angiografia pulmonară este încă valabilă, în special în confirmarea diagnosticului de embolie pulmonară și de malformații vasculare congenitale, ea este în mare măsură înlocuită de tehnicile îmbunătățite de RMN și TC cu rezoluție înaltă. Similar, tehnica PP265 a căilor aeriene (bronhografia cu contrast) a fost înlocuită cu secțiuni înguste spiralate de TC care pot fi reconstituite în spațiu pentru a schița căile aeriene.

Uneori, arteriografia bronșică are valoare în identificarea și tratarea punctelor de sângerare din căile aeriene. Arterele bronșice care iau naștere din aorta descendentă proximală pot fi cateterizate selectiv, iar arterele bronșice anormale sau arterele bronșice care sângerează pot fi identificate utilizând tehnicile arteriografice percutanate de rutină. Aceasta este importantă în diagnosticare și a devenit, de asemenea, o parte integrală în managementul hemoptiziei masive prin embolizarea acestor vase pentru a opri sângerarea.

Bronhoscopia. Bronhoscopia reprezintă cea mai importantă modalitate invazivă utilizată în investigarea bolilor pulmonare. O dată cu apariția instrumentelor cu fibră optică, în urmă cu 30 de ani, intubația arborelui traheobronșic a devenit simplă și rapidă. Înainte de acestea, pentru a vizualiza arborele traheobronșic, erau necesare tuburile rigide deschise. Acestea necesitau anestezie generală și din cauza rigidității lor, limitau orizontul la investigarea căilor aeriene majore (Fig. 16-41). Echipamentele cu fibre optice flexibile măsoară doar câțiva milimetri în diametru și permit intubarea arborelui traheobronșic utilizând anestezie locală și o ușoară sedare. Aceste calități extind mult orizontul bronhoscopiei

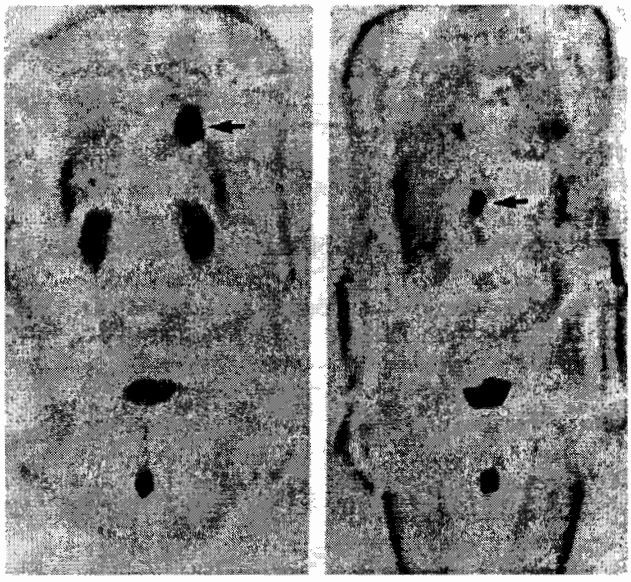


Fig. 16-40. Haloul tomografic al unor imaginii de TEP a întregului organism arată un carcinom al lobului inferior stâng și o leziune hipermetabolică în abdomenul mijlociu, la nivelul portei hepatice (dreapta). Imaginile TC cu contrast ale abdomenului, obținute cu 16 zile înaintea investigării TEP, nu au evidențiat tumora.

(Fig. 16-42). Mici canale din interiorul bronhoscopului permit recoltarea directă de secreții, periajul citologic al zonelor anormale și biopsia directă. Aceasta este importantă în special când investigăm cancere ale arborelui traheobronșic și în identificarea locurilor de sângerare când investigăm hemoptizia.

Nodulii pulmonari periferici și o boală pulmonară difuză pot fi diagnosticate utilizând un echipament bronhoscopic cu fibre optice în combinație cu vizualizarea fluoroscopică. Utilizând controlul fluoroscopic, pentru a obține biopsii ale căilor aeriene periferice și țesut pulmonar subiacent, pot fi trecute până la periferia plămânului pense și ace de biopsie fine. De asemenea, cu acest tip de control fluoroscopic pot fi biopsiați noduli de mărime mai mare (de obicei > 3 cm).

Bronhoscopul nu joacă doar un rol important în diagnostic, ci este necesar frecvent pentru intervenții terapeutice. În aceste circumstanțe, bronhoscopul rigid „deschis" este frecvent necesar, ca de exemplu, pentru îndepărtarea corpilor străini sau tumorilor obstructive sau pentru tratamentul hemoptiziei. În aceste situații, bronhoscopul cu fibră optică este utilizat frecvent împreună cu cel rigid pentru a îndepărta secrețiile, pentru a inspecta căile aeriene periferice sau pentru a asista terapia laser. Procedura se efectuează sub anestezie generală cu pacientul ventilat prin bronhoscopul rigid, iar bronhoscopul flexibil este trecut prin bronhoscopul rigid.

Biopsii transtoracice. Pentru investigarea unei leziuni pulmonare nediagnosticate, biopsiile percutanate transtoracice care utilizează ace fine s-au dovedit a fi excepțional de eficiente în obținerea de material pentru examenul bacteriologic și citologic. În majoritatea situațiilor, acestea se efectuează sub ghidare fluoroscopică sau CT de către radiologi intervenționiști pregătiți special. Precizia diagnosticului pentru cancer se apropie de 95% când se obțin probe adecvate (Fig. 16-43). Deoarece această tehnică necesită penetrarea plămânului, pneumotoraxul este o complicație frecventă (până la 30%), dar de obicei este asimptomatic și nu necesită tratament.

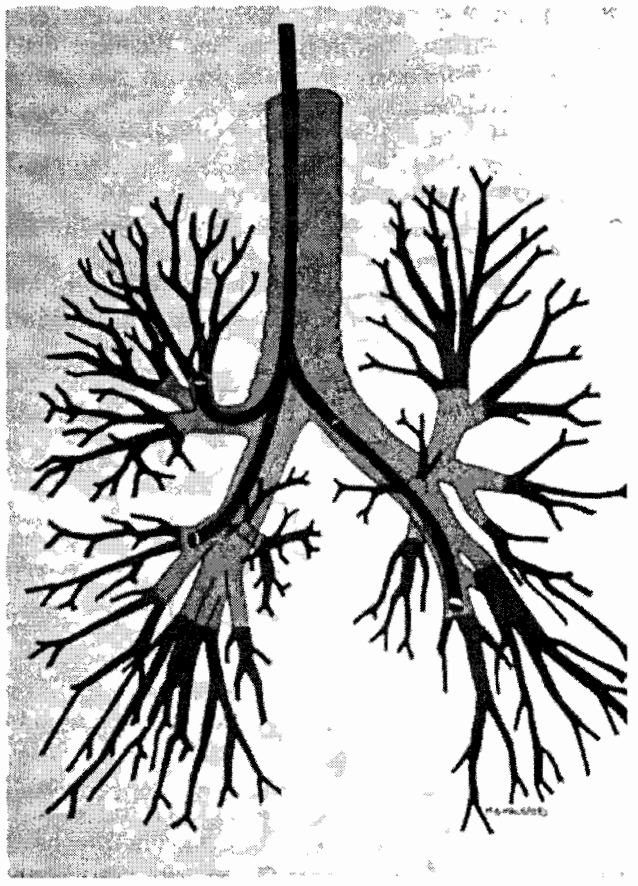


Fig. 16-42. Bronhoscopul flexibil, datorită mărimii și flexibilității sale, poate inspecta o arie semnificativă din arborele traheobronșic.

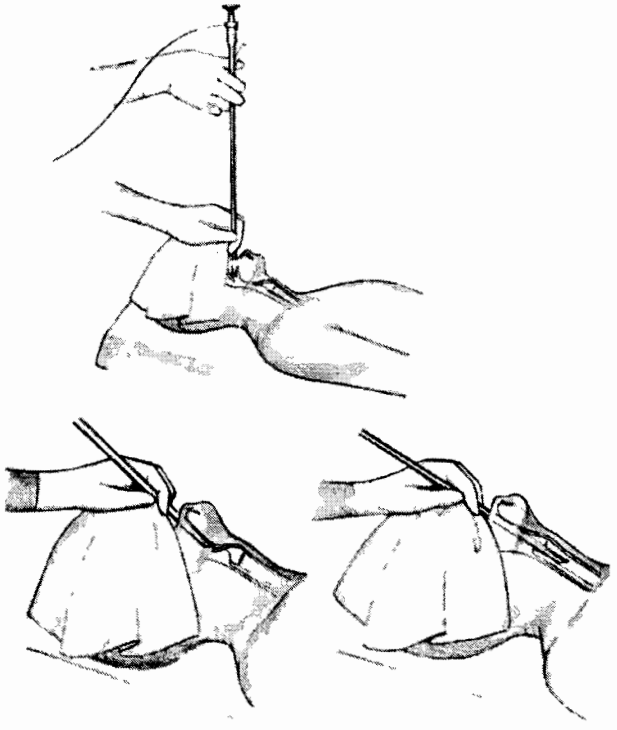
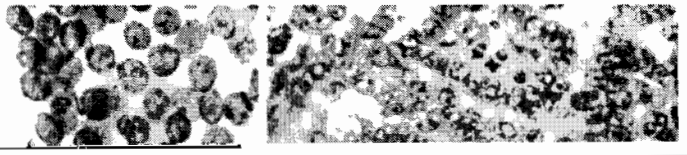


Fig. 16-41. Inserarea unui bronhoscop rigid în căile aeriene superioare. Din cauza rigidității lor, pot fi investigate doar căile aeriene majore.

Biopsia ganglionului scalenic. Din cauza predilecției cancerului pulmonar de a disemina în ganglionii limfatici mediastinali și în final în ganglionii limfatici supraclaviculari (scalenici) (Fig. 16-44), în trecut, înainte ca noile tehnici imagistice discutate anterior să fie disponibile, biopsia ganglionilor scalenici (procedeul Daniel) era practicată frecvent pentru a exclude metastaze care ar contraindica o intervenție chirurgicală la pacienții cu cancer pulmonar. Aceste biopsii „oarbe" ale ganglionilor limfatici scalenici nu mai sunt utilizate. Dacă examinarea fizică sau imagistică arată adenopatie supraclaviculară, biopsia percutanată cu ac fin sau biopsia deschisă a ganglionilor scalenici este necesară pentru a identifica metastazele în nodulii palpabili.

Mediastinoscopia. În cazul în care investigăm afecțiuni în care TC a identificat ganglioni limfatici mediastinali măriți, mediastinoscopia devine procedura de ales. Pentru a expune traheea, această examinare necesită o incizie suprasternală și apoi inserarea unui instrument tubular deschis (mediastinoscop) în mediastinul anterior, spre trahee, unde sunt localizați ganglionii limfatici mediastinali care drenează plămânul (Fig. 16-45). Deoarece rezultatele intervenției chirurgicale sunt slabe fără alt tratament pentru pacienții cu invadarea ganglionilor limfatici mediastinali superiori, majoritatea chirurgilor preferă să-i identifice înainte de luarea

A



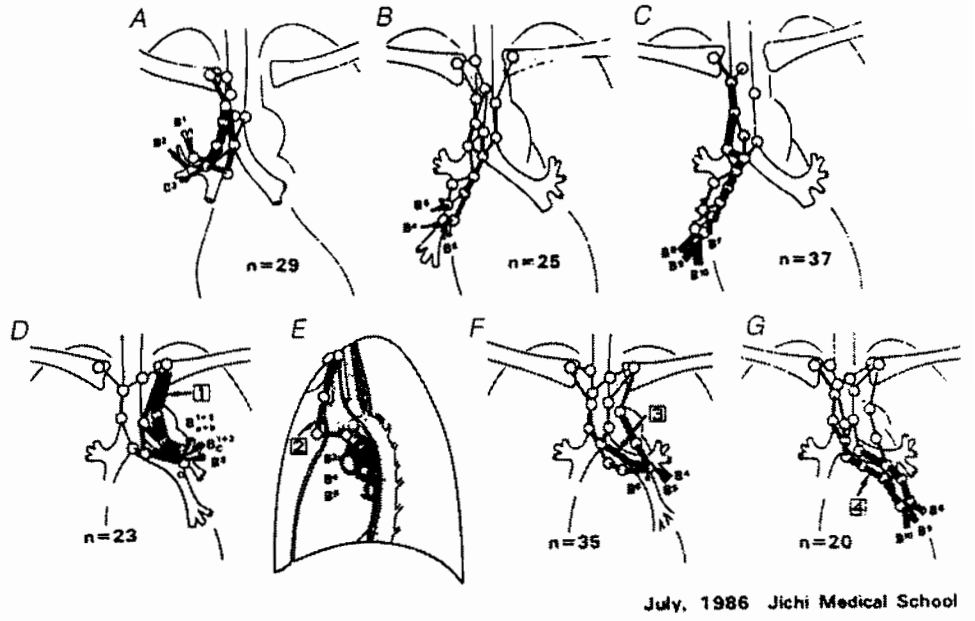


Fig. 16-44. Drenajul limfatic al diverșilor lobi pulmonari în regiunea mediastinală și supraclaviculară (scalenică). (După: *Hata E, Miyamoto H, et al: Resection of N2/N3 mediastinal disease, în G Motta (ed): Lung Cancer Frontiers in Science and Treatment. Genoa, Italy, Grafica LP, 1993, pp 431, cu permisiunea.)*

Biopsia pulmonară deschisă. Înainte de apariția tehnicilor de toracoscopie video-asistată, biopsia pulmonară deschisă era larg utilizată pentru obținerea de țesut pulmonar pentru diagnosticul bolilor pulmonare interstițiale. Uneori, în special la pacienții la care colapsul pulmonar nu este potrivit (de exemplu, pacienții ventilați cu afecțiuni acute), biopsia pulmonară deschisă constituie metoda de ales. Aceasta poate fi efectuată foarte ușor, utilizând o scurtă incizie intercostală direcționată spre zona de interes din plămân și inserând instrumente pentru efectuarea biopsiei.

Rezecții pulmonare

În managementul chirurgical al bolilor pulmonare, diagnostic sau terapeutic, sunt excizate frecvent porțiuni din parenchimul pulmonar. În funcție de tipul de boală și de motivul pentru îndepărtarea de țesut pulmonar, pot fi rezecate porțiuni mari sau mici de plămân, până la și cuprinzând complet un plămân ipsilateral (pneumectomie).

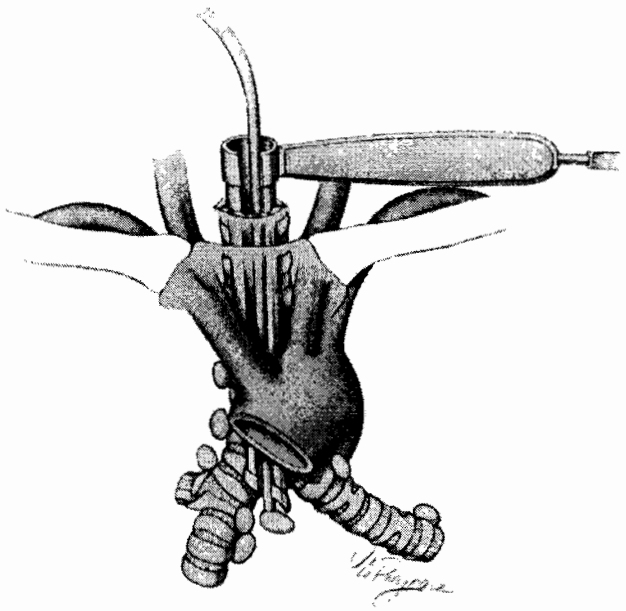


Fig. 16-45. Mediastinul cervical: Mediastinoscopul este introdus printr-o incizie suprasternală în spațiul pretraheal, unde se poate efectua biopsia ganglionilor limfatici mediastinali superiori și subcarinari.

După rezecțiile pulmonare, plămânul rămas se hiperexpansionează, iar diafragmul și mediastinul se deplasează pentru a reduce mărimea hemitoracelui, adaptându-se astfel pierderii de țesut pulmonar. Tuburile toracice atașate sistemelor de drenaj subacvatice și, frecvent, aspirative facilitează aceasta și permite vindecarea oricărei zone parenchimatoase.

În cazul pneumectomiei, serul începe să umple hemitoracele gol și în câteva săptămâni înlocuiește complet spațiul gol creat prin pneumectomie. Ca și în alte rezecții, hemitoracele afectat își reduce dimensiunile prin deplasarea mediastinului și înălțarea diafragmului ipsilateral.

Rezecția parțială. (Fig. 16-46) Acest tip de rezecție îndepărtează o mică parte din parenchimul periferic. Ea se efectuează cel mai frecvent pentru diagnosticul bolilor pulmonare difuze sau nodulilor pulmonari solitari. În multe cazuri, pot fi utilizate tehnici de toracoscopie video-asistată. Pentru a realiza hemostaza și pentru a opri pierderile de aer în cazul efectuării biopsiei, se utilizează staplere. Utilizând tehnica de stapling pot fi îndepărtate neanatomic porțiuni mari din parenchimul pulmonar. Aceasta este frecvent utilizată în tratamentul chirurgical al emfizemului (bulectomie și chirurgia de reducere a volumului pulmonar).

Rezecția segmentară. (Fig. 16-47) Segmente sau subsegmente lobare pot fi îndepărtate într-o manieră mai anatomică prin izolarea și diviziunea bronhiilor și arterelor segmentare și apoi îndepărtarea plămânului într-un plan intersegmentar. Această rezecție este facilitată prin utilizarea unui echipament de stapling mecanic sau prin secționarea țesutului pulmonar și suturarea parenchimului deschis. Planul intersegmentar este delimitat de venele pulmonare, iar segmentul care trebuie rezecat poate fi desprins de restul plămânului, de-a lungul acestui plan intersegmentar. Segmentectomia este utilizată cel mai bine în tratarea bolilor inflamatorii localizate sau a tumorilor periferice mici, limitate la un segment unde pacientul nu poate tolera o rezecție mai largă.

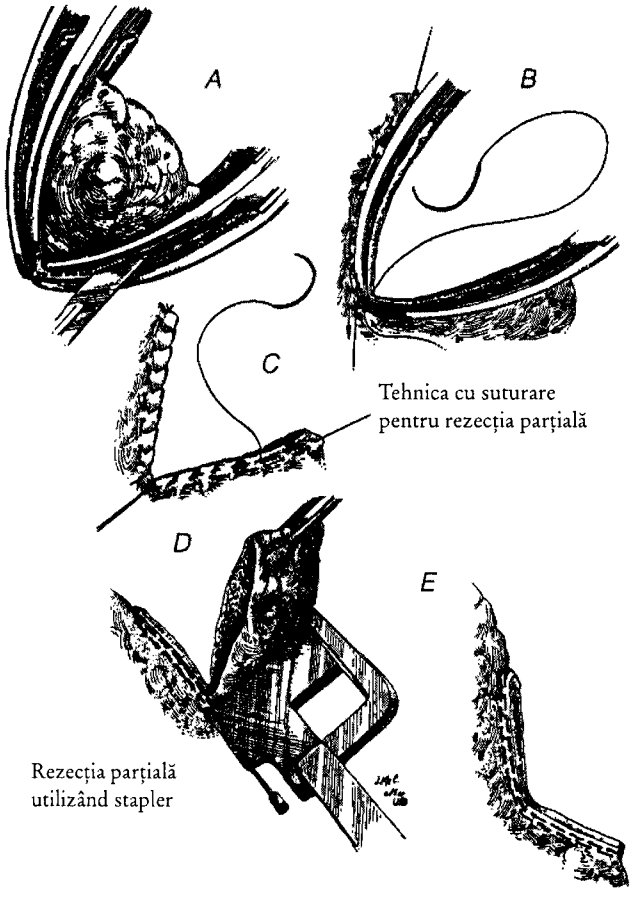


Fig. 16-46. *A-C.* Tehnici de rezecție parțială cuprinzând „secționarea și suturarea" precum și tehnici care utilizează staplere mecanice (*D, E.*)

Lobectomia. Oricare dintre cei cinci lobi pulmonari poate fi rezecat într-o manieră anatomică. În toate aceste rezecții, bronhia lobară este disecată, iar arterele și venele pulmonare lobare sunt ligaturate și secționate. Frecvent, fisurile dintre lobi sunt incomplete și trebuie secționate înainte de completarea rezecției. Lobectomia constituie cel mai frecvent tip de rezecție utilizat în tratamentul tumorilor pulmonare localizate.

Pneumectomia. Îndepărtarea totală a unui plămân ipsilateral este rezervată acelor situații în care nu pot fi efectuate rezecții mai mici, ca de exemplu, tumori care implică hilul pulmonar și boli inflamatorii în care s-a produs distrucția totală a plămânului. În aceste rezecții, trebuie să avem grijă să ne asigurăm preoperator că pacientul are o funcție pulmonară suficientă pentru a tolera o astfel de operație. În timpul intervenției, artera pulmonară principală trebuie secționată și ligaturată împreună cu cele două vene pulmonare. În majoritatea circumstanțelor, bronhia principală este disecată ultima, fiind secționată și închisă prin suturare sau dispozitive de stapling. Din cauza riscului de fistulă bronhopleurală, închiderea bronșică este uneori întărită cu țesut vascularizat adiacent.

Anomalii de dezvoltare

Multe anomalii de dezvoltare a plămânului prezente la naștere determină nașterea unui copil mort sau a unui copil cu disfuncție respiratorie severă. Acestea cuprind emfizemul lobar, malformația chistadenomatoasă, sechestrarea, agenezia sau hipoplazia pulmonară severă și chisturi bronhogenice gigante. Ele pot necesita tratament de urgență în perioada de nou-născut. Anomalii mai puțin severe sunt cu siguranță compatibile cu viața și pot să nu fie evidente până târziu, chiar până la maturitate. Multe sunt variante anatomice ușoare și pot să nu necesite niciodată tratament. O situație interesantă și captivantă este punerea diagnosticului intrauterin, prin ecografie. Multe dintre aceste leziuni periculoase pentru viață vor putea fi, în viitor, diagnosticate și tratate în timpul creșterii intrauterine (chirurgie fetală).

Variante anatomice

Multe variante anatomice anormale apar din cauza dezvoltării intrauterine anormale. Majoritatea dintre acestea sunt interesante, dar neimportante. Cea mai frecventă dintre ele, *lobul azygos*, apare la 0,5% din indivizi. Vena azygos merge prin interiorul lobului superior drept, pe un mezenter pleural care separă acest „lob azygos" de restul plămânului. El se prezintă radiologic ca un lob apical separat, apărând ca o „virgulă inversată" la nivelul apexului medial al lobului superior drept. Uneori, în această zonă izolată pot apărea infecții repetate. *Situs inversus* este o entitate rară în care viscerele toracice (*situs inversus thoracis*) sau viscerele

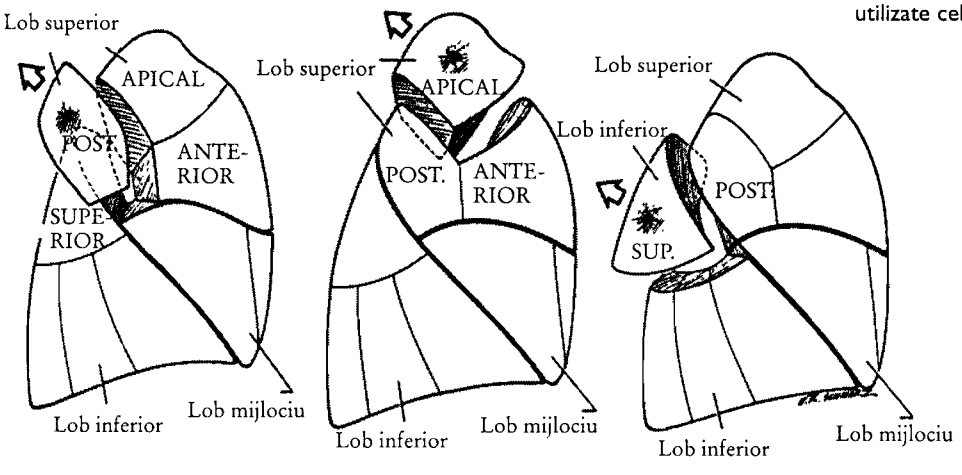


Fig. 16-47. Rezecții segmentare tipice utilizate cel mai frecvent în plămânul drept.

toracice și abdominale (*situs inversus totalis*) suferă o inversare completă de poziționare, de imagine în oglindă, în timpul dezvoltării. Deși o entitate important de recunoscut, această inversare totală a organelor cauzează rar o problemă, dacă nu se asociază cu alte afecțiuni. *Sindromul Kartagener*, o agregare familială de situs inversus cu sinuzită cronică și bronșiectazii, a fost identificat ca fiind asociat cu o anatomie și funcție ciliară anormală care determină infecții repetate ale sinusurilor și bronhiilor.

Uneori, sunt prezente *origini bronșice aberante*. Cel mai frecvent bronhia lobară superioară dreaptă ia naștere din peretele lateral al traheii. Aceasta este o anomalie anatomică important de identificat la bronhoscopie, înainte de intervenția chirurgicală.

Agenezia şi hipoplazia

Oprirea dezvoltării embrionare conduce la malformații pulmonare care variază de la agenezie pulmonară totală bilaterală până la hipoplazia unei părți dintr-un plămân. În aproximativ 50% din cazuri coexistă alte anomalii congenitale. Agenezia pulmonară completă bilaterală este incompatibilă cu viața. Agenezia unilaterală, dacă nu se asociază cu alte anomalii periculoase pentru viață, este compatibilă cu o viață relativ normală. Ea apare de obicei pe partea stângă, cu plămânul drept umplând ambele hemitorace.

Hipoplazia severă conduce, de obicei, la nașterea unui făt mort sau deces rapid. La pacienții care prezintă disfuncție respiratorie severă care nu se asociază cu alte malformații congenitale periculoase pentru viață, transplantul pulmonar neonatal poate oferi speranța de supraviețuire pe termen lung. Hipoplazia unilaterală se asociază frecvent cu alte defecte congenitale de umplere a spațiilor, ca de exemplu, hernia diafragmatică ce restricționează creșterea pulmonară intrauterină. O variantă interesantă de hipoplazie apare în plămânul drept; *sindromul iatagan* cuprinde hipoplazia plămânului drept, drenajul venos pulmonar anormal, care intră în vena cavă inferioară în loc de atriul stâng și o origine a arterei pulmonare aberantă, din aortă. Malformația drenajului venos produce „semnul iataganului" care schițează drenajul venos în vena pulmonară inferioară.

Malformaţia adenomatoasă chistică

Această anomalie este caracterizată de creșterea exagerată a bronșiolelor care determină mărirea chistică peste măsură a unităților ventilatorii terminale și de obicei se prezintă ca o disfuncție respiratorie la nou-născut. Totuși, alte malformații congenitale, prematuritatea și nașterea unui făt mort sunt asociate frecvent. La nou-născutul care prezintă disfuncție respiratorie, radiografia toracică arată o configurație multichistică, de „șvaițer", cu hiperexpansiunea zonei implicate, deplasând mediastinul și comprimând plămânul normal (Fig. 16-48). Leziunea poate fi diagnosticată în timpul vieții intrauterine, aceasta făcându-se cu o frecvență crescută prin utilizarea examinării ecografice prenatale. S-au făcut încercări de a trata această anomalie prin intervenție prenatală, fie aspirând zona chistică, fie rezecând-o. Există unele succese prin utilizarea acestei tehnici.

Conduita postnatală la pacienții care supraviețuiesc este rezecția lobului afectat. Uneori, acești pacienți se prezintă după perioada neonatală cu probleme respiratorii avansând progresiv, iar diagnosticul și tratamentul sunt întârziate. Prin succesul unei intervenții precoce prognosticul este excelent, exceptând alte malformații congenitale cu potențial fatal pentru viață.

Toracotomia arată o masă densă, cărnoasă, plină cu chisturi care pot fi parțial aerate, dar nu au funcție ventilatorie. Anomalii vasculare sunt foarte rare. Examenul histopatologic arată multiple componente de țesut respirator, inclusiv o rețea de tuburi neregulate asemănătoare bronhiolelor fetale căptușite cu un epiteliu respirator dezorganizat care poate simula un adenom. Lobectomia este tratamentul de ales, cu toate că în unele cazuri este necesară pneumectomia. Prognosticul este excelent în cazul succesului intervenției precoce.

Sechestrarea pulmonară

În timpul dezvoltării, o parte din plămân poate fi izolată de restul plămânului și să fie vascularizată de o ramură aberantă din aortă, în loc de artera pulmonară.

Sechestrările intralobare sunt localizate într-un lob și nu au propria pleură viscerală care să le acopere, dar de obicei comunică cu arborele traheobronșic, determinând un aspect chistic. Ele apar invariabil în partea posterobazală a lobilor inferiori, cel mai frecvent pe partea stângă. Plămânul sechestrat este vascularizat de o ramură anormală din aortă care este, în general, sinuoasă și disproporțional de mare, având originea în aorta toracică la 70% din pacienți și în aorta abdominală sau ramurile sale în rest. Vasele ajung la plămânul sechestrat prin trecerea prin ligamentul pulmonar inferior. Drenajul venos se face prin venele pulmonare. Aspectul radiografic este al unei formațiuni dense conținând, în general, chisturi cu niveluri de aer-fluid, care nu se pot deosebi de malformația adenomatoasă chistică sau alte anormalități chistice congenitale fără efectuarea unei arteriograme (Fig. 16-49). Sechestrările intralobare se prezintă frecvent ca leziuni asimptomatice sau infecții localizate recurente la un adult tânăr. Când acestea apar în zona posterobazală a plămânului, chirurgul trebuie să fie circumspect. Confirmarea trebuie făcută prin TC sau aortografie pentru a identifica artera anormală (Fig. 16-50 și Fig. 16-51). Dacă este simptomatică, rezecția chirurgicală este tratamentul de ales, de obicei lobectomie. Trebuie să avem grijă să identificăm și să ligaturăm artera nutritivă anormală (Fig. 16-52).

Sechestrarea extralobară constituie o entitate mult mai puțin frecventă în care plămânul sechestrat este înconjurat de un înveliș pleural separat, situat în mediastinul inferoposterior adiacent plămânului și esofagului, de obicei pe partea stângă (Fig. 16-53). Asocierea cu alte malformații

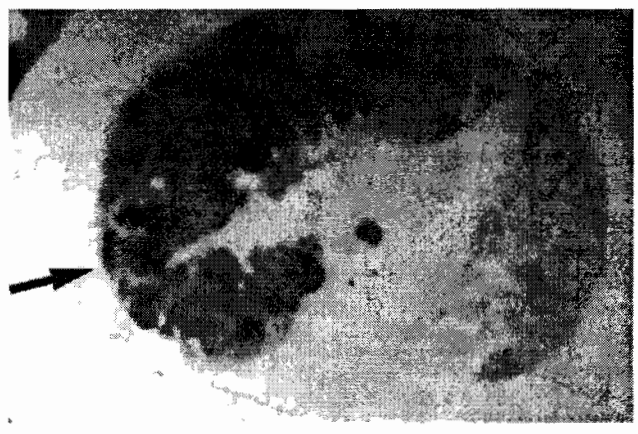


Fig. 16-48. TC a unei malformații adenomatoase chistice.

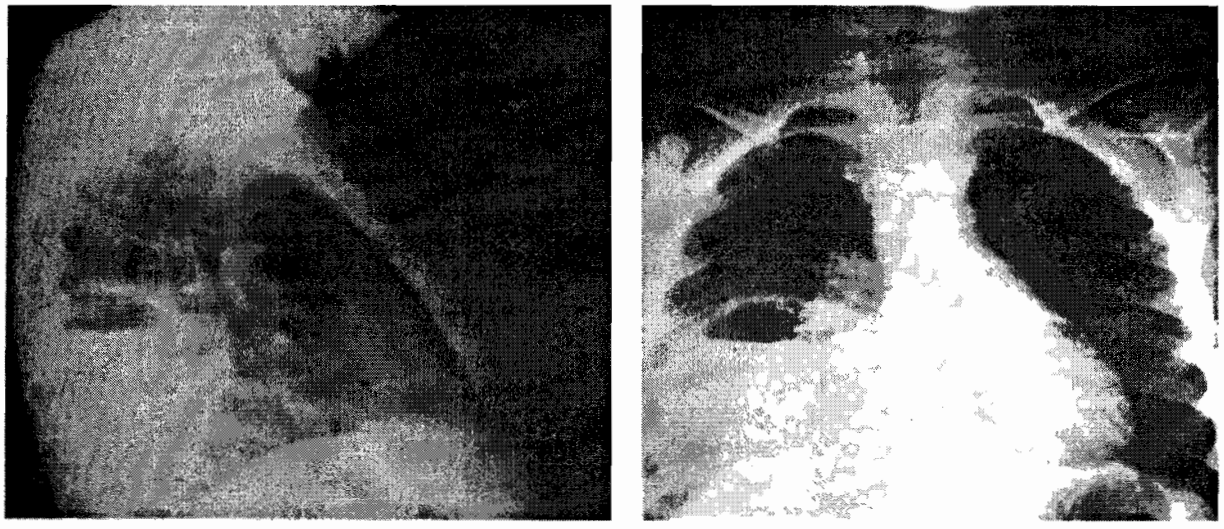


Fig. 16-49. Un exemplu de sechestrare intrapulmonară. Opacitatea și nivelul de aer-lichid sunt evidente posterior, în lobul inferior drept. Lobectomia a relevat o sechestrare infectată.

congenitale, în special hernia diafragmatică, apare la peste 50% din pacienți. Deși se spune că nu apare o comunicare traheobronșică, uneori se observă o comunicare esofagiană. Sechestrarea extralobară este detectată cu o probabilitate mai mare în copilărie, apărând ca o formațiune triunghiulară densă neexplicabilă, în câmpul pulmonar infero-posterior (Fig. 16-54). Drenajul venos este spre sistemul venos azygos sau port. Dacă această anomalie este simptomatică, este indicată rezecția lobului anormal.

Un *lob accesor* se deosebește de sechestrare prin faptul că el comunică cu traheea sau cu o ramură bronșică majoră, cel mai frecvent pe partea stângă. Lobul accesor poate fi vascularizat de circulația pulmonară sau sistemică.

Chisturi congenitale

Acestea constituie un grup divers de malformații care pot fi simple sau multiple și care variază larg ca dimensiuni. De obicei sunt limitate la un segment sau lob și aproape invariabil sunt infectate. Cauza lor este puțin cunoscută și poate fi la fel de diversă. Absența unilaterală a unei ramuri a arterei pulmonare poate determina dezvoltarea hipoplazică a plămânului, conducând la transformarea chistică. Leziunea începe sub forma unor chisturi bronhogenice intrapulmonare care se consideră că reprezintă resturi ale mugurilor bronșici opriți din dezvoltare la periferia plămânului. O regiune de plămân chistic poate determina obstrucție bronșică distală, congenitală sau dobândită.

Chisturile sunt căptușite tipic cu epiteliu respirator și sunt pline cu un lichid opac, vâscos, până când se produce comunicarea cu căile aeriene, după care devin parțial umplute cu aer și infectate. Se consideră că prezența epiteliului respirator indică o origine congenitală reală, însă o dată ce infecția cronică distruge epiteliul, devine imposibil de a diferenția macroscopic sau histopatologic un chist congenital de un abces pulmonar cronic sau bronșiectazie.

Pentru chisturile mari sau infectate cronic este indicată rezecția. Evaluarea preoperatorie cuprinde bronhoscopia și, câteodată, pentru a exclude sechestrarea, arteriografia. Uneori, chisturile foarte mari se manifestă prin disfuncție respiratorie severă care necesită excizia urgentă (Fig. 16-55).

Chisturile bronhogene pot apărea și ca formațiuni mediastinale în regiunea paratraheală sau subcarineală. Diagnosticul este frecvent întârziat până la vârsta adultă. Când chisturile cresc determină obstrucția căilor aeriene. Există controversa dacă astfel de chisturi trebuie sau nu să fie îndepărtate întotdeauna pentru a evita o viitoare obstrucție acută a căilor aeriene. Chisturile asimptomatice pot fi abordate, în prezent, printr-o chirurgie de minim acces, ca de exemplu, toracoscopia sau mediastinoscopia video-asistate (vezi Fig. 16-50).

Malformații arteriovenoase

Malformația arteriovenoasă pulmonară reprezintă o fistulă între arterele și venele pulmonare. În țesutul pulmonar înconjurător sunt prezente, fără reacție, unul sau mai multe canale saculare cu perete subțire, căptușite cu un strat epitelial. Leziunile sunt ceva mai frecvente în lobii inferiori. Multiple leziuni mici (< 1 cm) sunt asociate cu anormalități capilare cu alte localizări, o caracteristică a telangiectazici hemoragice ereditare (sindrom Osler-Weber-Rendu), numă-

Fig. 16-50. Aortografia aceluiași pacient a cărui sechestrare a fost ilustrată în Fig. 16-49. Aceasta arată un vas nutritiv mare (săgeata) derivat din aorta toracică inferioară, care pare să aibă patru subdiviziuni majore.

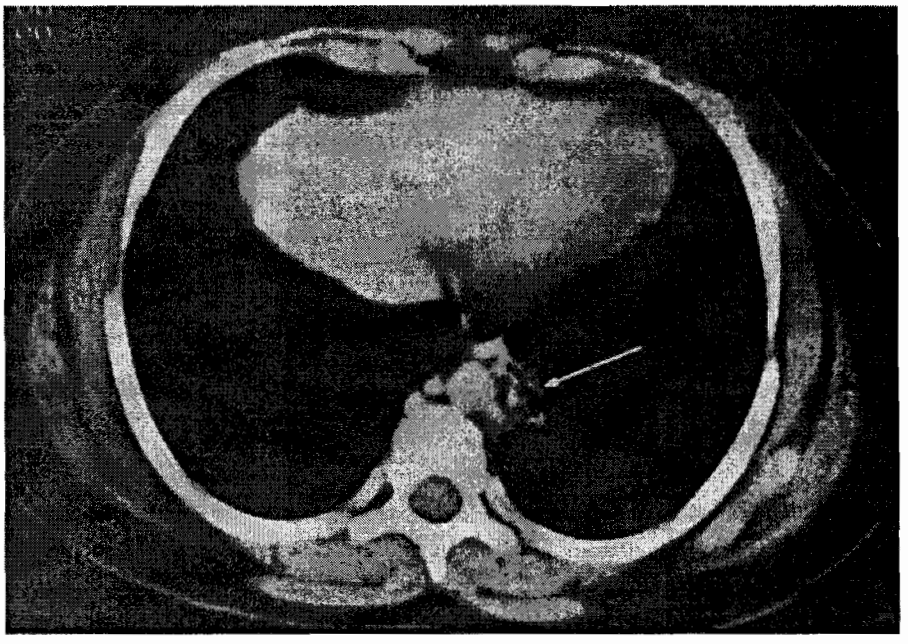


Fig. 16-51. TC a unei sechestrări pulmonare posterioare stângi. Se observă vascularizația arterială derivată din aorta toracică.

rând jumătate din toate cazurile raportate. În cealaltă jumătate, leziunile sunt singulare sau câteva la număr și mai mari ca dimensiuni (1-5 cm). Deși modelul vascular este variabil, o ramură arterială pulmonară aferentă, cu două sau mai multe ramuri venoase eferente, constituie cel mai frecvent model (Fig. 16-56). Leziunile sunt frecvent superficiale și vulnerabile la eroziune și se pot prezenta ca hemotorax spontan.

Diagnosticul este foarte ușor la 20% din pacienții care prezintă cianoză, policitemie și hipocratism digital. Cianoza apare când fracția de șunt depășește 25% din totalul fluxului sanguin și de obicei nu se observă până la adolescență sau tinerețe.

Există o diferență interesantă între șuntul dreapta-stânga din bolile congenitale de inimă și cel observat în malformația arteriovenoasă pulmonară. În ultima afecțiune, rezistența vasculară atât din patul capilar pulmonar, cât și din fistulă este neglijabilă, astfel încât volumul total revenit la atriul stâng nu este crescut – este doar desaturat, direct proporțional cu cantitatea de flux care trece prin fistulă. Spre deosebire de pacienții cu șunt intracardiac, pacienții cu fistulă au debitul cardiac, pulsul, presiunea sangvină, presiunea venoasă, ECG-ul și dimensiunea inimii normale. Nu se aude nici un suflu la nivelul inimii, dar la peste jumătate din pacienții cianotici se poate auzi un suflu continuu periferic, la nivelul fistulei. Pacienții cu oricare din afecțiuni au desaturare arterială și policitemie.

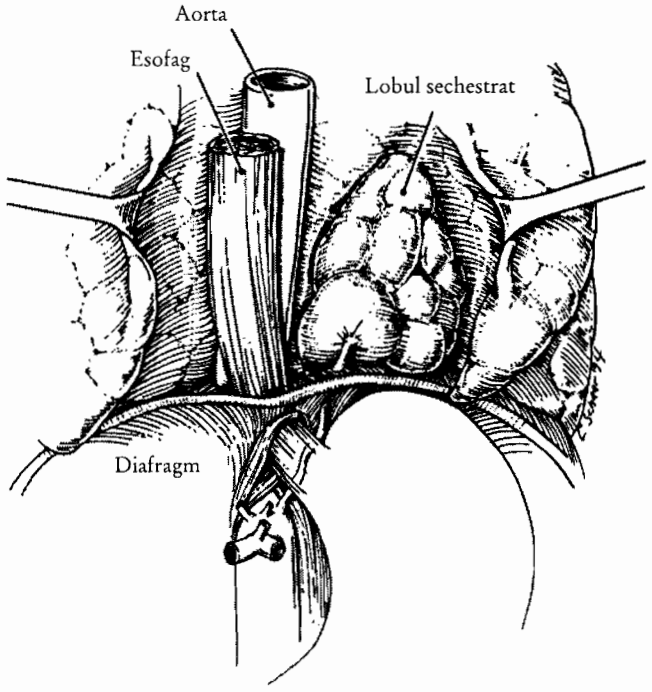


Fig. 16-52. O ilustrare a unei sechestrări pulmonare posterioare stângi care arată vascularizația arterială sistemică cu originea sub diafragm. Dintr-o lipsă de recunoaștere a acestei anomalii și o secționare neglijentă a vaselor în timpul rezecției poate rezulta o hemoragie majoră.

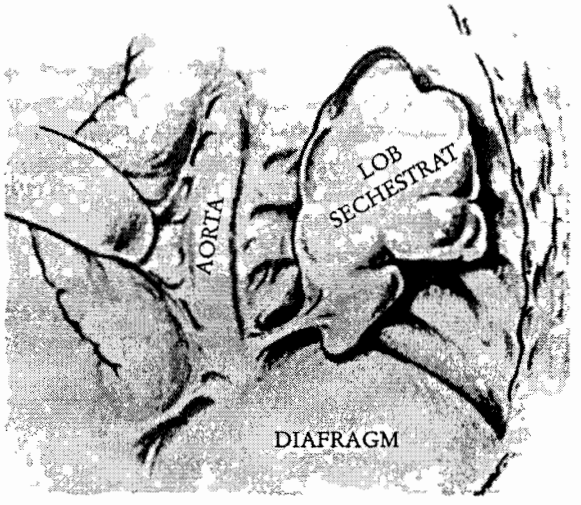
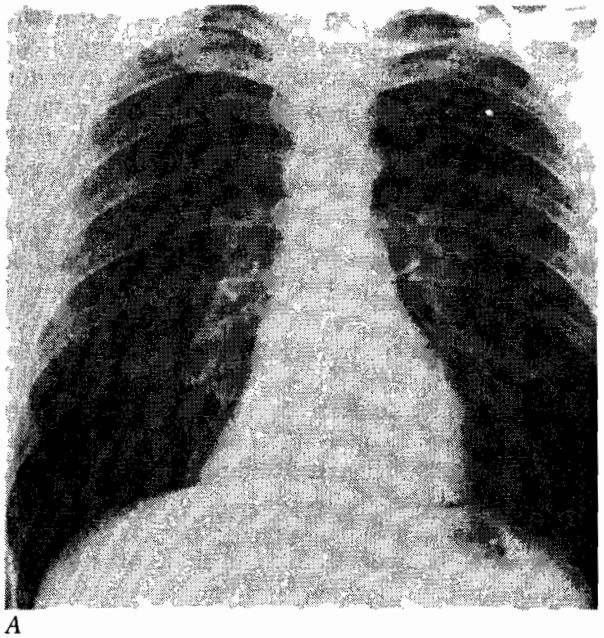
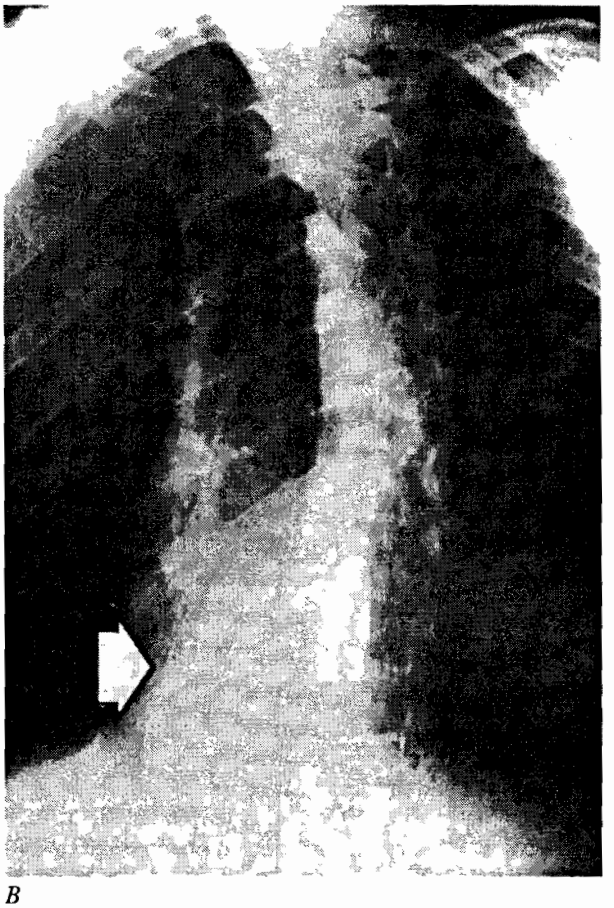


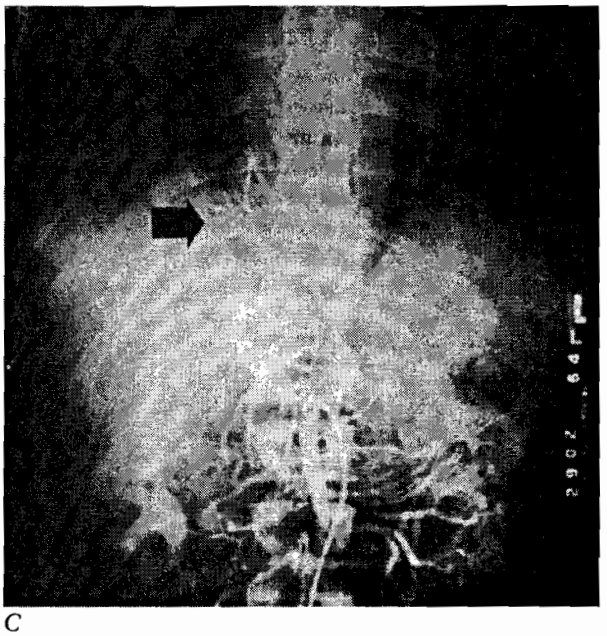
Fig. 16-53. Concepția artistică a unei sechestrări extralobare observate în timpul operației printr-o toracotomie posterolaterală stângă. Anterior este spre stânga. De menționat artera sistemică anormală cu originea direct din aortă, o caracteristică comună sechestrărilor extra- și intralobare. (După: *Ferguson TB, în Sabistan DC, Spencer FC (eds): Gibbon's Surgery of the Chest, 4th ed, Philadelphia, WB Saunders, 1983, p 685, cu permisiunea.*)



A



B



C

Fig. 16-54. O sechestrare extrapulmonară descoperită pe o radiografie de rutină la un bărbat de 20 de ani. *A.* Radiografia toracică PA arată o densitate triunghiulară adiacentă marginii drepte a inimii și situată pe diafragm. *B.* O imagine oblică arată că densitatea este o formațiune mare cu margini ascuțite. *C.* Aortograma arată câteva artere trecând retrograd, de la aorta infradiafragmatică, pentru a vasculariza sechestrarea.

Diagnosticul este mai dificil la un pacient asimptomatic, necianotic. Malformațiile mici, unice nu se pot diferenția de alți noduli pulmonari solitari. Leziunile mai mari au un aspect lobulat caracteristic, iar vasele aferente și eferente sunt vizibile frecvent pe o tomografie plană sau TC. Angiografia pulmonară confirmă diagnosticul (Fig. 16-57). Ambii plămâni trebuie examinați atent pentru leziuni multiple.

Complicații semnificative apar la cel puțin 25% din toți pacienții și într-un procent mai mare la pacienții cu telangiectazie ereditară și fistule multiple. Complicațiile pot fi efecte locale cum este hemotoraxul, însă consecințele policitemiei, ca tromboza cerebrală, sunt mai frecvente. Rezecția este indicată la toți pacienții cu noduli solitari și la anumiți pacienți cu multipli noduli la care poate fi prezervat un țesut pulmonar adecvat.

Deși rezecția este tratamentul de ales la pacienții cu noduli solitari și la pacienți selectați cu noduli multipli când se poate păstra un țestut pulmonar corespunzător, mai recent, metodele angiografice invazive, care embolizează fistulele cu spirale, baloane și geluri spumante sunt eficiente la majoritatea pacienților. Pacienții cianotici cu mici fistule multiple, întinse sunt dificil de tratat, deși au fost raportate îmbunătățiri prin embolizare, la câțiva pacienți.

Emfizemul lobar

Emfizemul lobar se prezintă ca o distensie masivă a unui lob sau segment care deplasează mediastinul și comprimă plămânul controlateral. Este cea mai frecventă dintre cele patru leziuni structurale luate în considerare în diagnosticul diferențial al disfuncției respiratorii la nou-născut. Celelalte trei sunt sechestrarea, malformația adenomatoasă chistică și chistul bronhogen. Etiologia este o problemă continuu controversată, iar sindromul clinic reprezintă secvența finală comună a câtorva procese distincte. Displazia cartilajului

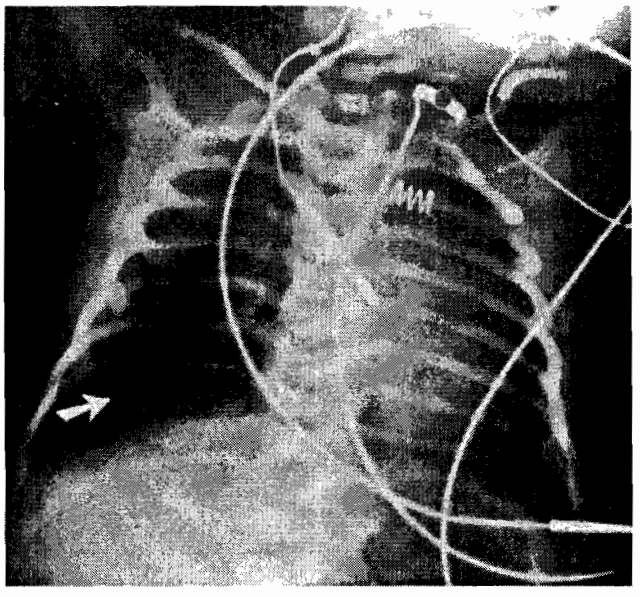


Fig. 16-55. O radiografie toracică simplă arată un chist bronhogenic intralobar cu comunicare bronșică.

bronșic este recunoscută cel mai frecvent, apărând la aproximativ 25% din pacienți. Sunt citate bronșiolita acută, compresia extrinsecă prin ganglioni limfatici sau vase anormale, atrezia bronșică și alte câteva cauze posibile de obstrucție bronșică. La mai mult de 50% din pacienți nu se identifică o cauză specifică. Malformații asociate, cel mai frecvent cardiovasculare, sunt prezente la aproximativ 40% din pacienți, un fapt pe care unii autori îl interpretează ca suport pentru o etiologie congenitală.

Disfuncția respiratorie apare tipic la 4 zile până la 6 luni postpartum. Jumătate din toate cazurile raportate au apărut în primele 4 săptămâni de viață. Caracteristicile fizice de hiperrezonanță și diminuarea murmurului respirator mimează pneumotoraxul, care este o apreciere eronată periculoasă, dacă determină inserarea impulsivă a unui tub toracic. Și radiografia toracică poate mima pneumotoraxul, deoarece

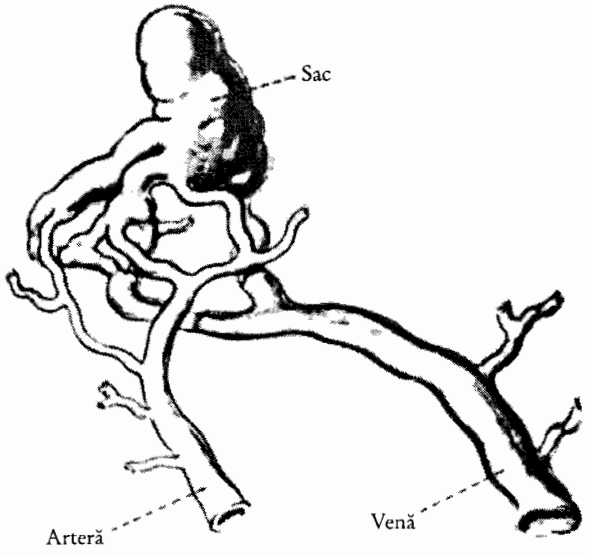


Fig. 16-56. Anatomia unei fistule arteriovenoase tipice în plămân. (După: *Ferguson TB: în Sabistan DC, Spencer FC (eds): Gibbon's Surgery of the Chest, 4th ed, Philadelphia, WB Saunders, 1983, p 694, cu permisiunea.*)

plămânul destins este hipertransparent. Altă interpretare greșită frecventă apare când plămânul normal comprimat este considerat a fi atelectatic, iar plămânul destins compensator. O cheie radiografică importantă o reprezintă faptul că diafragmul este, de obicei, coborât în ambele părți în emfizemul lobar, dar este normal sau ridicat pe partea atelectaziei primare (Fig. 16-58).

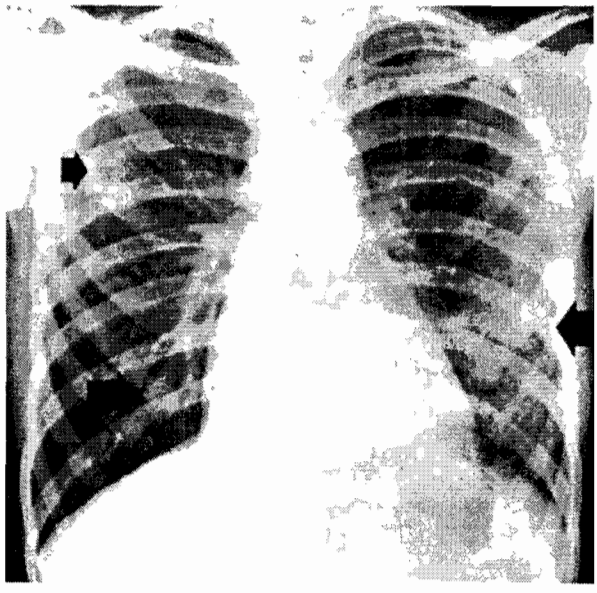
La un copil cu o disfuncție respiratorie activă, progresivă și cu o radiografie toracică caracteristică, toracotomia de urgență și lobectomia sunt indicate fără alte investigații. În astfel de circumstanțe, mortalitatea fără operație atinge 50 de procente. Implicarea unui lob superior sau a lobului mijlociu drept este cea mai frecventă caracteristică. Lobul inferior este rar interesat. Rezecția este în mod obișnuit strict anatomică și complet curativă. Dacă starea clinică este mai puțin fulminantă, decizia este mai dificilă. Nu există dubii că grade variate de emfizem lobar pot fi produse prin aspirarea mucusului sau lichidului amniotic sau prin bronșiolite acute. În astfel de cazuri, emfizemul se resoarbe aproape întotdeauna în câteva zile printr-o medicație corespunzătoare.

Emfizemul

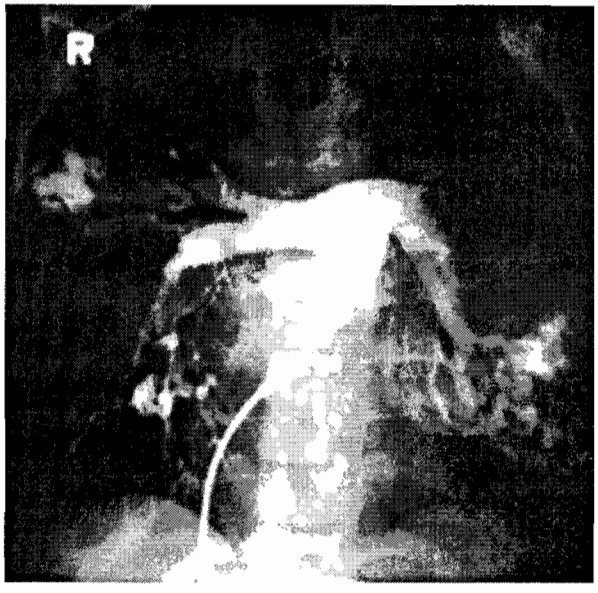
Emfizemul se caracterizează prin mari spații aeriene care sunt produse printr-un proces complex de distrucție a țesutului elastic, ceea ce conduce la ruperea pereților alveolari și coalescența alveolelor distruse, determinând reducerea ventilației alveolare și a schimburilor gazoase. Boala reprezintă o manifestarea a BPOC avansat, suprapunându-se cu alte manifestări, printre care bronșită cronică și astm bronșic reactiv. Diferențele patogenice care favorizează un model predominant de distrugere alveolară (față de bronșită) sunt dificil de izolat, iar răspunsul la un mecanism comun de traumă cum este fumatul de țigarete nu este predictibil. O excepție o constituie modelul emfizematos difuz determinat de pierderea împiedicării normale a distrugerii tisulare, așa cum se observă în deficiența de α_1–antitripsină (Fig. 16-59).

Doar câteva forme ale acestei afecțiuni sunt tratate corespunzător prin rezecție chirurgicală. Frecvent, emfizemul nu este difuz și zonele implicate sunt localizate într-un grup de mici chisturi (vezicule) sau unele foarte mari (bule). Veziculele sunt de obicei subpleurale, nu se extind în profunzimea parenchimului central și au un mic efect asupra schimburilor gazoase sau funcției pulmonare globale, chiar când sunt prezente multiple grupuri distincte, de mărime considerabilă. Principala lor semnificație este legată de potențialul de ruptură cu producerea unui pneumotorax. Un grup localizat de vezicule care poate fi congenital, se întâlnește frecvent la nivelul vârfurilor unor plămâni normali în rest, la indivizi tineri sănătoși, cu pneumotorax spontan, având o relație patogenică incertă cu emfizemul. Deși majoritatea veziculelor sunt apicale, cele întâlnite în BPOC tipic sunt multiple și localizate în alte părți ale plămânului.

Bulele rezultă dintr-o coalescență mult mai mare a septurilor alveolare distruse și se dezvoltă în parenchimul pulmonar, comprimând și deformând plămânul adiacent normal. Se pot prezenta sub forma unui singur chist mare sau pot rămâne resturi ale interstițiului care formează un spațiu multiloculat. Multe bule rămân stabile sau cresc lent în dimensiuni, de-a lungul a mai mulți ani, însă au potențialul unei expansiuni rapide, producând insuficiență respiratorie acută. O singură bulă enormă poate fi foarte dificil de diferențiat, clinic sau radiografic, de un pneumotorax în



A



B

Fig. 16-57. *A.* Trei leziuni (săgeți) considerate compatibile cu anevrisme arteriovenoase pulmonare sunt vizibile pe radiografia toracică a acestui băiat de 8 ani. *B.* O arteriogramă pulmonară confirmă diagnosticul. Leziunile au fost îndepărtate ulterior prin toracotomii bilaterale seriate.

tensiune, care comprimă și obliterează complet plămânul rămas normal.

Emfizemul difuz se caracterizează printr-un proces distructiv mai uniform care determină efecte serioase asupra funcției și schimburilor gazoase pulmonare. Aspectul clinic de plămân blocat în inspir (full-blown) cuprinde dispnee extremă, cu un torace în butoi și atenuarea musculaturii intercostale și diafragmatice. Plămânii cu emfizem difuz conțin frecvent zone de vezicule sau bule.

Considerații chirurgicale. Chirurgul se confruntă cu emfizemul în două situații principale: în operații efectuate la pacienți cu emfizem și în operații efectuate pentu emfizem. În prima categorie, pacienții cu emfizem supuși intervențiilor sub anestezie generală au un risc operator crescut din cauza schimburilor gazoase anormale și un risc mai mare de barotraumă în timpul ventilației mecanice. Toaleta pulmonară postoperatorie constituie o schimbare majoră pentru un pacient cu o forță expiratorie foarte mult redusă și bronșită cronică, a cărui capacitate de a tuși este compromisă suplimentar prin durerea postoperatorie. Toți chirurgii au văzut pacienți cu emfizem marginal compensat deveniți dependenți de ventilator, cu traheostomie și tuburi toracice bilaterale, după o intervenție abdominală de rutină. Intervenția electivă la astfel de pacienți necesită o evaluare prudentă a riscurilor și o atenție deosebită la fizioterapia pulmonară preoperatorie.

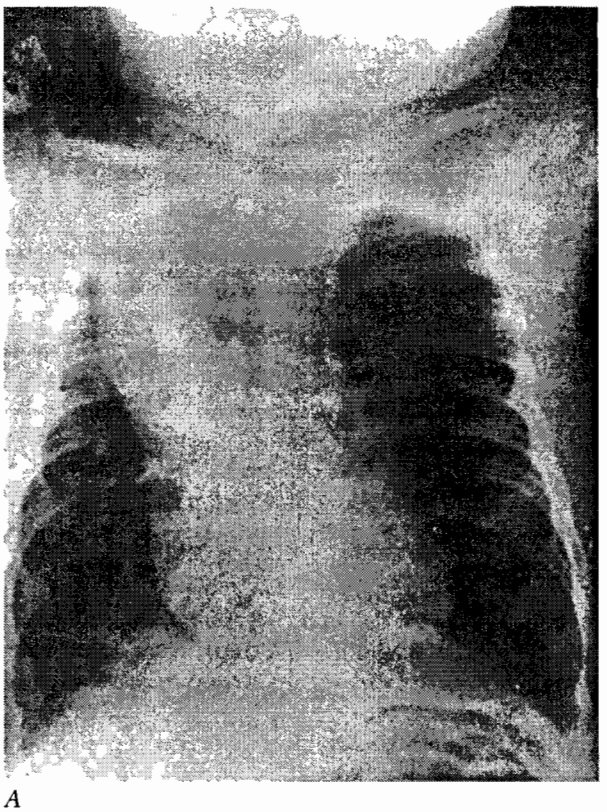
Intervențiile toracice destinate corectării manifestărilor specifice ale emfizemului prezintă riscuri similare, dar oferă și speranța unei ameliorări. Istoricul operațiilor pentru emfizem ilustrează pericolul de a permite ca intuiția chirurgicală să preceadă cunoașterea fiziopatologiei. Unele din primele proceduri erau destinate pentru „a face loc" plămânului hiperinflat, prin lărgirea suplimentară a toracelui în butoi, prin sternotomie sau condrectomie. Observând că astfel de proceduri erau, în cel mai bun caz, ineficiente, s-a încercat reducerea volumului pulmonar prin distrugerea nervului frenic sau toracoplastie, cu rezultate contrare, care ar fi considerate astăzi fatidice.

În ultimii 30 de ani, a devenit evident că unii pacienți pot fi ameliorați prin extirparea chirurgicală a porțiunii pulmonare nefuncționale. Inițial, chirurgia era direcționată doar spre zonele de emfizem bulos care comprimă alte arii pulmonare relativ normale. La anumiți pacienți, rezecția unor astfel de bule pare să le amelioreze funcția. Prin încurajarea de către lucrările lui Brantigan cu aproape 40 de ani în urmă și mai recent, de Cooper și colaboratorii, s-a demonstrat că plămânii hiperinflați produc o disfuncție dinamică a peretelui toracic. Prin reducerea dimensiunii plămânilor, *chirurgia de reducere pulmonară* pentru emfizemul difuz a condus la creșterea funcției peretelui toracic, îmbunătățind astfel dinamica peretelui toracic și funcția diafragmului. Urmărirea pe termen scurt a acestor pacienți a indicat un efect benefic.

La toți pacienții, se fac toate eforturile preoperator pentru a crește funcția pulmonară și a elimina infecția bronșică cronică. Programele de reabilitare pulmonară au un efect benefic demonstrat. Afecțiunea unilaterală poate fi abordată printr-o toracotomie postero-laterală sau antero-laterală, iar cu o experiență bogată pot fi utilizate tehnici video-asistate. Pentru emfizemul bulos sau difuz bilateral se pot utiliza sternotomia mediană sau toracotomii anterioare bilaterale. Chiar și în această boală, chirurgii specializați în tehnici video-asistate utilizează CTVA pentru a minimaliza durerea postoperatorie.

În efectuarea intervențiilor pentru emfizem, dispozitivele de stapling mecanic sunt extrem de utile, frecvent adăugându-se mici tampoane absorbante din pericard bovin sau fibre artificiale pentru a întări sutura cu capse, deoarece planurile de diviziune din plămânii emfizematoși sunt friabile și predispuse la pierderi de aer. Se fac toate eforturile pentru a elimina orice spațiu pleural rezidual, prin plasarea atentă a unor tuburi toracice și utilizarea judicioasă a manevrelor de reducere a volumului, ca de exemplu „corturi pleurale" sau toracoplastia.

Intervenții pentru bule. Selectarea pentru operație este îndreptată spre identificarea pacienților la care este posibil ca rezecția bulelor localizate să îmbunătățească funcția pulmonară (Fig. 16-60). Scanarea ventilației-perfuziei și



A

B

C

Fig. 16-58. Emfizem lobar infantil. *A.* Radiografia toracică AP arată hiperinflația marcată a lobului superior stâng, cu deplasarea mediastinului spre dreapta și comprimarea lobului superior drept. *B.* Radiografia laterală arată că cea mai mare parte a hiperinflației este anterioară. *C.* Examenul histologic al bronhiei lobare superioare stângi rezecate arată o dezvoltare incompletă a cartilajului. (După: *Michelson E: Clinical spectrum of infantile lobar emphysema. Ann Thorac Surg, 24:182, 1977, cu permisiunea.*)

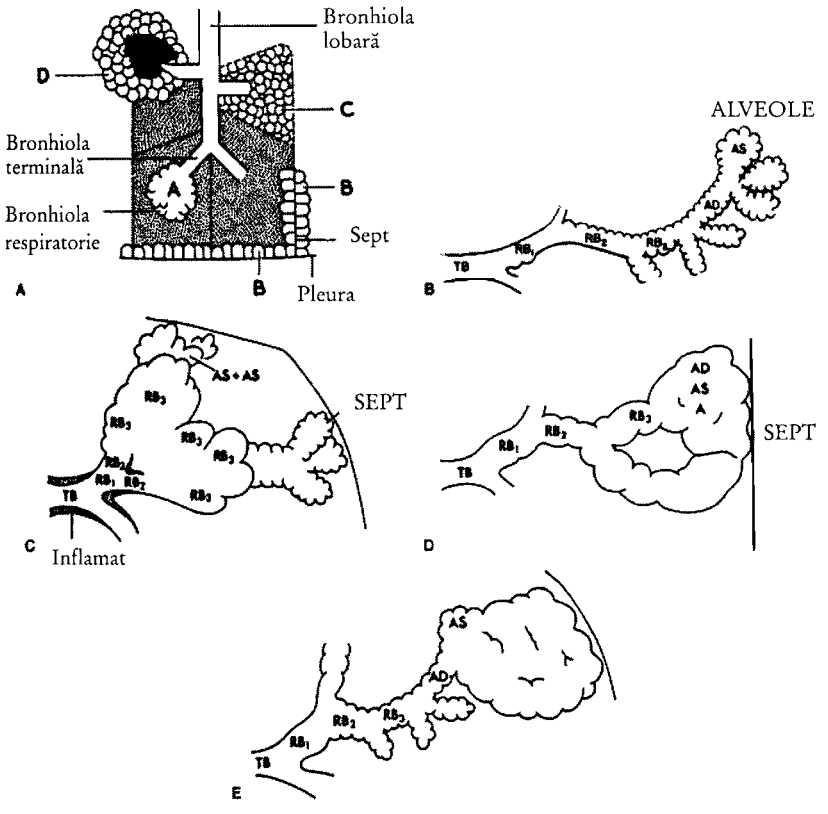


Fig. 16-59. *A.* Reprezentarea schematică a variate forme de emfizem: *(A)* centroacinar (emfizem centrolobular), *(B)* emfizem periacinar sau paraseptal, *(C)* emfizem panacinar și *(D)* emfizem neregulat (cicatriceal). *B.* Părțile componente ale acinului. *(C-E).* Forme specifice de emfizem: *(C)* emfizem acinar proximal (centrolobular), *(D)* emfizem panacinar (panlobular) și *(E)* emfizem acinar distal (paraseptal). Emfizemul periacinar sau paraseptal este probabil cel mai întâlnit tip printre pacienții adresați pentru intervenție sau emfizem bulos. Distrugerea periferică a acinilor *(B)* are o importanță minoră, la periferia plămânului, însă în acinii din apropierea pleurei se produce coalescența spațiilor înguste și, în final, țesutul pulmonar se separă de pleura viscerală pentru a forma bule. (După: *Gaensler EA, Cugell DW, et al: Surgical management of emphysema. Clin Chest Med 4:443, 1983; Figs. B-E from Thurbeck WM; Morphology of Emphysema and Emphysema. Clin Chest Med 4:443, 1983; B-E: from Thurlbeck WM; Morphology of Emphysema and Emphysema-Like Conditions in Chronic Airflow Obstructions in Lung Disease. Philadelphia, WB Saunders, 1976, p 181, cu permisiunea.)*

secțiuni fine ale TC cu substanță de contrast sau angiograme pot fi utile pentru definirea zonelor de plămân „normal" care sunt comprimate și neventilate, dar perfuzate normal (Fig. 16-61) și sunt adiacente bulelor mari, compresive. Majoritatea pacienților avantajați sunt tineri (sub 55 de ani), cu boală unilaterală și asimetrie semnificativă a funcției, simptome care au progresat recent, bule bine definite și evidența unei aglomerări de vase în parenchimul adiacent „normal". Bulele mari, care deplasează mai mult de o jumătate de hemitorace, produc o ameliorare simptomatică după rezecție mai bună față de bulele mai mici.

Rezecția se efectuează atent, pentru a păstra tot parenchimul pulmonar adiacent „normal" vascularizat (Fig. 16-62, Fig. 16-63). La pacienți atent selectați, rezecția unor astfel de bule mari, compresive poate fi extrem de importantă.

Drenajul percutanat al unei bule emfizematoase expansive este utilizat eficient la pacienții la care intervenția chirurgicală este contraindicată. Bula emfizematoasă este intubată cu un cateter mare, de obicei sub vizualizare directă, utilizând tehnici care au fost deja descrise la tratamentul prin drenaj deschis al abcesului pulmonar. Sub anestezie locală se efectuează o rezecție costală mică și se identifică și intubează bula, după ce s-a practicat o sutură care să asigure cateterul. Deși rezultă o fistulă bronhopleurală, plămânul se va extinde și, în final, fistula se va închide. Această abordare trebuie rezervată situațiilor în care riscul rezecției chirurgicale este descurajant.

Intervenții pentru emfizemul difuz. Chirurgia de reducere a volumului pulmonar (CRVP) este o abordare relativ nouă în tratamentul emfizemului difuz sever invalidant. Obiectivul acestei operații este de a restabili dinamica normală a peretelui toracic și a diafragmului (Fig. 16-64). Pacienții trebuie selectați atent pe baza testelor funcției pulmonare, gazelor sangvine arteriale, toleranței la efort (test de mers de 6 min) și tipului și extensiei emfizemului bulos. Pacienții cu zone neregulate de emfizem bulos au o simptomatologie mai mică decât cei cu emfizem foarte difuz. Deoarece cea mai mare parte plămânului slab ventilat, slab perfuzat apare în porțiunile apicale și anterioare ale lobului superior, acestea sunt părțile pulmonare care sunt rezecate. Preoperator este necesară localizarea atentă a zonelor pulmonare cel mai puțin perfuzate, prin utilizarea scanării ventilației-perfuziei și TC cu rezoluție înaltă (Fig. 16-65 până la 16-68). Se practică rezecții bilaterale și unilaterale. Deoarece procedura este nouă, nu se cunosc rezultatele pe termen lung. Ameliorarea funcției pulmonare și reducerea dispneei durează cel puțin doi ani. Pentru a determina rolul final al CRVP, este în curs de desfășurare un studiu național randomizat în Statele Unite, care compară tratamentul pulmonar nechirurgical cu CRVP la pacienții cu emfizem difuz invalidant.

Transplantul pulmonar. În ultimii 20 de ani, transplantul pulmonar a devenit o procedură clinică acceptată. În managementul BPOC, el este rezervat pacienților în stadiu terminal de boală, care nu sunt apți pentru CRVP din cauza hipercarbiei severe sau a altor cauze. Cea mai frecventă

indicație pentru transplantul pulmonar unilateral sau bilateral este emfizemul în stadiu terminal.

Dintre alte forme de boli pulmonare în stadiu final care constituie indicații pentru transplantul uni- sau bilateral fac parte hipertensiunea pulmonară primară sau secundară (adesea combinat cu corecții de defect septal), fibroza pulmonară idiopatică sau secundară și bronșiectaziile în stadiu terminal (în general fibroza chistică).

La pacienți bine selectați, de obicei sub 60 de ani, rezultatele transplantului uni- sau bilateral sunt încurajatoare. Până la 60% din astfel de indivizi trăiesc și funcționează normal după 5 ani. Transplantul pulmonar bilateral oferă o funcție pulmonară mai bună, însă mai frecvent este efectuat cel unilateral, din cauza lipsei de donatori corespunzători. În bolile marcate de o infecție pulmonară cronică este necesar, totuși, transplantul pulmonar bilateral. Pentru a îmbunătăți disponibilitatea de donatori, în anumite circumstanțe, în special la copii, la care un singur lob adult poate înlocui un plămân, pentru a oferi organul necesar se utilizează donatori apți, în viață.

Infecții pulmonare

Până în anii 1960, mii de pacienți necesitau în fiecare an, în Statele Unite, rezecție pulmonară pentru abcese pulmonare, bronșiectazii și boala granulomatoasă cronică. Din acel moment, antibioticele eficiente, metodele intensive pentru un diagnostic corect precoce, creșterea standardului de viață și programele de sănătate publică se află printre factorii care au diminuat semnificativ rolul chirurgului. Cu 15 sau 20 de ani în urmă se constata că infecțiile supurative pulmonare constituiau o problemă chirurgicală frecventă doar în zonele lumii cu acces limitat la îngrijirea și tratamentul precoce. Astfel de afecțiuni încep să aibă din nou o frecvență crescută în țările dezvoltate; de exemplu, pacienții imunodeprimați după transplant sau ca urmare a chimioterapiei cancerului și pacienții cu sindrom de imunodeficiență dobândită (SIDA) dezvoltă în mod obișnuit importante infecții pulmonare.

Spectrul patologic al infecțiilor pulmonare „chirurgicale" este foarte larg, mergând de la supurarea bronșiolară sau peribronșică asimptomatică din bronșiectazii, până la necroza parenchimului cuprins într-un abces pulmonar sau la infecția spațiului pleural din empiem. Tabloul clinic al infecției pulmonare este determinat de calea de inoculare, capacitatea de apărare a gazdei și de organismul(ele) specific(e) implicat(e), din care pot face parte bacterii aerobe și anaerobe, virusuri și fungi, frecvent în combinații sinergice. Acest spectru larg de agenți patologici este egal cu spectrul larg al tratamentului în care managementul chirurgical este important.

Abcesul pulmonar

Abcesul pulmonar reprezintă un focar de infecție în interiorul plămânului asociat cu necroza parenchimului, de obicei cu cavitate. Diferențierea dintre un abces pulmonar și o pneumonie consolidată se face pe măsură ce pe radiografia toracică apare aria (ariile) de cavitație și pe măsură ce marginile periferice ale infecției apar mai bine conturate. Cauze de abces pulmonar sunt ilustrate în Tabelul 16-11.

Cel mai frecvent, el constituie o complicație a pneumonici necrozante, adesea ca rezultat al aspirării. Aspirarea conținutului gastric sau a salivei infectate produce un focar de infecție datorat contaminării mixte cu bacterii aerobe și anaerobe. Frecvent, particulele aspirate concomitent favorizează formarea abcesului. Se știe foarte bine că aspirarea se asociază cu starea alterată de conștiență (Fig. 16-69), care

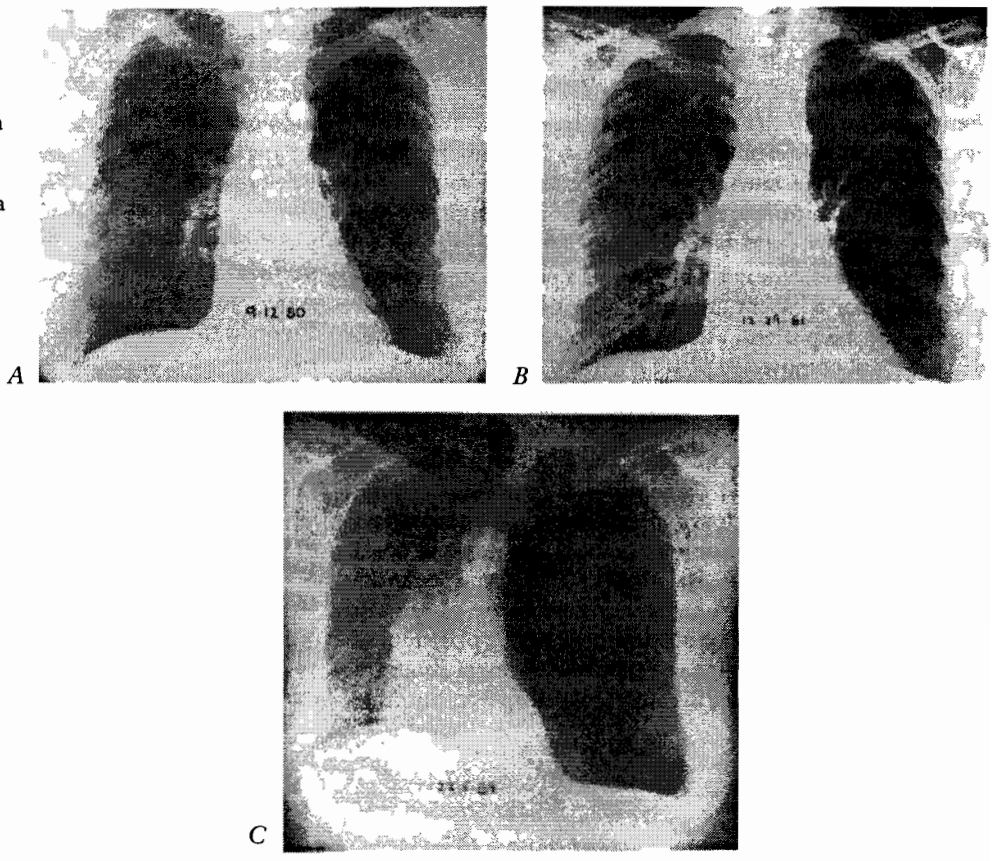
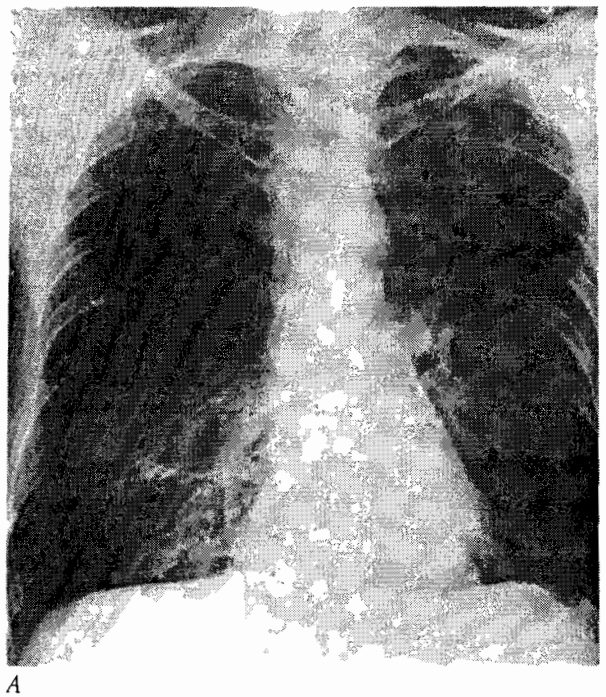
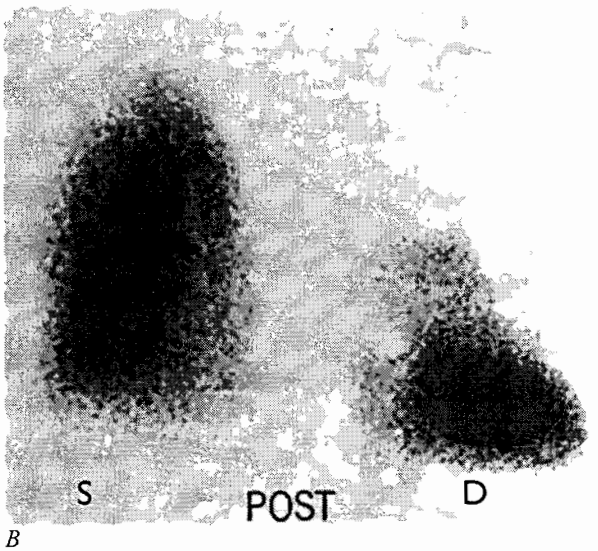


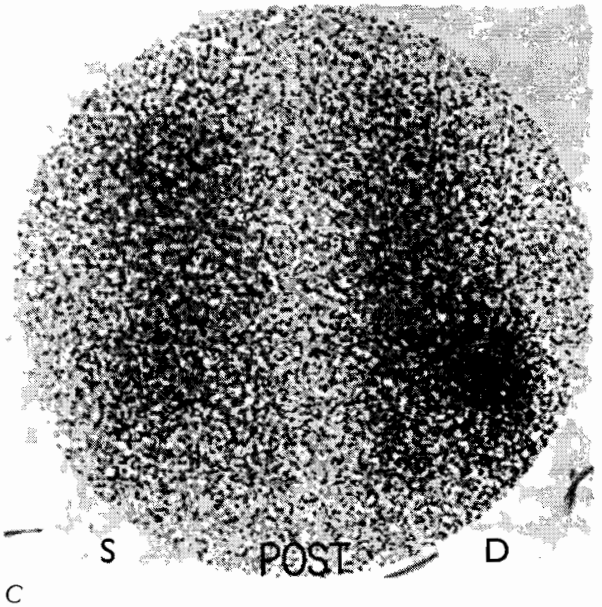
Fig. 16-60. (*A-C*) Radiografii toracice care arată mărirea progresivă a unei bule solitare din lobul inferior stâng, de-a lungul a 3,5 ani. În final, aceasta a determinat dispnee severă și deplasarea diafragmului și mediastinului, cu compromiterea subsecventă a plămânului controlateral.



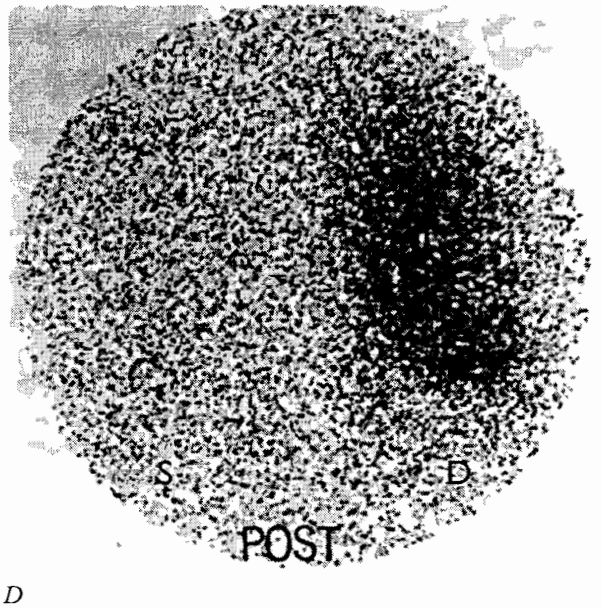
A



B



C



D

Fig. 16-61. Un bărbat în vârstă de 49 de ani cu disfuncție respiratorie obstructivă (VEMS= 50% din cel prezis) și dispnee la efort minim. *A.* Radiografia toracică arată radiotransparență marcată în jumătatea superioară a hemitoracelui drept, datorată unei bule gigante care comprimă parenchimul restant normal din partea inferioară a hemitoracelui. *B.* O scanare a perfuziei pulmonare cu albumină magroagregată marcată cu ^{99m}Tc arată pierderea perfuziei în regiunile lobilor superior drept și mijlociu. *C.* Scanarea ventilației cu ^{33}Xe indică o întârziere prematură a eliminării radioizotopului din plămânul drept, după echilibrare. *D.* După trei minute ale fazei de eliminare pe scanarea ventilației, există o captare marcată a radioizotopului în bula gigantă din plămânul drept. Pacientul a fost supus cu succes rezecției bulei, cu o ameliorare subiectivă considerabilă a simptomelor.

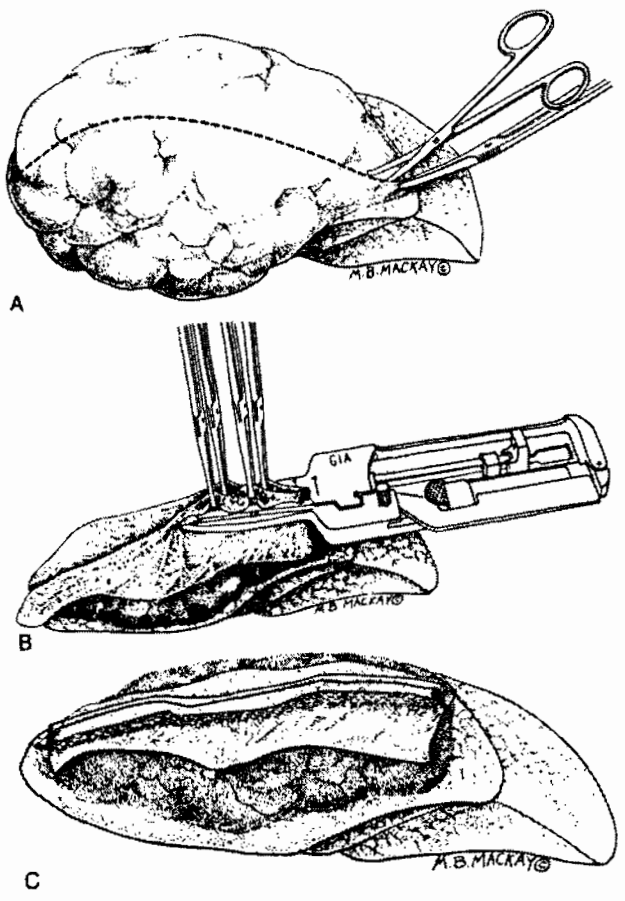


Fig. 16-62. Tehnici operatorii. *A.* Deschiderea longitudinală a bulei. *B.* Plierea pleurei viscerale peste suprafața inflamată a plămânului și capsarea întregii baze a chistului. *C.* Bulectomie completă. (După: *Deslauries J, Leblanc P, McClish A: General Thoracic Surgery, 3d ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1989, p 740, cu permisiunea.*)

cuprinde stuporul alcoolic, supradozarea de droguri, traumatismele craniene, resuscitarea cardio-pulmonară și starea de după anestezia generală. Deoarece majoritatea episoadelor de aspirare apar la persoanele în clinostatism, abcesul se localizează caracteristic în segmentele pulmonare care sunt corelate cu această poziție, adică, segmentele posterioare ale lobilor superiori și segmentele superioare ale ambilor lobi inferiori. Bacteriologic, infecția este de obicei mixtă, cu organisme anaerobe orale, ca *Bacteroides* species, care predomină frecvent.

Necroza tisulară care este marca pneumoniei „necrotizante" este datorată microorganismului specific implicat și este mai accentuată la *Klebsiella*, *Pseudomonas* și alte microorganisme gram negative. Necroza tisulară este rară în pneumonia cu streptococ de grup B (*Pneumococcus*), în timp ce necroza și formarea abcesului sunt frecvente la *Staphylococcus aureus* și streptococi de grup A.

Abcesul pulmonar cu stafilococ se întâlnește cel mai frecvent în primul an de viață și are o patologie caracteristică, cel mai des cu piopneumotorax și pneumatocele. Ultimele sunt spații chistice mari, tipic neconținând puroi adevărat, care se pare că rezultă prin captarea aerului, distal de obstrucția bronșiolară. Abcesele pulmonare stafilococice la copii se caracterizează clinic și printr-o tendință remarcabilă de a se resorbi complet, doar cu antibiotice, chiar când a fost necesar drenajul temporar al spațiului pleural.

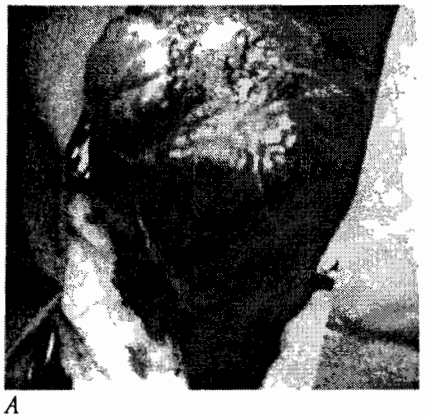
Instalarea unei pneumonii cu gram negativi debutează cu alterarea majoră a compoziției bacteriologice a florei tractului respirator superior. Mecanismele de apărare care, la indivizii normali, determină ca microorganismele gram negative să fie ocupanți tranzitorii sunt serios afectate la pacienții îndelung spitalizați (infecții nosocomiale). De exemplu, experimentele pe șoricei arată că o peritonită cu *Escherichia coli* interferă cu recrutarea de leucocite polimorfonucleare în plămân, crescând susceptibilitatea la infecții cu gram negativi (*Pseudomonas*), dar nu și la cele cu gram pozitivi. Peste jumătate din pneumoniile observate la pacienții spitalizați, grav bolnavi sunt cu gram negativi, iar o proporție semnificativă din astfel de pacienți manifestă o infecție necrotizantă care conduce la formarea unui abces pulmonar.

Sepsisul sistemic produce multiple focare bilaterale de infecție a parenchimului care sunt discrete radiografic și sunt cel mai frecvent determinate de *Staphylococcus* și alte microorganisme gram pozitive. Unul sau mai multe focare pot deveni abcese, deși majoritatea se resorb fără urmă. Spre deosebire de pneumonia stafilococică de origine traheobronșică, infecția hematogenă nu formează pneumatocele și poate fi observată la pacienții septici de orice vârstă. Abcesul pulmonar apărut pe un infarct pulmonar după un embolus pulmonar constituie, cel mai des, un caz special de infecție hematogenă însămânțată pe o zonă de țesut devitalizat sau lezat.

O infecție cavitară necrozantă se poate dezvolta și distal de un carcinom pulmonar obstructiv sau corp străin intrabronșic (Fig. 16-70), reamintind că bronhoscopia este o metodă de diagnostic importantă. Nu arareori un carcinom devine vizibil, după ce o infecție distală răspunde la tratamentul antibiotic.

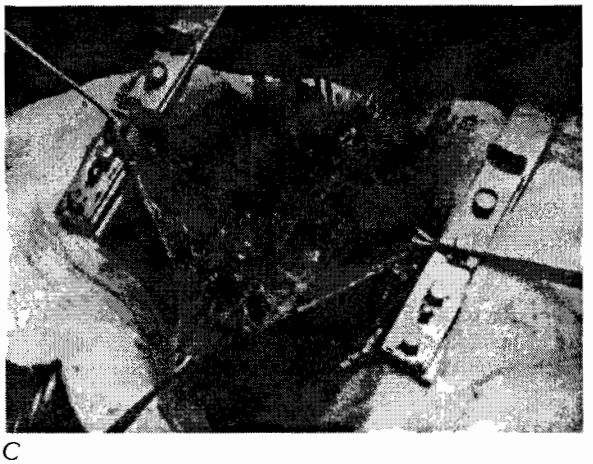
În anumite părți ale lumii, infecția parazitară constituie o cauză comună de abces pulmonar. *Entamoeba histolytica* (amebiasis) produce un abces pulmonar, prin diseminare hematogenă sau prin extensie directă de la ficat, situație în care se asociază aproape întotdeauna cu empiem. De obicei, metronidazolul este tratamentul eficient, intervenția chirurgicală fiind rar necesară. Infecția hidatică (*Echinococcus* species) se asociază cu abces pulmonar în cazurile în care chisturile sunt infectate secundar (Fig. 16-71). În această boală, patologia intraabdominală (chisturi hepatice) este mult mai proeminentă. Tratamentul cu mebendazol sau albendazol per os a avut un succes moderat, iar rezecția este frecvent necesară.

Manifestări clinice. Tabloul clinic al abcesului pulmonar este relativ uniform. Pacientul pare bolnav, este posibil să fie febril și adesea va descrie debutul recent al unei producții de spută abundentă, fetidă, care reflectă decompresiunea abcesului în căile aeriene. Dacă infecția inițială are originea în căile aeriene sau în fluxul sangvin, procesul necrotizant își va face drum spre arborele traheobronșic, o evoluție marcată prin apariția cavității pe radiografia toracică. Din cauza naturii necrotizante, erozive a comunicării cu căile aeriene, poate apărea hemoptizia care este masivă sau abcesul se poate rupe în cavitatea pleurală (piopneumotorax). Spre deosebire de pneumonie, dispneea nu este un simptom predominant. Caracteristicile auscultatorii, dacă există, sunt atribuite mai degrabă coexistenței cu pneumonia, revărsatul pleural sau empiemul. În faza acută a dezvoltării abcesului, simptomele principale se suprapun cu cele ale pneumoniei acute. Pe măsură ce procesul se cronicizează, simptomele se ameliorează frecvent, deoarece abcesul se deschide.



A

B



C

Fig. 16-63. *A.* O bulă mare, care ocupă 50 % din hemitorace, expusă prin toracotomie. *B.* Bula cea mai mare se deschide longitudinal și se explorează cavitatea în interior. Bula este disecată, iar fibrele denudate și vasele sunt expuse la baza sa. *C.* Pense lungi Duval se aplică în interiorul bulei, astfel încât să îi prindă baza, care este retrasă și încorporată în marginea capsată, cu reflectarea pliului pleurei viscerale rămase.

La un pacient febril cu o producție abundentă de spută fetidă, diagnosticul diferențial se reduce la trei entități: abcesul pulmonar, bronșiectazii și carcinomul cavitar. Producția cronică de spută abundentă este în majoritate caracteristică bronșiectaziilor; celelalte două entități au o producție de spută acută sau episodică. O afecțiune gravă, febrilă concordă mai degrabă cu un abces pulmonar, reflectând originea sa într-o pneumonie necrotizantă, cu toate că bronșiectaziile și carcinomul pot avea episoade febrile asociate cu exacerbări ale procesului inflamator din vecinătatea afecțiunii primare. O radiografie toracică ce arată o cavitate bine delimitată, cu un nivel de aer-fluid, confirmă diagnosticul, însă, în general are o importanță redusă în diferențierea unui carcinom cavitar de un abces pulmonar, pentru care bronhoscopia și biopsia sunt esențiale.

Tratament. Opțiunile pentru tratamentul abcesului pulmonar sunt schițate în Tabelul 16-12. Tratamentul primar constă în antibiotice și drenaj. Antibioticele se administrează intravenos în doze mari, în funcție de sensibilitatea microorganismului infectant. La majoritatea pacienților norocoși, drenajul spontan prin expectorație este eficient. Frecvent, drenajul trebuie obținut prin alte metode, dintre care cea mai puțin invazivă este aspirarea bronhoscopică. Pacienții care răspund, necesită cel puțin 8 săptămâni de antibiotice. Astfel de metode au succes la mai mult de 75% din toți pacienții cu abces pulmonar (vezi Fig. 16-69), deși conva-

Tabelul 16-11

Cauze de abces pulmonar

I. Pneumonie primară necrotizantă
- A. Infecții aerobe
  1. *Staphylococcus aureus*
  2. *Klebsiella, Pseudomonas,* alți Gram negativi
  3. *Mycobacterium* (*M. tuberculosis* și micobacterii atipice)
- B. Infecții anaerobe
  1. *Bacteroides* (*B. fragilis, B. melaninogenicus*)
  2. *Fusobacterium* species
  3. *Actinomyces*
- C. Infecții parazitare
  1. *Entameoba histolityca*
  2. *Echinococcus* (*E. granulosus, E. multilocularis*)

II. Pneumonie de aspirație

III. Obstrucție bronșică
- A. Neoplasm
- B. Corp străin

IV. Complicație a sepsisului sistemic
- A. Embol pulmonar septic
- B. Însămânțarea unui infarct pulmonar

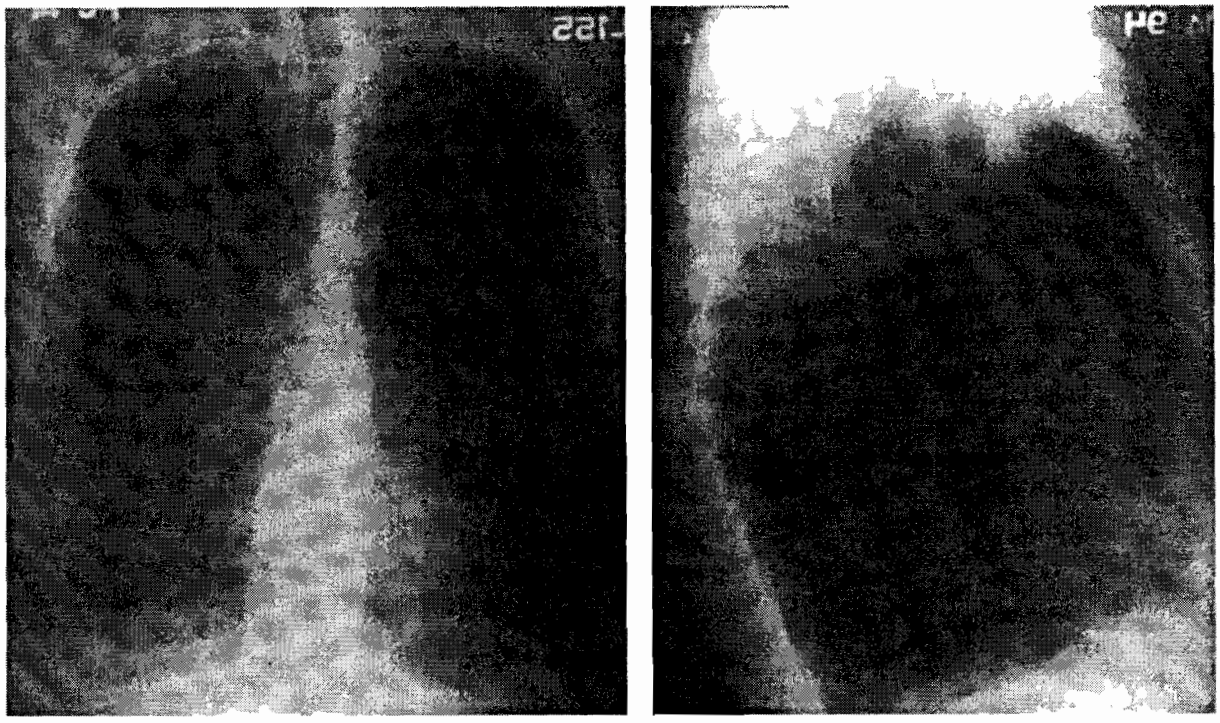


Fig. 16-64. Radiografia toracică preoperatorie a unui bărbat de 64 de ani înainte de reducerea bilaterală a volumului pulmonar. Se observă distensia globală a toracelui, cu aplatizarea diafragmului. Capacitatea vitală în prima secundă era de 15% din cea prezisă.

Tabelul 16-11 *(continuare)*

V. Complicație a unui traumatism pulmonar
   A. Infecția unui hematom sau contuzie
   B. Corp străin contaminat sau traumatism penetrant
VI. Extensie directă de la o infecție extraparenchimatoasă
   A. Empiem pleural
   B. Abces mediastinal, hepatic, subfrenic

lescența poate fi prelungită. Într-un studiu reprezentativ nonoperativ, durata medie de terapie a fost de 4 luni. Numeroase studii chirurgicale au demonstrat că perioada de convalescență poate fi scurtată semnificativ la pacienți selectați corespunzător.

Dacă antibioticele și drenajul intern nu sunt eficiente sau în cazul abceselor foarte mari (> 5 cm), este indicată intervenția chirurgicală. Există trei opțiuni pentru tratamentul chirurgical: (1) pneumostomia cu tub (drenaj cu cateter), (2) pneumotomie și (3) rezecție pulmonară. Înainte de tratamentul antibiotic, pneumostomia cu tub și pneumotomia depindeau de dezvoltarea unei simfize pleurale sigure între pleura parietală și suprafața pleurei viscerale, cât mai aproape de cavitatea abcesului. Ambele tehnici stabileau drenajul extern prin zona de simfiză și evitau diseminarea conținutului infectat în spațiul pleural liber.

Tabelul 16-12

Opțiuni pentru tratamentul abcesului pulmonar

1. Antibiotice și drenaj intern (tuse, bronhoscopie)
2. Drenaj extern
   a. Pneumostomie
   b. Pneumotomie
3. Rezecție pulmonară

De obicei, drenajul cu cateter percutanat este adecvat și revine ca popularitate, după cum indică rapoartele recente (Fig. 16-72). Tehnica implică inserarea unui tub de dren percutanat relativ mic care este conectat, în general, la un dispozitiv sub apă cu sau fără aspirare. Drenajul prin tub este limitat teoretic de vâscozitatea și conținutul particular al puroiului și de prezența unui corp străin. După cum exemplifică rapoartele lui van Sonnenberg și colaboratorii și Yang și asociații, ghidarea fluoroscopică, CT și ecografică poate fi utilizată pentru a localiza abcesul și pentru a realiza un drenaj eficient într-un singur timp. Prin orice formă de drenaj extern, posibilitatea de traumatizare erozivă a unei bronhiole de calibru mare și a structurilor vasculare care se află în apropierea suprafeței interne moi a cavității abcesului comportă un risc teoretic de fistulă bronhopleurocutanată sau hemoragie. Majoritatea abceselor sunt periferice și nu centrale, ceea ce reduce acest risc, iar localizarea periferică ajută la formarea unui fel de simfiză pleurală intensivă care favorizează drenajul extern, dacă este necesar.

Pneumotomia nu se utilizează aproape niciodată astăzi, dar în trecut evita riscul asociat cu implantarea unui corp străin și era preferată pentru cavitățile organizate care conțineau volume mari, în special puroi vâscos amestecat cu mari cantități de detritusuri necrotice. Drenajul era obținut printr-o incizie largă, cu rezecție costală. Dacă inspecția pleurei parietale sugera că nu a avut loc o simfizare adecvată, plaga se lăsa deschisă, fără deschiderea pleurei. După câteva zile, aceasta conducea la o reacție pleurală excesivă, cu simfizare, permițând accesul sigur spre cavitatea abcesului. Această tehnică este rezervată în prezent pentru puțini pacienți la care drenajul cu cateter nu este eficient și nu pot tolera o rezecție.

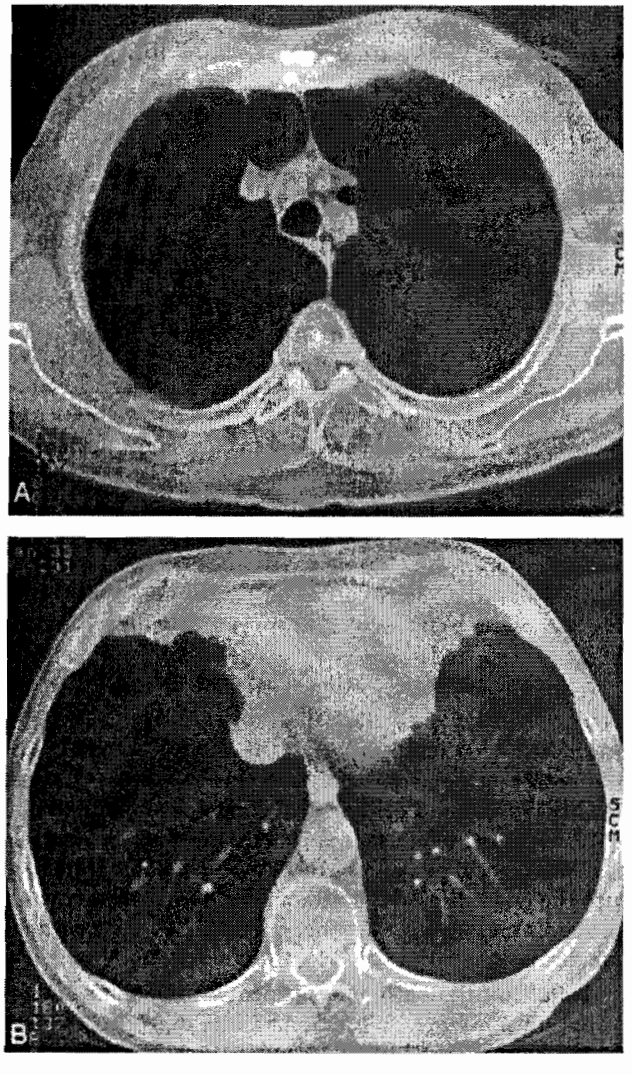
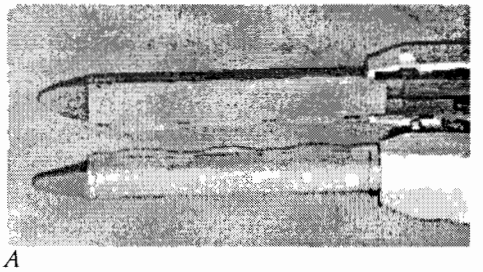
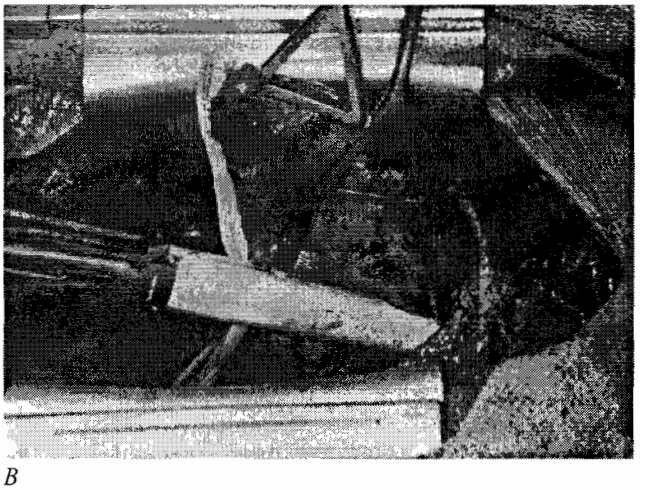


Fig. 16-65. TC a pacientului din Fig. 16-64. *A.* Scanarea la nivelul traheei medii arată distrucția semnificativă a ambilor lobi superiori, fără parenchim normal esențial. *B.* Scanarea lobilor inferiori arată un plămân mai bine prezervat, neafectat de modificările emfizematoase hipertransparente, diseminate peste tot.

Fig. 16-66. Scanarea cantitativă a perfuziei (vedere posterioară) la același pacient ca în Fig. 16-64 și 16-65. Partea superioară a fiecărui câmp pulmonar arată absența efectivă a perfuziei, cu perfuzia modificată a zonelor inferioare. Aceste modificări sunt concordante cu cele de pe TC, indicând zonele „țintă" de rezecție în lobii superiori.



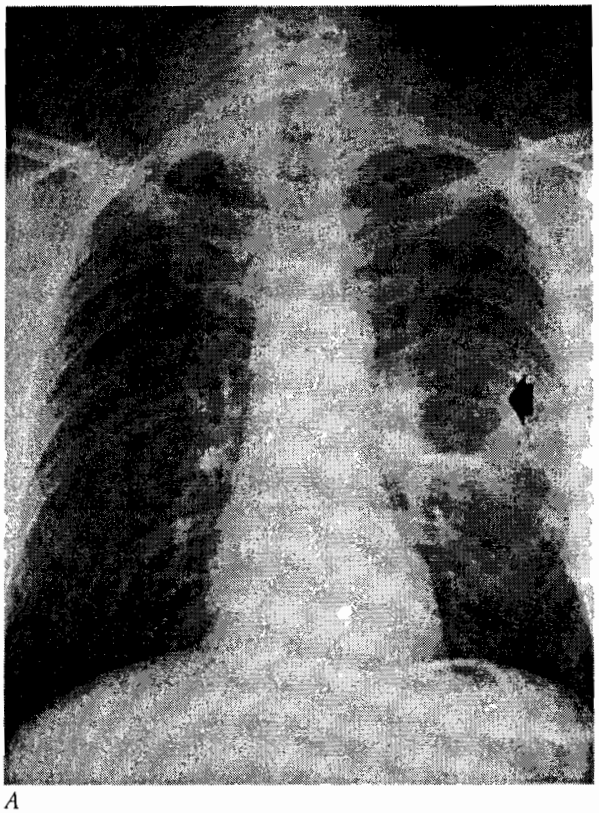
A



B

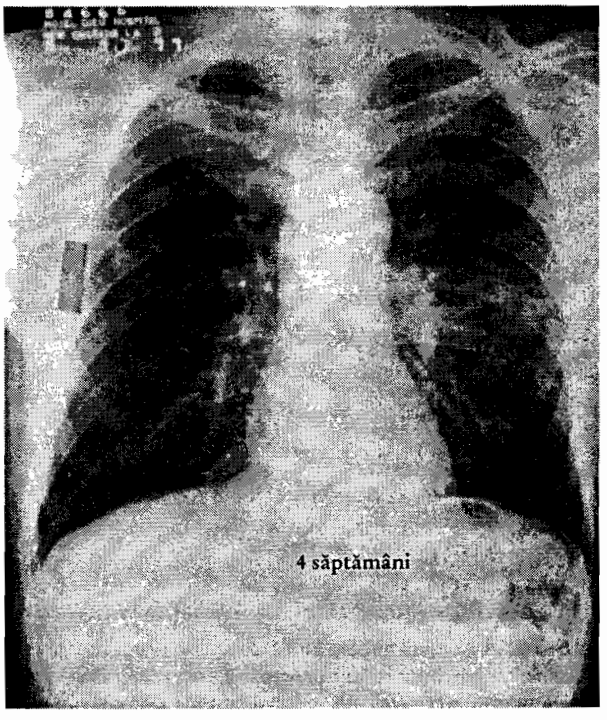
Fig. 16-67. *A.* Lambouri de pericard bovin atașate unei teci libere (Peri-Strips; BioVascular, Inc. St. Paul, MN) sunt alunecate peste fiecare vârf al staplerului liniar, înainte de utilizarea lor pentru excizia pulmonară. *B.* Lambourile de pericard bovin sunt susținute de stapler și previn scurgerea de aer de la punctele de

Tratamentul chirurgical definitiv pentru abcesul pulmonar este rezecția pulmonară. Indicațiile standard pentru rezecție sunt lipsa unor metode mai simple, hemoragia semnificativă și suspiciunea unui carcinom asociat. De obicei este necesară lobectomia. Rezecția are avantajul îndepărtării prompte a întregii infecții și este mai puțin riscantă decât drenajul extern, când abcesul este foarte mare sau localizat central. Pe de altă parte, rezecția nu elimină riscul contaminării spațiului pleural. Poate fi dificilă tehnic îndepărtarea fără diseminare, a unui abces cu pereți subțiri care se află aproape de pleura viscerală, iar empiemul după lobectomie este de departe mult mai serios decât empiemul primar. Tehnica anestezică și poziționarea pacientului sunt esențiale pentru a preveni diseminarea puroiului prin arborele traheobronșic, dincolo



A

B



C

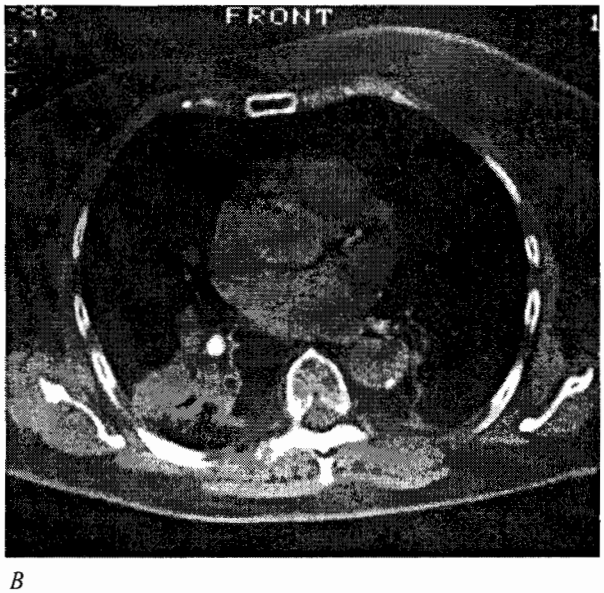
Fig. 16-69. Abces pulmonar datorat vomitării și aspirării după o ingestie rapidă de alcool. *A.* Radiografia toracică arată un abces cavitar în segmentul superior al lobului stâng superior. *B.* Tomograma confirmă peretele subțire al abcesului, reducând posibilitatea ca leziunea să fie un carcinom cavitar. *C.* După patru săptămâni de tratament antibiotic și drenaj postural, abcesul cavitar s-a vindecat.

de diagnostic sunt ineficiente. Empiemele și infecțiile intraparenchimatoase trebuie abordate intensiv, utilizând indicațiile de intervenție care sunt aceleași cu cele aplicate organismelor normale cu infecții similare. Deși mortalitatea și morbiditatea sunt, în general, mai mari la pacienții imunosupresați, este posibilă efectuarea unei rezecții pulmonare majore, toracoplastii și decorticare, cu rezultate excelente pe termen lung (Fig. 16-75).

Bronșiectazia

Bronșiectazia se caracterizează prin dilatația bronhiilor periferice, infecții pulmonare recurente și o evoluție cronică. Cel mai frecvent implicate sunt, în ordine, a doua până la a patra bronhie segmentară din segmentele bazale ale lobilor inferiori, lobul mijlociu drept și lingula. Implicarea izolată a lobului superior este foarte rară și de obicei se asociază cu tuberculoza sau obstrucția bronșică. Aproximativ o treime din bronșiectazii este unilobară, o treime este bilobară unilaterală și o treime este bilaterală. Cu toate că mucoasa

A



B

Fig. 16-70. *A.* Această femeie de 72 de ani s-a prezentat cu un tablou clinic de pneumonie lent progresivă, iar radiografia toracică a relevat o consolidare în lobul inferior drept și pleurezie. *B.* TC a demonstrat o zonă mare de consolidare și formarea precoce a unui abces în lobul inferior drept, cu o mică formațiune de intensitate osoasă medial, în interior. Prin bronhoscopie a fost identificat un mic os de pui, dar nu a putut fi îndepărtat. S-a efectuat cu succes lobectomia inferioară dreaptă.

bronșică rămâne, de obicei, intactă și este alcătuită din epiteliu cilindric pseudostratificat, bronhiile sunt pline cu mucus, puroi și uneori cu bronholiți care determină distrugerea și dilatația peretelui bronșic adiacent. Modificările variază ca grad, de la dilatația tubulară ușoară, până la modificări chistice sau saculare, cu o arhitectură aproape de nerecunoscut macroscopic (Fig. 16-76). Ventilația colaterală este doar parțial eficientă în menținerea expansiunii alveolelor distal de segmentele obstruate cronic. Hipertrofia arterelor bronșice apare ca parte din procesul inflamator, determinând un șunt local larg stânga-dreapta la nivel precapilar în sistemul venos pulmonar și constituind substratul pentru o hemoragie erozivă cu hemoptizie.

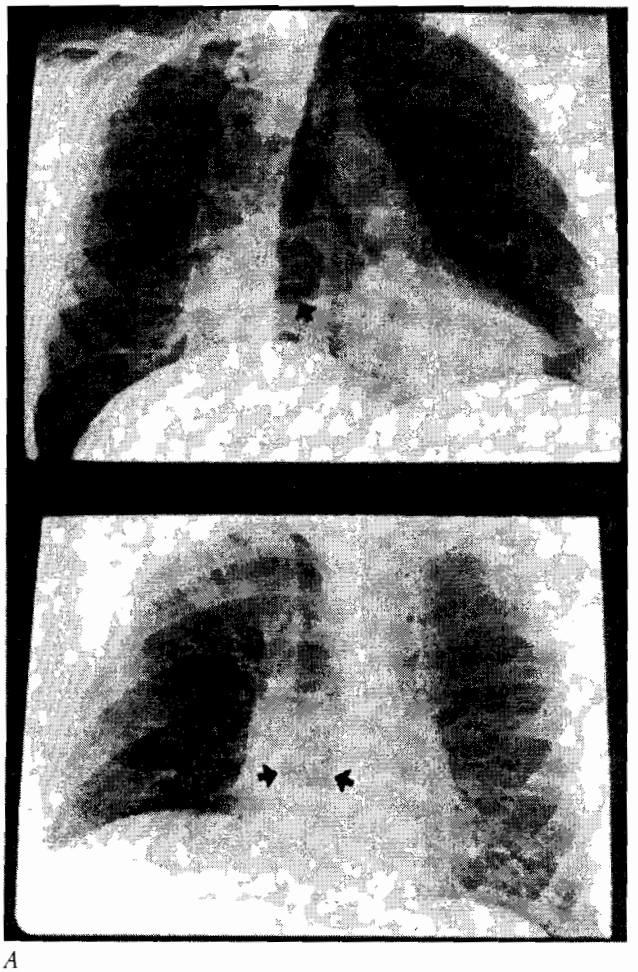
În majoritatea cazurilor, afecțiunea este considerată idiopatică, deși, în trecut, era presupusă frecvent ca fiind datorată bolilor supurative din copilărie (de exemplu, tuse convulsivă). Uneori se asociază cu obstrucție bronșică cronică tumorală, corp străin sau bronhostenoză. În anumite circumstanțe sunt implicate bolile cu imunodeficiență. Sindromul Kartagener (situs inversus, pansinuzită, bronșiectazii) este o afecțiune congenitală rară legată probabil de un defect în structura și funcția ciliară. La mulți pacienți suferinzi în copilărie este prezent un istoric de bronșită recurentă și bronhopneumonie, presupuse a fi virale. Bronșiectazia progresivă constituie o marcă a fibrozei chistice, cu insuficiență respiratorie progresivă care conduce la deces.

Manifestări clinice. Tabloul clinic este dominat de tuse cu producerea unei spute mucopurulente care variază ca volum de la insuficientă până la 500-1000 ml/zi. De obicei, febra este scăzută, cu exacerbări acute. Efectele sistemice ale bolii infecțioase cronice pot domina tabloul, determinând un spectru larg de simptome principale, pierdere în greutate și dezvoltare întârziată. Boala poate apărea la orice vârstă și este egal întâlnită la ambele sexe. În Statele Unite, o incidență crescută neobișnuită este înregistrată la copii născuți în Alaska, dintre care mulți au necesitat tratament chirurgical intensiv (Fig. 16-77). Dispneea este o excepție rară în boala difuză sau în cea progresivă cu cord pulmonar. Hemoptizia apare la aproximativ 50% din pacienți, de obicei tardiv și este importantă la doar 10%. Hemoptiziile serioase se asociază mai frecvent cu abcesul pulmonar decât cu bronșiectazia.

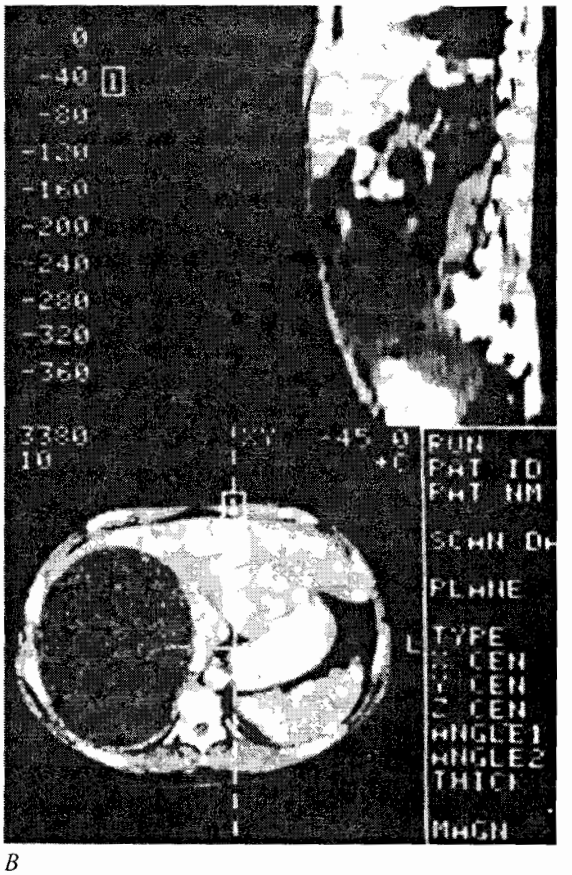
Caracteristicile fizice sunt dominate de semnele bolii cronice și cuprind hipocratism digital și osteoartropatie pulmonară, chiar dacă cianoza este rară. Caracteristicile auscultatorii sunt legate în principal de prezența sau absența pneumonitei asociate și de eficiența toaletei pulmonare. Un istoric de producție abundentă de spută sugerează clar diagnosticul, iar la copii trebuie excluse asocieri ca fibroza chistică, imunodeficiența și deficitul de α_1-antitripsină. Radiografiile toracice sunt nespecifice, dar pot arăta striații liniare și atelectazie în zonele afectate. Bronșiectazia constituie o explicație posibilă pentru „sindromul de lob mijlociu", care reprezintă atelectazia izolată a lobului mediu (Fig. 16-78).

Diagnostic. Bronhoscopia se efectuează pentru a exclude rarele cazuri de obstrucție bronșică corectabilă sau carcinom, pentru a obține culturi corespunzătoare și pentru a aspira arborele traheobronșic. Toaleta pulmonară bronhoscopică atentă poate fi obținută cu beneficii simptomatice durabile surprinzătoare. Bronhografia cu contrast se utilizează ca test definitiv pentru stabilirea anatomiei atunci când se planifică rezecția, dar în prezent a fost înlocuită de TC. Un raport al lui Munro și colaboratorii a comparat secțiuni CT înguste (3 mm) cu bronhografia și a constatat o acuratețe echivalentă pentru ambele tehnici. Prin tehnicile moderne de reconstrucție generată pe computer, TC poate simula o bronhogramă.

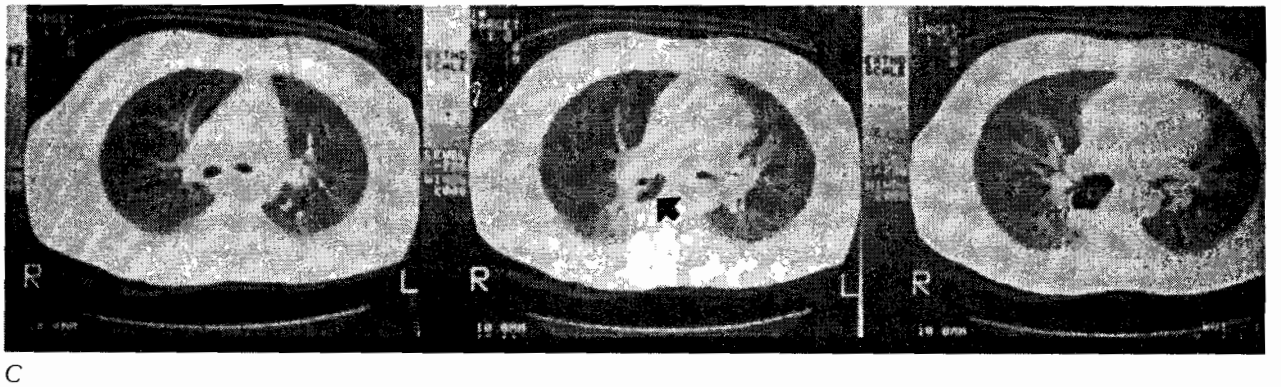
Tratament. Majoritatea pacienților cu bronșiectazii nu necesită tratament chirurgical. Drenajul postural și terapia



A



B

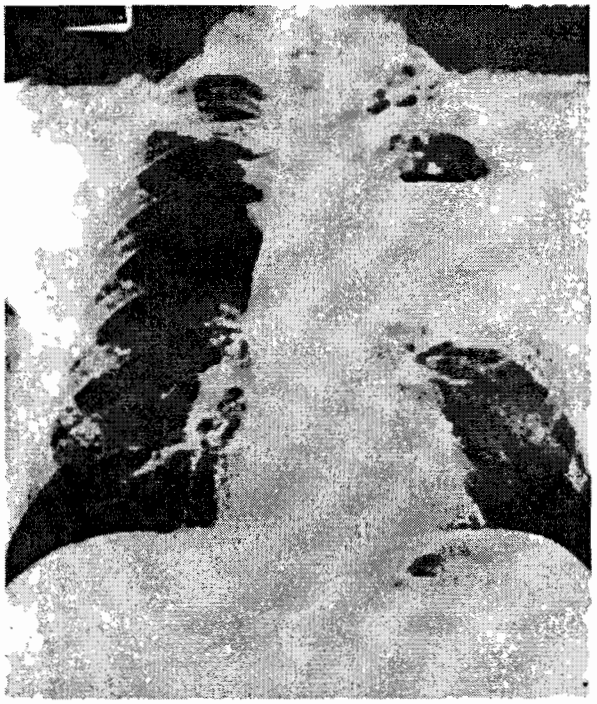


C

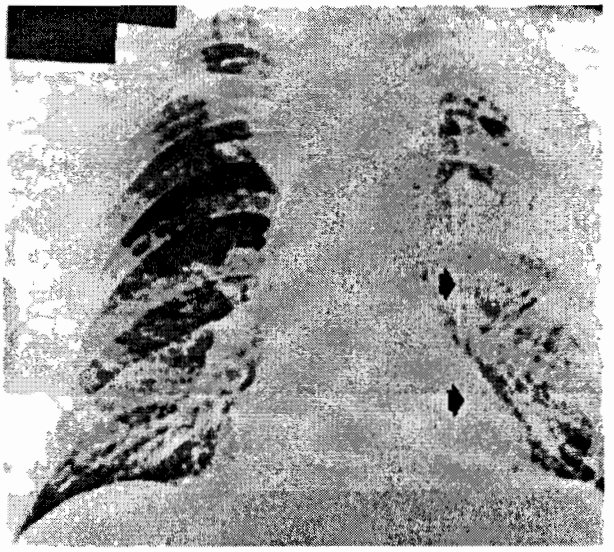
Fig. 16-71. *A.* Acest imigrant iugoslav de 48 de ani era complet asimptomatic, până când a avut un episod tranzitoriu de tuse productivă, abundentă, fetidă. Din incidențele oblice se observă o cavitate mediastinală (vezi săgeți). *B.* TC toracică arată cavitatea care se situează chiar sub trunchiul bronșic principal drept și faptul că aceasta nu comunică cu abdomenul. *C.* TC abdominală evidențiază, în plus, diseminarea infecției cu *Echinococcus granulosus*. Incidența sagitală arată o formațiune pelvică mare, iar secțiunea transversală o formațiune imensă în lobul hepatic drept, conținând câteva chisturi fiice.

fizică toracică (vezi Fig. 16-79) minimalizează retenția de spută purulentă, iar tratamentul antibiotic al tuturor episoadelor de pneumonită trebuie urmat pe timp nedefinit. Când efectele debilitante ale infecției cronice devin proeminente și se are în vedere intervenția chirurgicală, înainte de planificarea rezecției, trebuie definită atent anatomia prin TC. Dacă boala saculară extinsă este limitată la un lob sau segment, la un pacient suficient de simptomatic, rezecția constituie alegerea clară. La copii, interferența cu creșterea este adesea un semn de debilitate. Hemoptizia asociată frecvent cu boala localizată necesită intervenția. Pacienții cu boală bilaterală difuză, dintre care fibroza chistică reprezintă cel mai bun exemplu, beneficiază rar de rezecție și trebuie planificați pentru transplant pulmonar, pe măsură ce se apropie de stadiul terminal de boală.

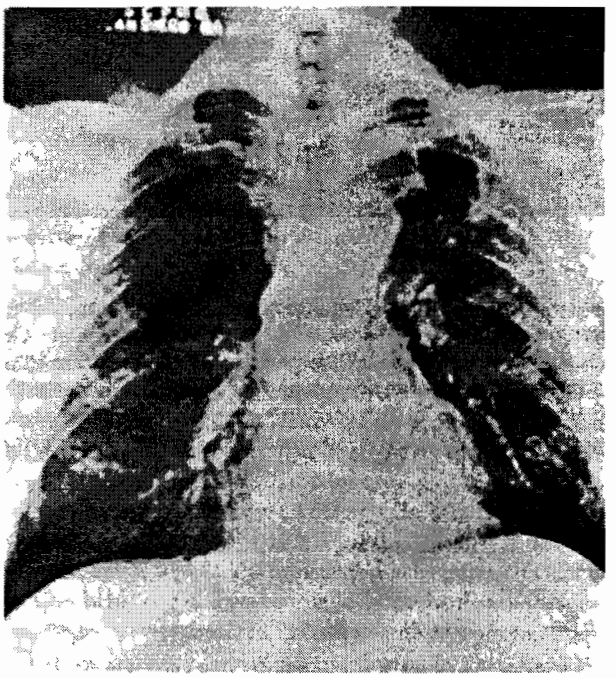
Înainte de rezecție trebuie să se depună un efort maxim pentru a reduce volumul de spută și infecția la toți pacineții. În timpul anesteziei trebuie să avem grijă să prevenim diseminarea secrețiilor infectate în segmentele neafectate. Pentru a proteja plămânul controlateral, se utilizează o sondă endotraheală cu lumen dublu. Ca și în intervenția pentru abcesul pulmonar, riscul de empiem postoperator este mai mare decât pentru chirurgia „curată" și trebuie făcut un efort considerabil la toaleta pulmonară postoperatorie pentru a ne asigura că secrețiile reziduale infectate sunt expectorate. Strategia chirurgicală este reprezentată de îndepărtarea a cât mai puțin plămân normal posibil, fără a intra în focarul central de infecție. Aceasta necesită, de obicei, segmentectomie sau lobectomie și depinde de evaluarea preoperatorie corectă a segmentelor afectate. Pneumectomia este rar indicată în această boală.



A



B



C

Fig. 16-72. *A.* Radiografia toracică arată un abces cavitar mare în lobul superior stâng. Din incidența laterală (nearătată), abcesul pare foarte anterior și aderent la pleura parietală, făcându-l ideal pentru drenajul percutanat. *B.* La patul pacientului, a fost inserat un tub toracic (vezi săgeata) în cavitatea abcesului și s-au drenat 900 ml de puroi gros, în primele 48 de ore. După o săptămână, tubul a fost tăiat, lăsând un scurt segment în cavitate ca drenaj direct. Pacientul a fost trecut pe antibiotice orale, iar tubul a fost îndepărtat 4 săptămâni mai târziu. *C.* O radiografie toracică efectuată la 3 luni după îndepărtare a arătat o cicatrice reziduală mică și o vagă schițare a cavității în lobul superior stâng (După: *Mengoli L: Giant lung abcess treated by tube thoracostomy. J Thorac Cardiovasc Surg 90:189, 1985, cu permisiunea.*)

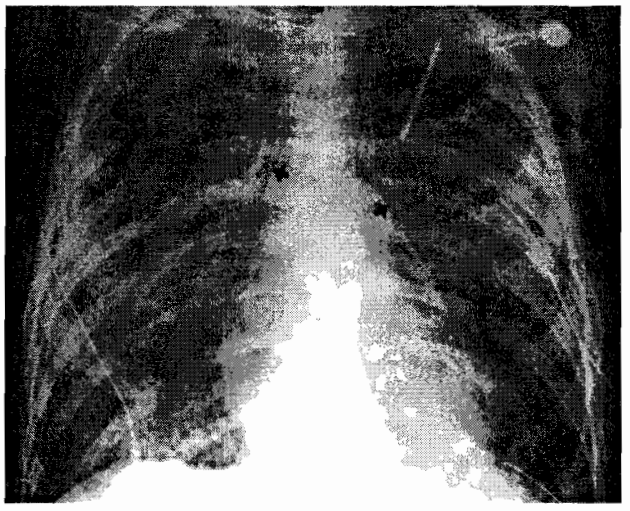


Fig. 16-73. Acest bărbat homosexual de 31 de ani, cu SIDA a dezvoltat pneumonie cu *Pneumocystis*. Infiltratele voalate, difuze, bilaterale tipice sunt evidente. Cu toate că pacientul avea un tub toracic pe partea dreaptă și două pe partea stângă, el prezenta cantități mari de aer subcutanat și mediastinal (vezi săgeți), precum și un pneumotorax persistent la vârful stâng. Pacientul a decedat printr-o suprainfecție cu *Pseudomonas* și *S. aureus* și un total de șase tuburi toracice inserate.

Asemănător cu multe situații clinice în care alegerea terapiei se bazează mult pe efectele asupra calității vieții, nu există studii prospective controlate pentru a compara beneficiile relative ale tratamentului medical față de cel chirurgical. În general, zonele izolate de bronșiectazii au o evoluție favorabilă după rezecție. Într-un studiu din Turcia pe 487 de pacienți tratați de-a lungul unei perioade de 12 ani, cuprinzând 190 tratați prin pneumectomie, mortalitatea a fost de 3,5%, iar 71% erau asimptomatici (urmărire de la 4 luni la 10 ani). O surprinzător de bună calitate a vieții a fost descrisă de Laros și colaboratorii din Olanda la 30 de pacienți tratați neobișnuit prin rezecții bilaterale extinse (11-13 segmente) și urmăriți timp de 30 de ani. Comparativ, alți autori au estimat că 70% din pacienții tratați medical dezvoltă simptome persistente sau progresive.

Tuberculoza

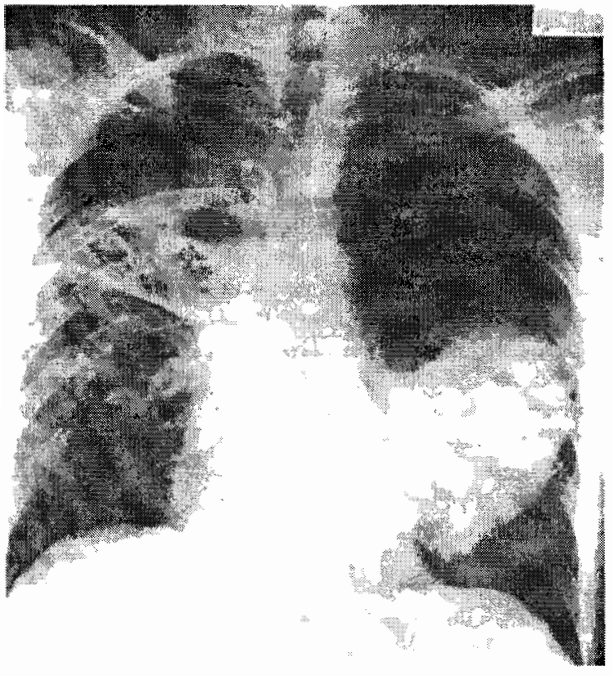
Scrierile sanscrite din 6000 Î.Hr. menționau tuberculoza ca suverana bolilor. Tuberculoza, denumită apoi *phthisis*, era bine cunoscută de Hippocrat. Generația care a început să înfrunte lupta incertă cu complexul SIDA trebuie să-și amintească faptul că tuberculoza pulmonară a fost epidemică în Europa în cursul secolelor XVIII și XIX și luase o amploare extraordinară la adulții tineri, în floarea vârstei, semănând mult cu efectul devastator al SIDA de astăzi. În anii 1940, în Statele Unite, rezecția pulmonară pentru tuberculoză avea o rată de mortalitate de aproximativ 25%, chimioterapia eficientă neexistând până în 1944, când a fost descoperită streptomicina. Tuberculoza a rămas parțial epidemică în Statele Unite (Alaska) până la începutul anilor 1960. Până recent, tratamentul modern al tuberculozei era redus la o simplă rețetă de terapie medicală utilizând combinații de antibiotice.

În ultima decadă s-a înregistrat o recrudescență a tuberculozei care a determinat o îngrijorare semnificativă a sănătății publice. Necomplianța la terapia medicamentoasă printre populațiile cu risc particular, pacienții din straturile socio-economice joase și drogați, a dat naștere la un microorganism mai virulent, rezistent la multiple droguri (RMD). Populația crescută de pacienți imunocompromiși, fie prin SIDA, fie prin terapia medicamentoasă posttransplant, a mărit fondul de înalt susceptibili. Multe autorități anticipează o întoarcere la necesitatea de izolare relativă, pe termen lung a unui pacient infectat cu RMD și boală activă și o revenire la tehnicile chirurgicale controversate, chiar dacă aproape uitate, caracteristice erei tratamentului premedicamentos.

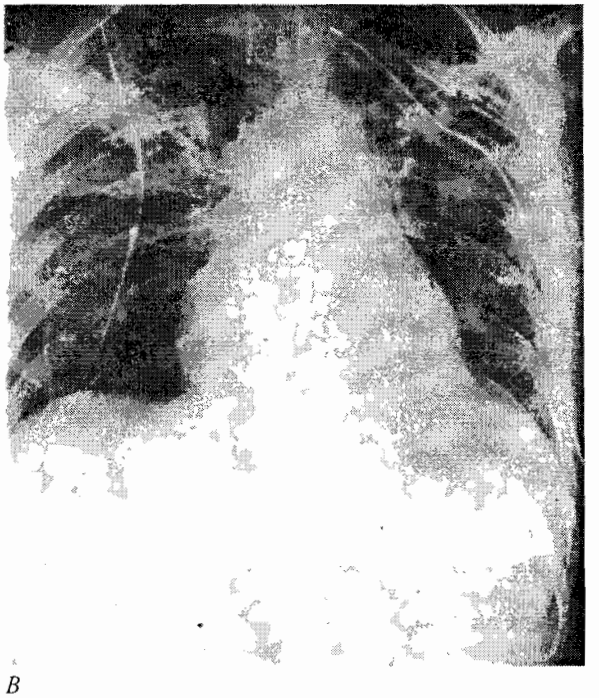
Fiziopatologie și manifestări clinice. O infecție pulmonară cu *Mycobacterium tuberculosis* se comportă ca un abces pulmonar, cu diferențe semnificative bazate în principal pe caracteristicile de creștere specifică a microorganismului și pe natura răspunsului gazdei. Infecția primară este, de obicei, asimptomatică și „se vindecă" spontan. Boala devine aparentă clinic când se reactivează o infecție latentă dobândită anterior, de obicei în segmentele apicale sau posterioare ale unui lob superior sau în segmentul superior al unui lob inferior. La o gazdă imunocompetentă, ciclul caracteristic al necrozei cazeoase și formarea cicatricei (infecția primară vindecată) care se produce în final echivalează cu un abces pulmonar tuberculos cronic. La fel ca într-un abces pulmonar piogen, focarul central latent de infecție tinde să stabilească o comunicare cu arborele traheobronșic, determinând o cale pentru drenajul și expectorarea sputei purulente, încărcată cu bacili tuberculoși și permițând intrarea aerului care produce o cavitate. Extensia finală a infecției este determinată de cantitatea inoculului, competența imună a gazdei și succesul medicamentelor antituberculoase. Progresia rapidă poate să producă un empiem tuberculos care înconjoară un plămân distrus. În cazul în care creșterea bacilului este controlată, cavitatea se poate colaba și oblitera sau poate rămâne deschisă nedefinit. Astfel de cavități („deschise negative") nu mai constituie situsuri de infecție tuberculoasă, dar rămân locuri potențiale pentru o infecție secundară, exemplul clasic fiind „o minge fungică" de *Aspergillus* (micetom).

La fel ca într-un abces pulmonar și bronșiectazie, procesul inflamator intens de la periferia cavității are tendința de a favoriza hipertrofia ramurilor arteriale bronșice și pulmonare. Acestea pot fi erodate de procesul necrotizant din centrul cavității, producând hemoptizie, care poate fi fatală. Vasul responsabil este cel mai frecvent o ramură arterială bronșică dilatată, cunoscută ca *anevrism Rasmussen*. Conduita unei hemoragii traheobronșice masive a fost discutată în legătură cu abcesul pulmonar. Deoarece o cavitate tuberculoasă este cu probabilitate cronică, atunci când apare o hemoragie majoră, vasul implicat este mai mare decât cel observat într-un abces pulmonar piogen, iar rezecția pulmonară de urgență este frecvent necesară.

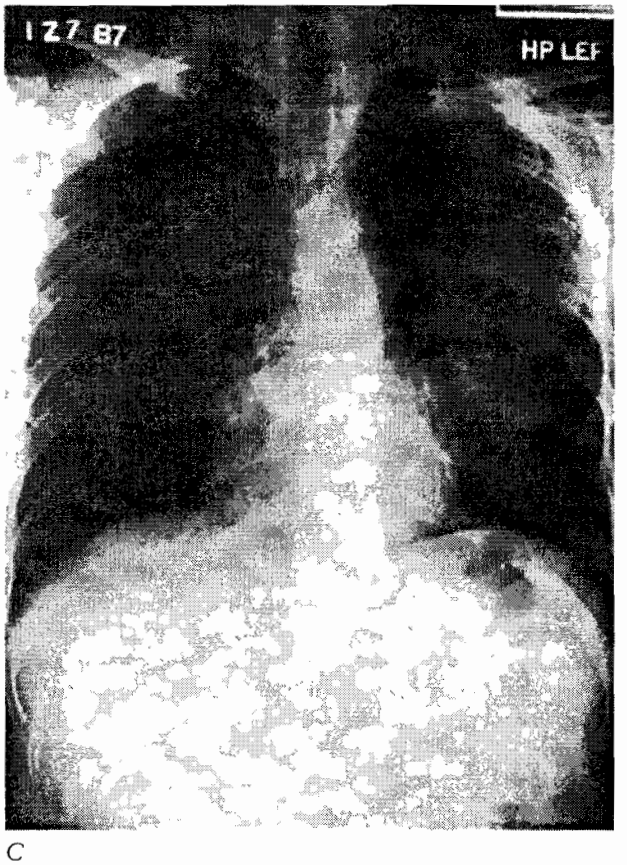
Uneori, cel mai intens proces inflamator este limitat la ganglionii limfatici regionali, care se pot mări suficient pentru a produce stenoză bronșică și atelectazie distală, o cauză de sindrom de lob mediu. Dacă acesta apare distal, spre o cavitate în evoluție, expansiunea rapidă poate apărea ca rezultat al captării aerului, producând o „cavitate în tensiune". Ganglionii responsabili sunt plini cu granuloame cazeoase. De asemenea, stenoza bronșică discretă poate fi observată, fără dovada unei compresiuni extrinseci, caz în care este atribuită unei bronșite tuberculoase intense care apare într-un segment ce drenează o infecție parenchimatoasă activă.



A



B

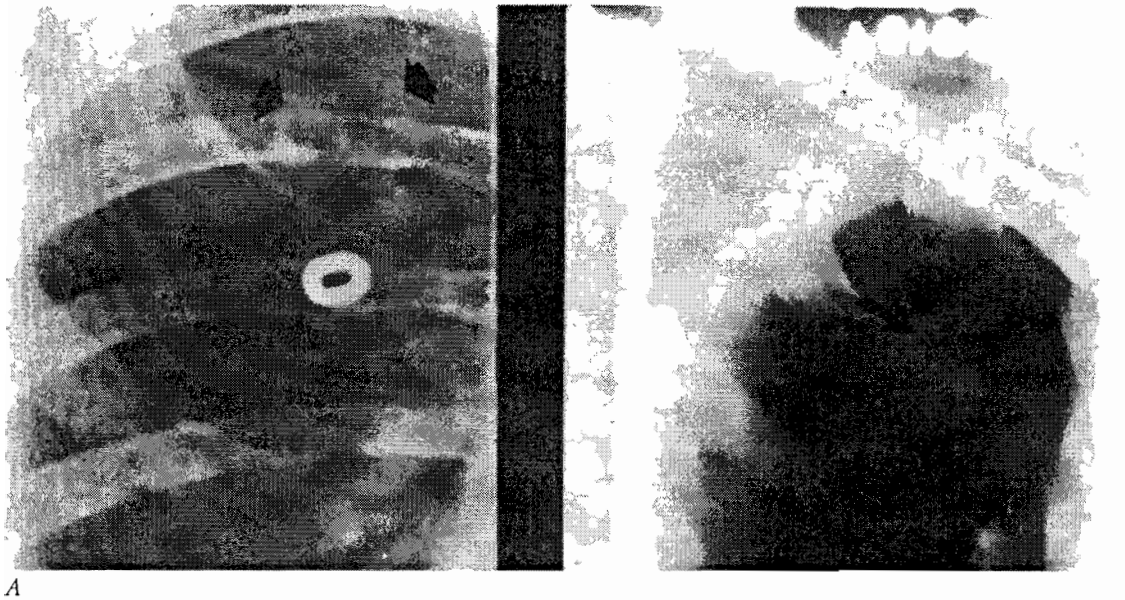


C

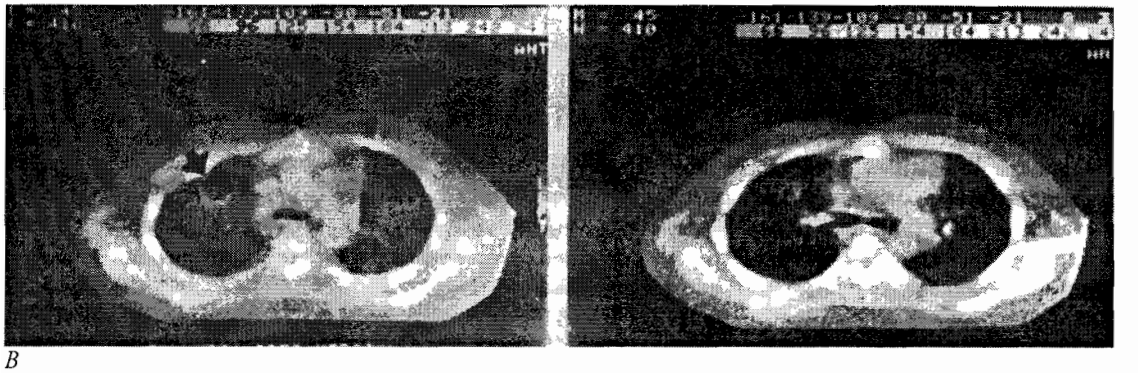
Fig. 16-74. *A.* Acest bărbat de 24 de ani, consumator de droguri intravenoase, cu SIDA, a dezvoltat pneumonie cu *Pneumocystis* și pneumotorax bilateral. *B.* Cu două tuburi toracice pe fiecare parte, în final partea dreaptă s-a rezolvat. O scurgere mare de aer a persistat pe stânga. Deoarece infecția s-a vindecat remarcabil de bine prin tratament medical, a fost aleasă intervenția. Printr-o toracotomie stângă, un număr mare de vezicule apicale au fost suturate și s-a efectuat abraziunea pleurei. *C.* Această radiografie toracică obținută după externarea din spital arată un rezultat precoce bun, neobișnuit în tratamentul SIDA.

Într-un caz tipic de tuberculoză pulmonară, diagnosticul este ușor de stabilit pe baza modificărilor cavitare caracteristice care apar pe o radiografie toracică într-un lob superior, la un pacient cu test pozitiv la derivatul proteic purificat (PPD) și din a căror spută a crescut *M. tuberculosis*. O radiografie sugestivă fără culturi pozitive nu confirmă diagnosticul, iar un test la PPD negativ nu exclude o tuberculoză activă. Diagnosticul pozitiv este stabilit prin creșterea microorganismului în cultură (Fig. 16-80). O colorație acid-rezistentă pozitivă oferă un diagnostic temporar înalt sugestiv, dar nu poate face diferențierea completă între *Nocardia* și *M. tuberculosis*.

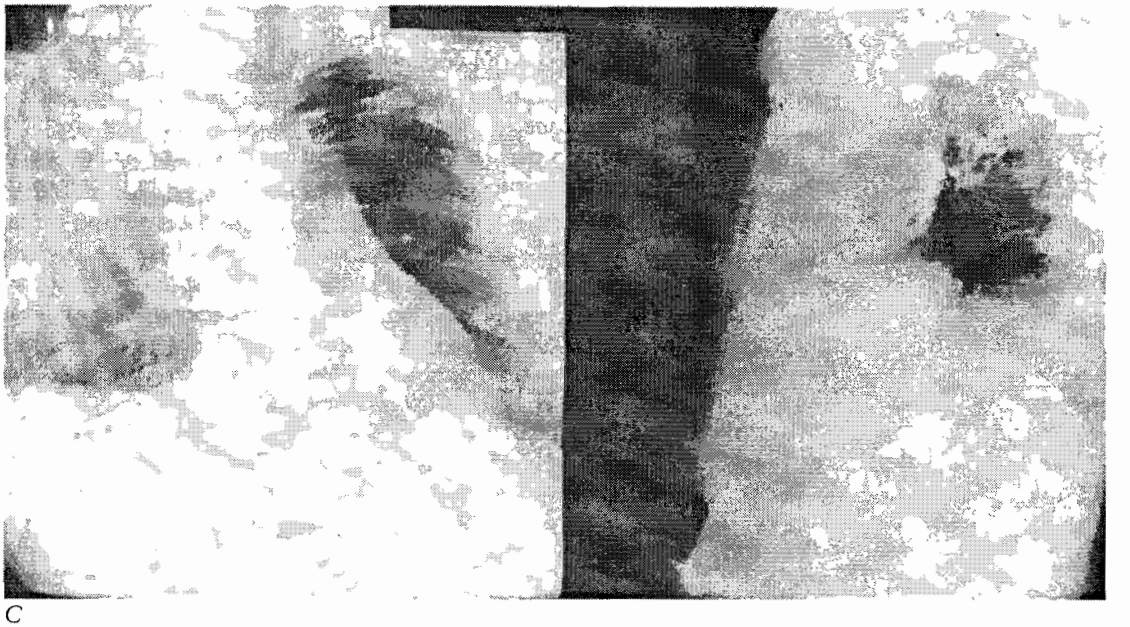
Cultura permite și identificarea mycobacteriilor „atipice" care necesită o mențiune specială. Clinic și patologic, infecția



A



B



C

Fig. 16-75. *A.* La opt luni după un transplant cardiac, acest tânăr de 19 ani a dezvoltat o cavitate cu pereți subțiri în lobul superior drept, observată (vezi săgeți) pe un câmp mărit al apexului drept – în stânga și pe o tomogramă – în dreapta. *B.* TC a leziunii (vezi săgeți). Cavitatea a început să crească rapid și s-a efectuat lobectomia superioară dreaptă. Leziunea s-a dovedit a fi un aspergilom. *C.* În final, a fost necesară toracoplastia pentru controlul unei scurgeri persistente de aer cu pneumotorax. Este arătată o radiografie toracică postoperatorie tardivă. Infecția nu a recidivat niciodată și pacientul a fost capabil să reia o activitate aproape normală.

Fig. 16-76. Secționarea acestui lob inferior drept arată una din câteva cavități bronșiectatice chistice cu pneumonie localizată în vecinătate.

cu o *Mycobacterie* atipică nu se poate diferenția de infecția cu *M. tuberculosis*. Rezistența la multiple medicamente antituberculoase este frecventă printre mycobacteriile atipice, iar șansele de vindecare nechirurgicală depind de acuratețea evaluării unei terapii medicale corespunzătoare. Cultura devine importantă pentru identificarea unei specii deosebite și pentru caracterizarea sensibilității ei medicamentoase. Chiar printr-un tratament medical cu succes, se poate anticipa utilizarea a trei sau patru droguri, timp de 2 până la 4 ani. Din cauza rezistenței medicamentoase, un procent mai mare de infecții pulmonare micobacteriene atipice față de cele

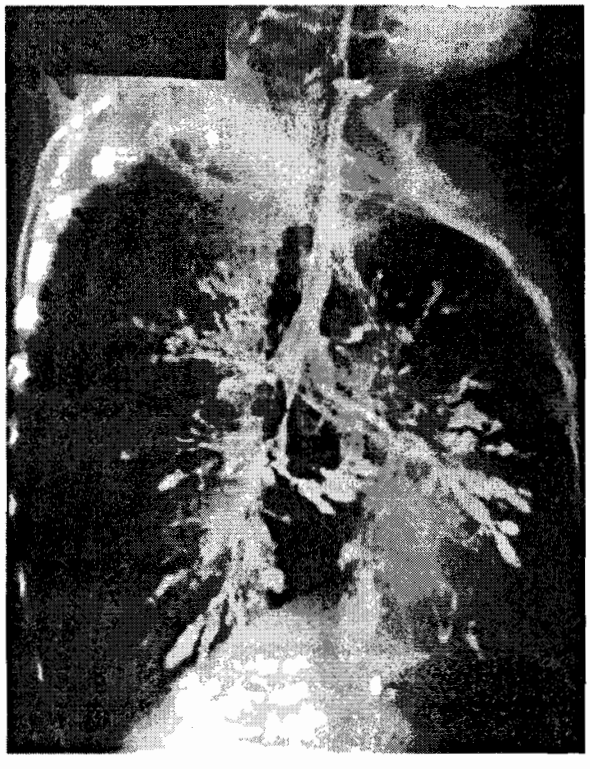


Fig. 16-77. Bronhograma obținută la un copil în vârstă de opt ani născut în Alaska arată bronșiectazii întinse, saculare și chistice. Acest copil, de altfel normal, a avut ca sugar și devreme în timpul copilăriei, un istoric de infecții respiratorii repetate, presupuse a fi virale. *(Courtesy of J.P. Wilson.)*

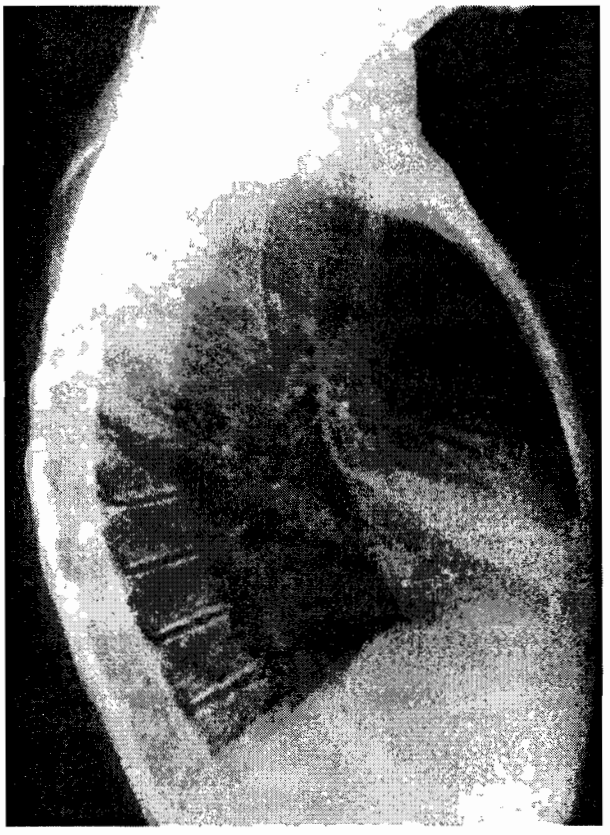


Fig. 16-78. Această radiografie toracică laterală arată o densitate cu margini ascuțite care se suprapune peste umbra inimii și corespunde lobului mijlociu colabat. Rezecția lobului fibros a relevat bronșiectazii marcate ale bronhiilor segmentare (sindrom de lob mediu).

tipice necesită intervenție chirurgicală. *M. kansasii* și *M. avium-intracellulare* sunt speciile cel mai frecvent asociate cu afectare pulmonară (Tabel 16-13).

Tratament. Tratamentul chirurgical al tuberculozei constituie în mod obișnuit o procedură electivă efectuată după o perioadă de tratament cu medicamente antituberculoase. Intervenția de urgență este necesară doar pentru

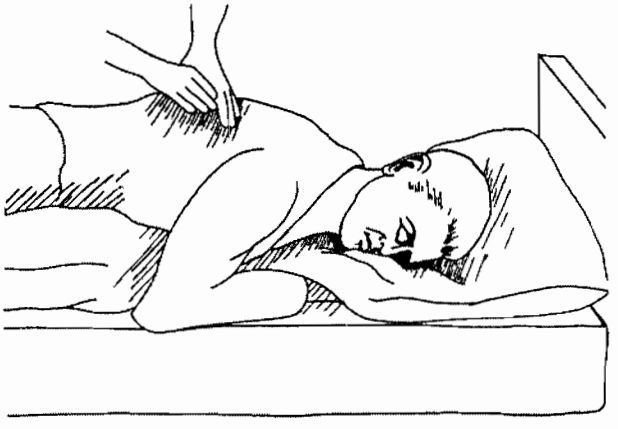
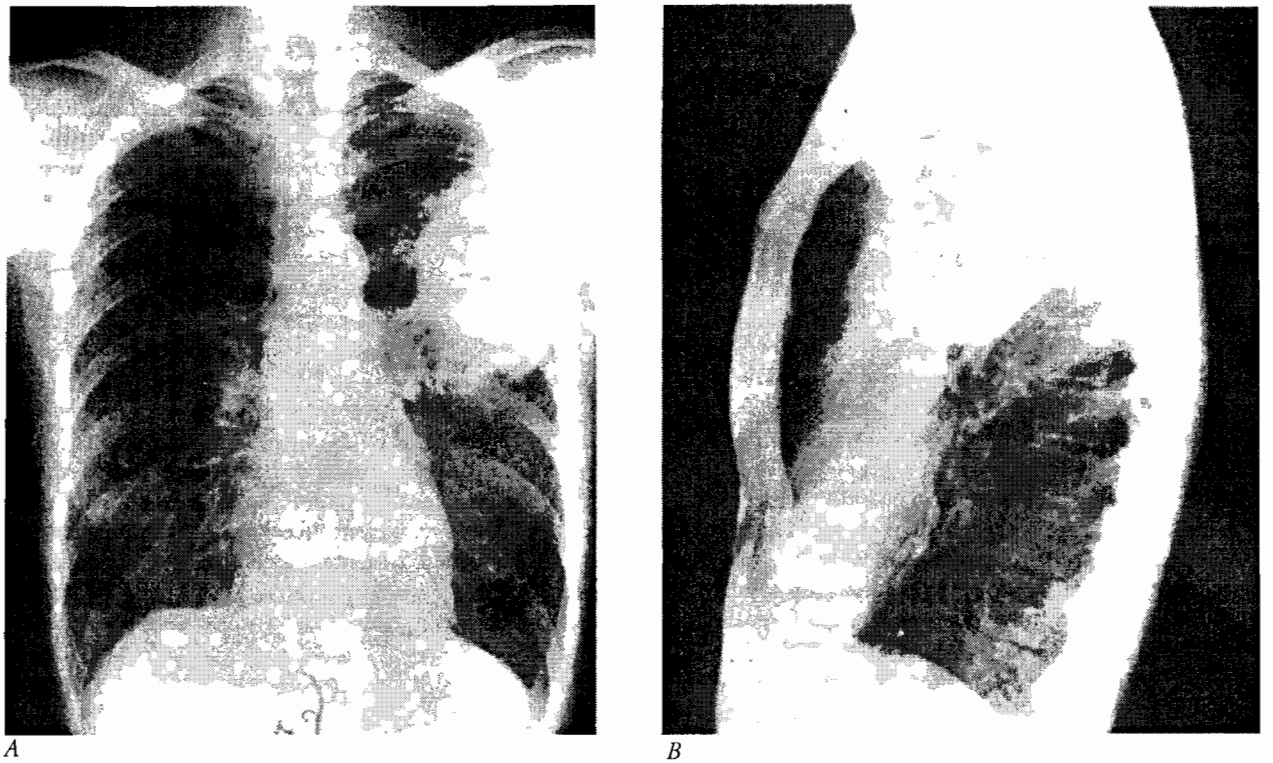


Fig. 16-79. Drenajul postural combinat cu terapia fizică toracică este important în managementul medical al bronșiectaziei și în îngrijirea preoperatorie a pacienților care necesită rezecție pulmonară.



A *B*

Fig. 16-80. Tuberculoză pulmonară activă. *A.* și *B.* O opacitate mare în lobul superior stâng care s-a asociat cu atipie marcată a celulelor obținute prin bronhoscopie și frotiu din spută negativ pentru bacili acid-rezistenți. Lobul rezecat a arătat tuberculoză activă, fără cavitație.

hemoragia cu potențial fatal sau pentru scurgerea masivă de aer dintr-un pneumotorax în tensiune. În aceste cazuri, procedura de ales este aproape întotdeauna lobectomia sau segmentectomia. Precauțiile tehnice necesare pentru a minimaliza riscul de diseminare a infecției, traheobronșic sau pleural, sunt aceleași cu cele discutate în ceea ce privește rezecția unui abces pulmonar. Alte indicații pentru rezecție sunt (1) distrugerea pulmonară extinsă cu fistulă bronhopleurală și empiem, (2) boală activă persistentă cu microorganisme rezistente la medicamente, (3) incapacitatea de a exclude coexistența unui carcinom bronșic și (4) bronhostenoza posttuberculoasă cu infecție netuberculoasă recurentă. Au existat întotdeauna unele controverse cu privire la rezecția (5) unei cavități „deschise negative". La acești pacienți, cu spută negativă, scopul tratamentului este de a ne asigura că într-adevăr cavitatea însăși este negativă. Există dovezi considerabile că tratamentul medical bine condus timp îndelungat determină rezultate cel puțin la fel de bune ca cele de după rezecție. Cooperarea parțială la un regim medicamentos favorizează apariția de tulpini rezistente, astfel că pacienții necomplianți sunt candidați inadecvați pentru tratamentul medicamentos al unor cavități reziduale mari și trebuie supuși rezecției. Această discuție se aplică în aceeași măsură pentru infecțiile Mycobacteriene tipice și atipice.

Uneori, un pacient are o infecție activă persistentă, însă cu o rezervă ventilatorie limitată, astfel încât rezecția nu va putea fi tolerată. În aceste circumstanțe, terapia de colaps pulmonar (de exemplu, toracoplastia) constituie o alternativă justificată. Toracoplastia este destinată colabării porțiunii pulmonare afectate, pentru a favoriza vindecarea, care poate fi remarcabil de eficientă. Colapsul se obține fără intrarea în spațiul pleural, prin efectuarea rezecției extrapleurale a primelor cinci coaste, urmată la 10-14 zile de rezecția coastelor șase și șapte. Cu toate că această procedură își are originea în tratamentul tuberculozei, principiul colabării peretelui toracic este utilizat uneori și pentru a oblitera spațiul pleural după o rezecție pulmonară, în special în conduita tuberculozei.

Infecții granulomatoase cronice

În jurul anilor 1900, toți agenții patogeni fungici erau izolați și denumiți, însă recunoașterea rolului lor în boli a trecut printr-o evoluție caracteristică. Inițial se considera că

Tabelul 16-13
Clasificarea Mycobacteriilor atipice

Grup Exemplu	*Leziunea principală*	
I. Fotocromogene	*Mycobacterium kansasii*	Boală pulmonară
II. Scotocromogene	*Mycobacterium scrofulaceum*	Limfadenită cervicală
III. Noncromogene	*Mycobacterium intracellulare* (Bacillus Battey)	Boală pulmonară
IV. Cu creștere rapidă	*Mycobacterium marinum*	Granulom tegumentar de piscină

erau infecții rare și fatale, însă pe măsură ce acuratețea diagnosticului a crescut, a devenit clar că infecția ușoară, asimptomatică este de departe mai frecventă. În prezent, balanța începe să se încline oarecum înapoi, deoarece infecțiile fungice își găsesc calea în rezervorul crescut de pacienți imunocompromiși iatrogen. Caracteristicile comune tuturor infecțiilor fungice cuprind manifestările schimbătoare la gazdele compromise, sensibilitatea la amfotericină B și mimarea unui carcinom sau a unei tuberculoze. Amfotericina B este un medicament foarte important, care remite majoritatea infecțiilor fungice tratabile medical, dar este și un drog foarte toxic care nu poate fi administrat la fel de nonșalant cum se administrează medicamentele antituberculoase. Anumiți bacili (ca de ex. *Actinomyces* și *Nocardia*) determină, de asemenea, infecții granulomatoase.

Actinomicoza. Mulți ani *Actinomyces* erau greșit clasificate ca fungi, deoarece ele formează hife ramificate și spori. Abia în ultimii 20 de ani s-a recunoscut că *Actinomyces* sunt bacterii. Această distingere taxonomică are relevanță terapeutică, deoarece agenții patogeni din acest grup sunt foarte sensibili la penicilină și sulfamide, dar nu la amfotericină B.

Actinomicoza este determinată de *A. israelii*, un bacil filamentos anaerob care nu se găsește în natură, însă este un comensal normal al cavității orale și criptelor amigdaliene. Nu se știe ce determină ca acest microorganism să devină un patogen invaziv, dar în aproximativ trei sferturi din cazuri poate fi identificat un anumit tip de factor predispozant, ca de exemplu imunosupresia sau afectarea barierelor tisulare locale (adică, extracția dentară). Aproape 60% din cazuri sunt cervicofaciale și doar 15% sunt toracice. Se presupune că infecția toracică rezultă din aspirarea secrețiilor infectate. Clasic, boala se caracterizează prin supurație, formarea unui abces și traiect sinusal și invazia persistentă, cu distrugerea completă a planurilor tisulare. Astăzi sunt observate multiple traiecte sinusale la doar o treime din cazuri, iar leziunea este întâlnită mai frecvent ca proces parenchimatos care mimează un carcinom bronșic. Când se observă implicarea coastelor sau extensia la structurile mediastinale, fără un diagnostic de cancer, actinomicoza trebuie să fie în fruntea listei de posibile cauze (Fig. 16-81).

Sputa expectorată, substanța din traiectul sinusal și biopsia materialului conțin granule sulfurice care reprezintă aglomerări galben-maronii de microcolonii. Aceste caracteristici sunt foarte sugestive, dar deoarece și *Nocardia asteroids*, anumiți fungi și *S. Aureus* sunt capabili să producă aglomerări de elemente asemănătoare cu granulele sulfurice, confirmarea diagnosticului constă în identificarea bacililor în granule, pentru care sunt necesare colorații speciale. Culturile sunt pozitive la doar aproximativ un sfert din pacienți.

Microorganismul este sensibil la penicilină, deși pentru a penetra coloniile dense sunt necesare doze mari, însă tratamentul medical are, în mod frecvent, un succes total. Strategia chirurgicală este de a stabili un diagnostic corect, într-un stadiu precoce de boală. Deoarece afecțiunea poate semăna macroscopic cu infecțiile fungice și cu carcinomul și deoarece colorațiile tisulare sunt esențiale pentru diagnostic, intervenția este frecvent necesară pentru a obține material de biopsie adecvat. Stabilirea diagnosticului este urmată de doze mari de penicilină intravenos și o cură ulterioară lungă de administrare orală. Rezecția este rar necesară, exceptând cazurile neobișnuite avansate, cu răspuns inadecvat la penicilină.

Nocardioza. Nocardioza este determinată de *N. asteroides*, un bacil aerob acid-rezistent larg răspândit în natură ca saprofit, în pământ și la animalele domestice. Este un agent patogen rar, cu excepția gazdelor imunocompromise, manifestându-se cel mai des ca infecție toracică, care debutează ca un proces pneumonic dificil de diferențiat macroscopic de tuberculoză, infecții fungice și carcinom. Poate mima îndeaproape și actinomicoza, cu implicarea peretelui toracic, formarea de traiect sinusal și producerea de granule sulfurice. Frecvent, infecția acută este mult mai agresivă decât actinomicoza, cu necroză pulmonară extinsă și formare de abces și cu diseminare metastatică spre sistemul nervos central și alte locuri.

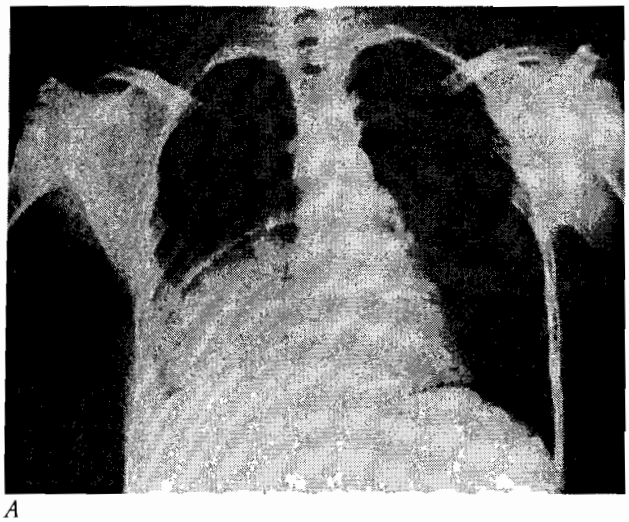
Nocardia este relativ ușor de cultivat și identificat prin colorații standard, astfel că diagnosticul este stabilit prin periaj sau biopsie cu ac și chiar din sputa expectorată. Microorganismul este sensibil la sulfamide, care constituie, de obicei, un tratament eficient. În cazurile cu răspuns slab, pot fi adăugate alte medicamente (trimetoprim-sulfametoxazol, minociclină) cu rezultate bune, iar chirurgia este pur auxiliară la majoritatea pacienților. Dacă sunt necesare, rezecția pulmonară, drenajul empiemului și proceduri similare sunt efectuate în siguranță.

Infecții fungice

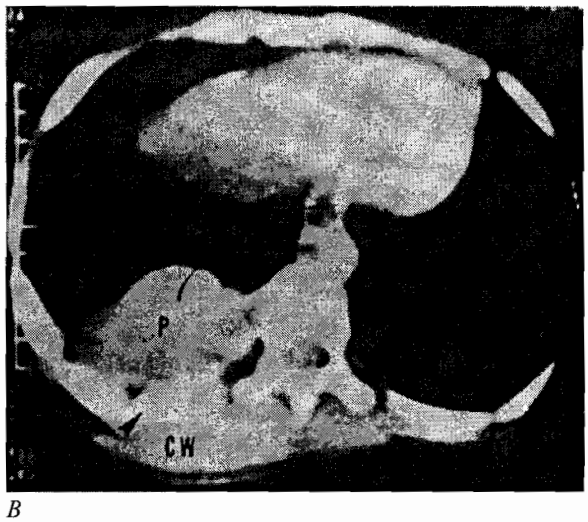
Histoplasmoza. Histoplasmoza este cea mai întâlnită infecție fungică din Statele Unite. *Histoplasma capsulatum* este un fung dimorf frecvent în văile râurilor mari din Vestul Mijlociu (Ohio și Mississippi), unde trăiește sub formă de micelii, în pământ, materialul organic descompus și guano. El preia forma de fung după inhalare, în citoplasma alveolelor pulmonare. Este extrem de comun în zonele endemice ca infecție asimptomatică; severitatea bolii este determinată de cantitatea inoculată și de competența imună a gazdei. Inhalarea unui inocul mare poate produce, la organismele normale, izbucnirea unei afecțiuni pneumonice acute și de obicei apare după o perturbare a mediului înconjurător, ca excavarea sau demolarea. Astfel de infecții se vindecă în mod obișnuit fără un tratament specific, dar nu înainte de apariția diseminării largi limfatice și hematogene, ultima manifestându-se ca noduli calcificați răspândiți în plămâni, mediastin, splină și ficat. La pacienții simptomatici, boala poate lua multe forme și adesea este diferențiată de tuberculoză doar prin cultură. Există teste de reactivitate tisulară, dar nu sunt la fel de sigure ca derivatul proteic purificat (PPD). Diagnosticul serologic este și el disponibil, însă nu mai este sigur și poate fi interpretat greșit dacă este obținut ca urmare a testelor tegumentare. Ca și în tuberculoză, diagnosticul definitiv necesită creșterea microorganismului din eșantioane patologice.

Amfotericina B este tratamentul eficient la majoritatea pacienților și este aproape întotdeauna tratamentul de ales într-o afecțiune importantă, o dată ce s-a stabilit diagnosticul. Majoritatea infecțiilor sunt asimptomatice sau moderat simptomatice și auto-limitate, iar chimioterapia nu este recomandată pentru conversia testului tegumentar, ca în tuberculoză.

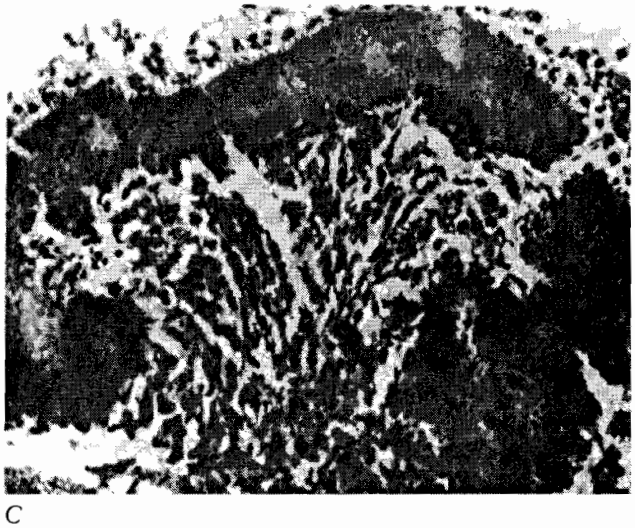
Intervenția este practicată mai des decât în tuberculoză. Boala cavitară este comună, iar într-un mare studiu recent dintr-o zonă endemică (Tennessee), aceasta a fost cea mai frecventă indicație pentru rezecție. Este posibilă progresarea cavităților mari, cu pereți groși la care nu s-a reușit micșorarea după o cură de amfotericină B, acestea putând fi rezecate cu o morbiditate și mortalitate reduse. Altă indicație frecventă



A



B



C

Fig. 16-81. Un băiat de 14 ani s-a prezentat la spitalul local cu o „umflătură" pe spatele său care a crescut de aproximativ o lună. El își aduce aminte de un episod de pneumonie dreaptă cu 10 luni înainte. *A.* Radiografia toracică la internare a arătat o opacitate în câmpul pulmonar drept inferior și levoscolioză ușoară. *B.* TC a regiunii toracice inferioare a relevat o formațiune care implică pleura (P) și peretele toracic (CW), cu îngroșarea coastei a opta (săgeata). Secțiuni CT ale primei vertebre lombare arată leziuni osteolitice (neindicate). *C.* Biopsia tumorii a indicat colonii aglomerate caracteristice de *Actinomyces.* Pacientul a fost tratat cu penicilină intravenos 6 luni și per os 12 luni. Radiografia toracică s-a normalizat în 3 luni. (După: *Golden N, Cohen H, et al: Clin Pediatr 24:646, 1985, având permisiunea.*)

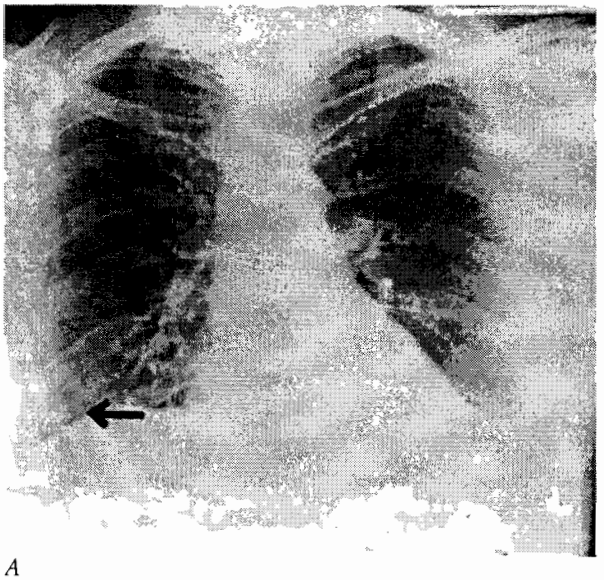
pentru intervenția chirurgicală este incapacitatea de a stabili un diagnostic definitiv, în special când leziunea se prezintă ca un nodul pulmonar solitar concordant macroscopic cu un carcinom (Fig. 16-82). La fel ca în tuberculoză, hemoptizia poate necesita intervenția, iar bronhostenoza produsă prin compresiune ganglionară extrinsecă poate necesita rezecție.

Faza limfogenă a diseminării *Histoplasmei* determină, la unii pacienți, o mărire remarcabilă a ganglionilor, producând simptome legate de compresiunea structurilor mediastinale, iar aspectul radiografic seamănă cu cancerele mediastinale. Implicarea mediastinală poate produce și o mediastinită sclerozantă cu obstrucția venei cave superioare, a arterelor sau a venelor pulmonare, a esofagului sau a arborelui traheobronșic. Acestea pot necesita corectarea chirurgicală prin bypass venos cu grefare autogenă pentru a ameliora simptomele sindromului de venă cavă superioară. Fiziopatologia răspunsului desmoplastic la infecție nu este pe deplin cunoscută, dar este o reacție idiosincrazică.

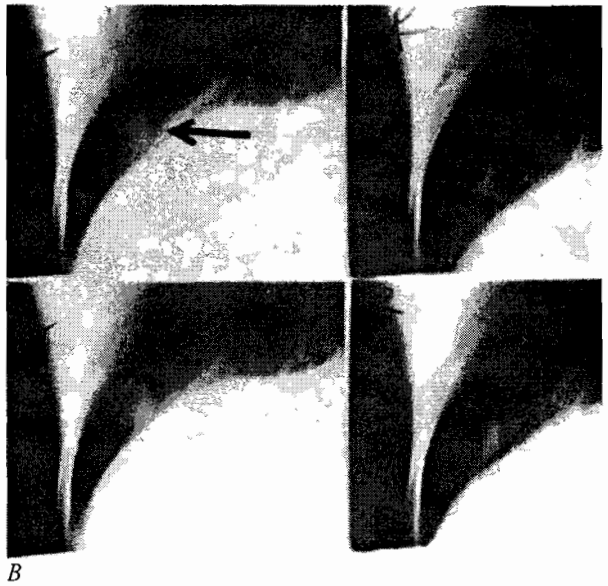
Coccidiomicoza. Coccidiomicoza este a doua infecție fungică ca frecvență, întâlnită în Statele Unite. *Coccidioides immitis* este un fung dimorf care se găsește sub formă de micelii, ca saprofit, în solurile aride din America de Sud-Vest. Artrosporii eliberați de hife sunt inhalați și inițiați spre faza parazitică, prin transformarea în mici sfere care eliberează endosporii infectanți. Într-un organism normal, majoritatea infecțiilor sunt asimptomatice, dar unele se vor manifesta ca „valea febrei", constând într-o formă ușoară de pneumonie. Microorganismul este ușor de recunoscut din spută sau eșantioanele patogene. Testele tegumentare și titrurile serologice sunt aproape întotdeauna pozitive în boala activă, dar sunt ambigue în formele cronice și asimptomatice de infecție. Cu excepția unei tendințe de a forma cavități cu pereți subțiri, spectrul patologiei macro- și microscopice este similar celui observat în histoplasmoză, tuberculoză și alte infecții fungice. În majoritatea circumstanțelor, apare rezoluția spontană.

Pentru pacienții cu afecțiune simptomatică, necesitând tratament, amfotericina B constituie terapia primară. Ca și în histoplasmoză, la majoritatea pacienților, plămânii oferă o barieră eficientă împotriva bolii sistemice semnificative, iar tratamentul specific nu este necesar. Infecția pulmonară necrotizantă agresivă și boala diseminată se întâlnesc, de obicei, la gazdele imunocompromise și necesită tratament medical timpuriu și intensiv.

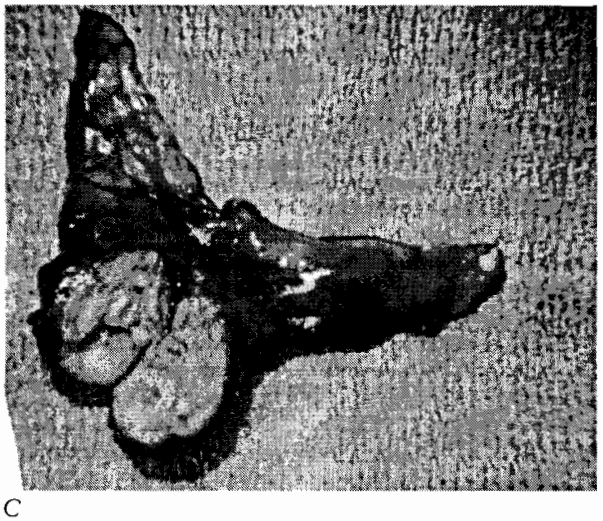
Indicațiile pentru operație sunt, în principiu, identice cu cele aplicate pentru histoplasmoză. Rezecția bolii cavitare și rezecția pentru un diagnostic definitiv al unui nodul pulmonar solitar sunt efectuate cel mai frecvent. Indicațiile



A



B



C

Fig. 16-82. Histoplasmoză. *A.* Radiografia toracică arată o leziune slab definită, rotundă, în câmpul pulmonar drept inferior (săgeata). *B.* Tomografia convențională demonstrează clar leziunea și arată că are margini ascuțite. *C.* Leziunea a fost îndepărtată prin rezecție largă; suprafața secționată arată un histoplasmom.

specifice în afectarea cavitară cuprind mărirea progresivă, hemoptizia, ruptura și infecția secundară.

Blastomicoza. Blastomicoza este determinată de *Blastomyces dermatidis*, un fung unicelular rotund, înmugurit, endemic în sud-estul Statelor Unite și alte zone dispersate. Deși există o formă cutanată comună, boala este dobândită întotdeauna prin aspirarea sporilor în plămâni, unde pot lua o varitate de aspecte – infiltrate pneumonice, cavitație, noduli granulomatoși solitari și boală diseminată. Forma cutanată se caracterizează prin leziuni acoperite de cruste, ulcerative, de la nivelul cărora microorganismul poate fi cultivat rapid. Infecțiile cutanată și pulmonară pot apărea împreună, iar forma cutanată are un prognostic mai bun. Diagnosticul se bazează pe identificarea microorganismului prin colorarea Papanicolaou a sputei.

Cu toate că poate mima tuberculoza și alte infecții fungice, în zonele endemice imită cel mai frecvent carcinomul bronhogen, rezecția fiind necesară dacă diagnosticul definitiv nu poate fi stabilit (Fig. 16-83). Infecția agresivă se tratează cu amfotericină B. Infecția cutanată și cea pulmonară ușoară răspund bine la 2-hidroxistilbamadină. Ca și în alte infecții fungice, tratamentul cu amfotericină B poate fi evitat în formele ușoare ale afecțiunii, în special la gazdele normale, în timpul izbucnirilor în zonele endemice.

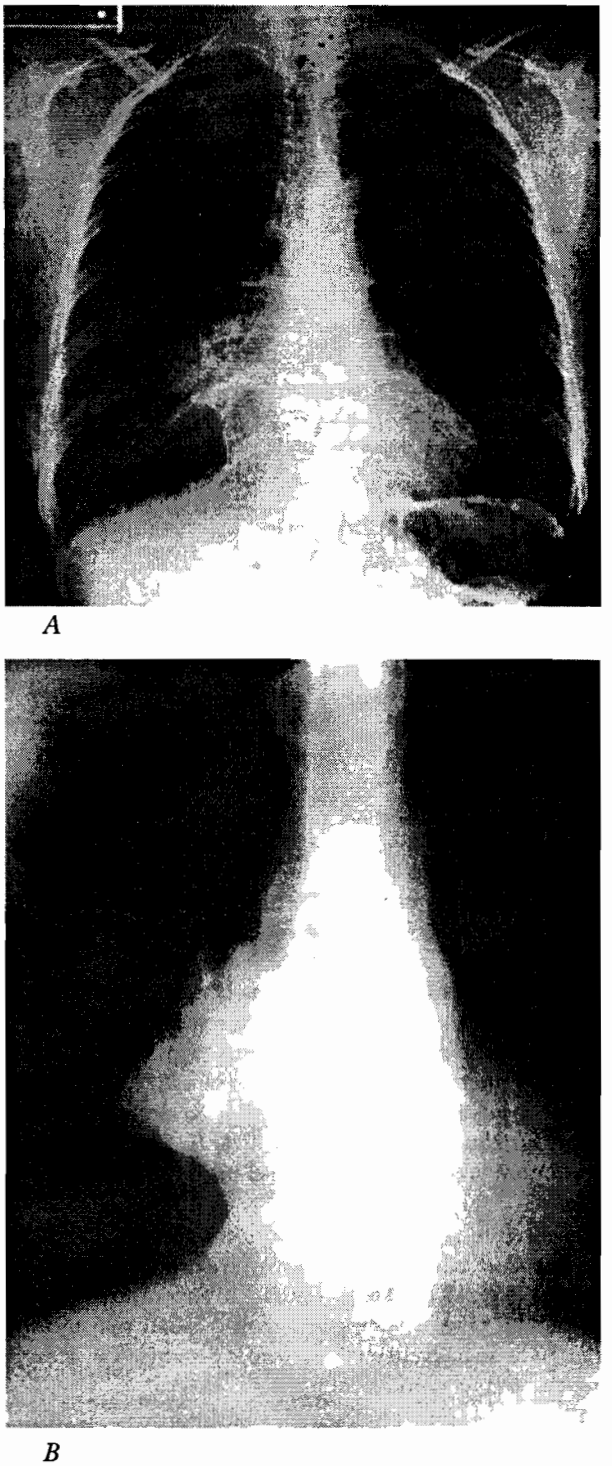
Aspergiloza. *Aspergillus* este un fung filamentos cu hife septate, care este ubicuitar în natură. Inhalarea sporilor de *A. fumigatus*, *A. niger* și a altor specii inițiază infecția la indivizii susceptibili. Aspergiloza se prezintă în trei forme: alergia bronhopulmonară, saprofită și invazivă. Prima se caracterizează prin simptome astmatice ca rezultat al răspunsului gazdei la prezența fungului în căile aeriene și are o importanță chirurgicală mică, în afara celei diagnostice. Forma invazivă se întâlnește, de obicei, la o gazdă imunocompromisă, poate implica orice organ sistemic și este aproape întotdeauna fatală. Robinson și colaboratorii și alții recomandă rezecția timpurie, dacă boala este limitată la un lob, cu rezultate încurajatoare. Atenția chirurgicală este focalizată în principal asupra formei saprofite, determinată prin colonizarea unei cavități pulmonare preexistente (un aspergilom, micetom sau „minge fungică"). Hemoragia poate apărea, necesitând intervenția chirurgicală. Pe radiografia toracică, aspergilomul apare ca o opacitate solidă, rotundă, într-o cavitate, înconjurată de o semilună de aer între fung și peretele cavității (Fig. 16-84). Precipitinele de *Aspergillus* sunt

aproape întotdeauna detectabile la pacienții cu aspergilom. Testul tegumentar este disponibil, dar este pozitiv la doar 30-75% din pacienți. Valoarea culturilor din spută este controversată, însă evidențe recente sugerează că două sau mai multe culturi pozitive au o specificitate și sensibilitate excelente.

Pentru boala diseminată, amfotericina B constituie pilonul principal al terapiei. Penetrarea drogului în cavitatea care conține un aspergilom este foarte slabă, astfel că rezecția este considerată tratamentul de ales pentru un aspergilom semnificativ. Rezultate excelente au fost obținute prin instilarea intracavitară repetată a amfotericinei B, utilizând ghidarea fluoroscopică. Tratamentul chirurgical necesită în mod frecvent lobectomie, segmentectomie sau pneumectomie. Drenajul percutanat sau cavernostomia (drenajul deschis prin peretele toracic) este rar practicat, la pacienții cu rezervă ventilatorie mică, și poate fi amplificat prin instilarea intracavitară de agenți antifungici. Instilațiile percutanate repetate de amfotericină constituie un tratament definitiv eficient. Intervenția este justificată cel mai des pentru prevenirea unei hemoptizii, care apare la 50-83% din pacienți și poate fi fatală la o fracțiune din acest total. Chiar și așa, operația rămâne oarecum controversată, deoarece se asociază cu o mortalitate și morbiditate considerabile. Acestea se asociază cu sănătatea precară a gazdelor susceptibile și dificultatea tehnică de rezecție prin țesutul inflamator dens. Într-un studiu recent din Clinica Mayo, la 92% din pacienți a fost prezentă o boală pulmonară subiacentă sau factori de risc imunologici, iar complicații au apărut la 78% din pacienții cu aspergiloame complexe. În acest studiu și în altele, mortalitatea operatorie a fost de 5-10%, iar complicațiile rezecției unor aspergiloame „simple" s-au situat între 25 și 34%. Cu toate acestea, în studiul din Clinica Mayo rezultatele finale au fost excelente la aproximativ 75% din pacienți. Este probabil prudent să ținem sub observație aspergiloamele mici, asimptomatice, dar în majoritatea cazurilor, dacă tratamentul intracavitar eșuează, trebuie efectuată rezecția, acceptând riscul crescut în favoarea unor beneficii potențiale.

Criptococoza. Criptococoza este cauzată de *Cryptococcus neoformans*, un fung intracelular rotund, înmugurit, care se găsește în pământ și în excrementele porumbeilor. Infecția apare prin inhalarea microorganismului și la majoritatea indivizilor produce o afectare bronhopulmonară relativ benignă. Caracteristica radiologică principală este un complex granulomatos cu implicarea ganglionului hilar, nediferențiabil de complexul Ghon din tuberculoză. Are rar o semnificație chirurgicală, exceptând gazdele imunocompromise, unde poate fi întâlnit uneori întregul spectru de patologie pulmonară fungică observat în infecțiile virulente inerente (vezi Fig. 16-84). Cea mai cunoscută manifestare diseminată este meningita. Infecția poate fi controlată în multe cazuri cu amfotericină B și 5-fluorocitozină, chiar în implicarea meningeală.

Nenumărați alți fungi se pot asocia cu boli pulmonare la ființele umane, dar deoarece lista deviază din ce în ce mai mult de la agenții patogeni recunoscuți, devine din ce în ce mai limitată la gazdele imunocompromise. *Candida*, mucormycosis, sporotricosis, monospirosis, *Torulopsis*, chiar *Penicillium* – toți au fost descriși. Tratamentul chirurgical este rar indicat și rareori definitiv.



A

B

Fig. 16-83. Blastomicoza nord-americană. *A.* Radiografia toracică arată o opacitate în câmpul pulmonar drept, adiacent conturului inimii. *B.* Tomografia convențională definește opacitatea mai clar, dar neoplasmul nu poate fi exclus. Rezecția pulmonară a arătat blastomicoză activă în lobul mijlociu drept.

TUMORI PULMONARE

Carcinomul pulmonar primar

Epidemiologie. Fumatul de țigarete constituie factorul predominant printre cauzele de cancer pulmonar. În fiecare an, în Statele Unite se înregistrează 450.000 de decese evitabile, legate de excesul de fumat. Aproximativ 170.000 din

aceste decese sunt rezultatul cancerului pulmonar. Multe chimicale industriale (de exemplu nichel, crom, uraniu și azbest) sunt co-carcinogeni.

De la o problemă de sănătate banală la începutul acestui secol și una minoră prin anii 1930 (o rată de deces de 5 la 100.000), cancerul pulmonar a devenit în prezent principalul cancer fatal, atât la bărbați (70 la 100.000), cât și la femei (40 la 100.000). Reflectând modificarea statusului de fumător la femei care a apărut pe la începutul anilor 1950 și expunerea îndelungată necesară pentru dezvoltarea acestui cancer, rata la femei este în creștere într-un ritm alarmant (Fig. 16-85*A*, *B*). Modificările histologice în mucoasa bronșică apar gradat, pe parcursul a mai mulți ani, evoluând de la metaplazie și displazie spre carcinom. Cei care stopează fumatul, reduc riscul, dar niciodată nu îl elimină. Este vital ca medicii de familie să învețe pacienții și familiile lor despre importanța întreruperii fumatului și a unui mediu înconjurător lipsit de tutun, deoarece chiar și la fumătorii „pasivi" a fost implicat ca agent etiologic.

Patologie. Cancerul pulmonar bronhogen primar este împărțit, în linii mari, în forme cu celule mici și cu altfel de celule. Clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății a tumorilor pulmonare primare este arătată în Tabelul 16-14.

Cancerul fără celule mici constituie aproximativ trei sferturi din toate tumorile. În multe țări, inclusiv în Statele Unite, tipul celular predominant a devenit adenocarcinomul, în locul carcinomului cu celule scuamoase. Se presupune că utilizarea de rutină a filtrelor pentru țigarete conduce la depozitarea carcinogenilor la periferia plămânului, unde tind să apară adenocarcinoamele. Carcinomul bronhiolo-alveolar (CBA) este o formă rară de adenocarcinom. El se dezvoltă în căile aeriene foarte distale și acoperă bronhiolele și alveolele, fără să invadeze membrana bazală. Cel mai frecvent, are aspectul unui nodul pulmonar solitar periferic asimptomatic. Se poate prezenta și sub formă de carcinom multifocal (sincron sau metacron), care este tratat corespunzător prin rezecție pulmonară. Rar, el determină consolidare difuză lobară sau pneumonică. În această situație, este o tumoră mai agresivă tratată cel mai bine prin chimioterapie.

Cancerul cu celule mici, constituind aproximativ 20% din toate cazurile de cancer pulmonar, are originea în celulele neuroendocrine (Kultchitsky) situate în straturile profunde ale epiteliului și are un comportament biologic mai agresiv, prezentându-se frecvent cu metastaze la distanță. Rar, această formă este tratată chirurgical.

O dată cu creșterea frecvenței, anatomopatologii consideră tumorile cu celule neuroendocrine ca făcând parte din spectrul de cancere pulmonare fără celule mici. Aceste carcinoame neuroendocrine cu celule mari par a avea un prognostic mai slab decât cancerul pulmonar cu celule non-mici, apropiindu-se de cel al cancerului pulmonar cu celule mici. Multe dintre acestea erau considerate anterior ca „tumori nediferențiate cu celule mari". Prin analizele imunohistochimice, pot fi identificate caracteristicile neuroendocrine și gravitatea prognosticului acestui tip de cancer cu celule non-mici.

Stadiile cancerului pulmonar. Prognosticul cancerului pulmonar depinde de stadiu și este influențat de dimensiunea și localizarea tumorii (statusul T), prezența sau absența metastazelor în ganglionii limfatici (statusul N) și de prezența sau absența metastazelor la distanță (statusul M). Din acest motiv, stadializarea clinică inițială a tumorii este importantă, nu doar pentru prognostic, ci și pentru deciziile asupra tratamentului.

Tabelul 16-14
Schema de clasificare a carcinomului pulmonar

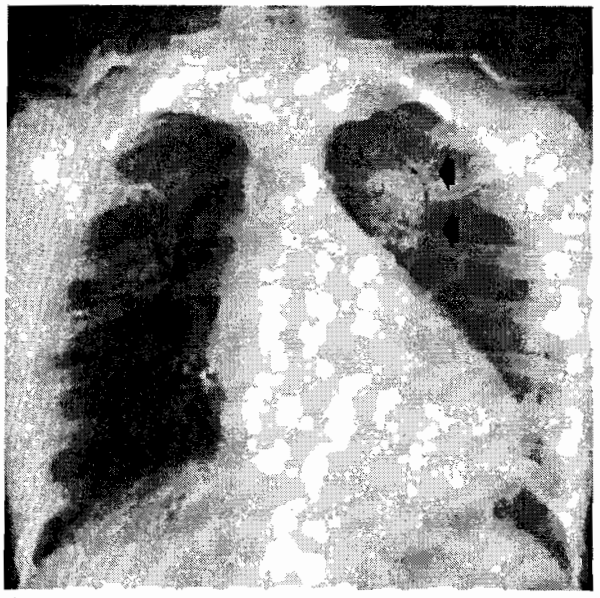
I.	Carcinom cu celule scuamoase (carcinom epidermoid)
	a. Carcinom cu celule fusiforme (scuamoase)
II.	Carcinom cu celule mici
	a. Carcinom cu celule în boabe de ovăz
	b. Tipul celular intermediar
	c. Carcinom cu celule în boabe de ovăz combinat
III.	Adenocarcinom
	a. Adenocarcinom acinar
	b. Carcinom papilar
	c. Carcinom solid cu formare de mucus
	d. Carcinom bronhiolo-alveolar
IV.	Carcinom cu celule mari (nediferențiat)
	a. Carcinom cu celule gigante
	b. Carcinom cu celule clare
V.	Carcinom adenoscuamos
VI.	Tumori carcinoide
VII.	Carcinomul glandelor bronșice
	a. Carcinom chistic adenoid
	b. Carcinom muco-epidermoid
VIII.	Tumori mixte
	a. Blastom pulmonar
	b. Sarcoame de variate tipuri
	c. Limfoame
	d. Melanoame
IX.	Mezotelioame

SURSA: Modificat după Clasificarea Histologică a Tumorilor Pulmonare a Organizației Mondiale a Sănătății. În Organizația Mondială a Sănătății (ed): *International Histological Classification of Tumors*, No. 1, 2d ed. Geneva, Organizația Mondială a Sănătății, 1981.

Cea mai recentă clasificare stadială AJCC/UICC este indicată în Tabelul 16-15. După cum se observă, o dată cu creșterea stadiului, rata de supraviețuire la 5 ani după rezecția chirurgicală scade.

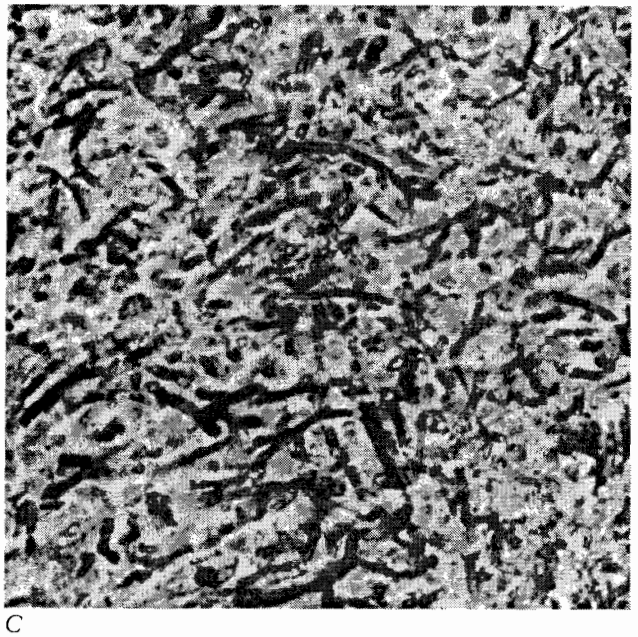
Tumorile pulmonare primare își au originea, în cea mai mare parte, în căile aeriene proximale sau distale, determinând denumirea de carcinom *bronșic*. S-a constatat că pacienții cu tumori mai mici de 3 cm (T1) au un prognostic mai bun decât cei cu tumori mai mari de 3 cm (T2). Tumorile care invadează structurile adiacente ne-vitale (T3) au prognostic prost, însă cel mai rău prognostic îl au tumorile care invadează structurile adiacente vitale (T4), ca organele mediastinale (inimă, vasele mari etc.).

Când tumorile disemineză pe cale limfatică în ganglionii limfatici intrapulmonari și hilari (N1), prognosticul se agravează. Diseminarea spre mediastin constituie un semn de prognostic chiar mai slab și contraindică frecvent abordarea chirurgicală. Totuși, pacienții cu diseminare în ganglionii limfatici mediastinali ipsilaterali (N2) au un prognostic mai bun decât cei cu tumori care implică ganglionii controlaterali sau supraclaviculari (N3).



A

B

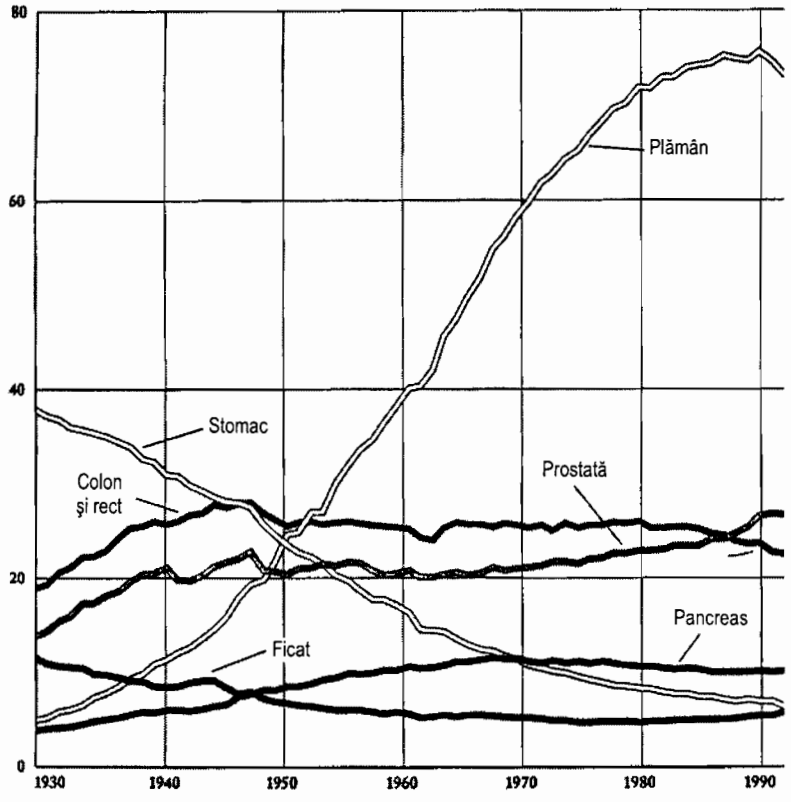


C

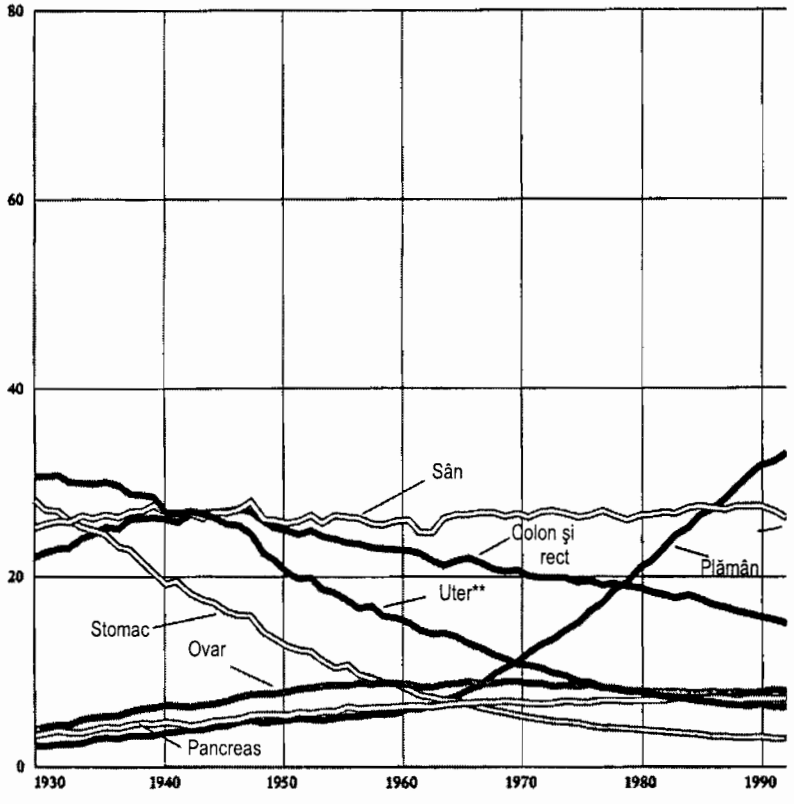
Fig. 16-84. O „minge fungică" de *Aspergillus fumigatus*. *A.* La un pacient care s-a prezentat cu hemoptizie recurentă, radiografia toracică lordotică arată o formațiune solidă într-o cavitate, înconjurată de o margine de aer situată între opacitate și peretele cavității (săgeți), o caracteristică înalt sugestivă pentru un aspergilom. *B.* După rezecția lobului superior stâng, secțiunea indică mingea fungică plină care umple o cavitate veche, fibroasă. *C.* Histopatologia cu colorație specială pentru fungi demonstrează micelii care infiltrează țesutul din peretele cavității.

În stadializarea TNM, M0 indică lipsa metastazelor, în timp ce M1 arată prezența diseminărilor simple sau multiple. Dacă avem în vedere tratamentul chirurgical, uneori, în cazul pacienților cu tumori primare complet rezecabile și metastaze solitare, se pot trata chirurgical ambele leziuni. Pacienții cu boală metastatică sunt tratați, de obicei, prin terapie sistemică (chimioterapie), iar pentru a controla loco-regional tumora primară, cu radioterapie paliativă. Pacienții cu metastaze generalizate au prognostic slab, cu mai puțin de 50% de supraviețuiri la 1 an.

Terapia chirurgicală este direcționată spre acele tumori care pot fi excizate complet. Acestea cuprind în general pacienții cu stadiu clinic I, II sau IIIa. Având în vedere motivele precedente, este important ca în evaluarea pacien-



A



B

Fig. 16-85. *A.* Incidența cancerului pulmonar în Statele Unite la bărbați descrisă la 100.000 de locuitori. De remarcat scăderea incidenței în anii 1990. *B.* Indică creșterea incidenței cancerului pulmonar la femei, în prezent cea mai frecventă cauză de deces prin cancer și apropiată de cea observată la bărbați.

Tabelul 16-15

Sistemul de stadializare AJCC revizuit pentru cancerul pulmonar

Stadiu	*TNM*
IA	T1N0M0
IB	T2N0M0
IIA	T1N1M0
IIB	T2N1M0
	T3N0M0
IIIA	T3N1M0
	T1-3N2M0
IIIB	T4 Orice N M0
	Orice T N3M0
IV	Orice T Orice N M1

Definirea TNM

T	Tx	Celule maligne pozitive, dar tumora primară nu este vizualizată radiologic sau bronhoscopic
	T0	Fără evidența unei tumori primare
	Tis	Carcinom in situ
	T1	Tumoră ≤ 3 cm, înconjurată de plămân sau pleura viscerală, fără dovada bronhoscopică a invaziei mai proximal de o bronhie lobară
	T2	Tumoră cu oricare din caracteristicile următoare de mărime sau extensie: • > 3 cm în cea mai mare dimensiune • Implicarea unei bronhii principale, ≥ 2 cm distal de carină • Invadarea pleurei viscerale • Asociată cu atelectazie sau pneumonită obstructivă care se extinde spre regiunea hilară, dar nu cuprinde tot plămânul
	T3	Tumoră de orice mărime care invadează direct oricare din următoarele: peretele toracic (incluzând apertura toracică superioară), diafragmul, pleura mediastinală, pericardul parietal; sau tumoră în bronhia principală la mai puțin de 2 cm de carină, dar fără implicarea acesteia; sau asociată cu atelectazie sau pneumonită obstructivă a întregului plămân
	T4	Tumoră de orice mărime care invadează oricare din următoarele: mediastin, inimă, vasele mari, trahee, esofag, corp vertebral, carină; sau tumoră cu revărsat pleural sau pericardic malign sau cu nodul(i) tumoral(i) satelit(ți) în lobul pulmonar ipsilateral tumorii primare
N	Nx	Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați
	N0	Fără metastaze în ganglionii limfatici regionali
	N1	Metastaze în ganglionii limfatici peribronșici ipsilaterali și/sau hilari ipsilaterali, iar ganglionii intrapulmonari implicați prin extensia directă a tumorii primare
	N2	Metastaze în ganglionii limfatici mediastinali ipsilaterali și/sau subcarinari
	N3	Metastaze în ganglionii limfatici mediastinali controlaterali, hilari controlaterali, scaleni ipsilaterali sau controlaterali sau supraclaviculari
M	Mx	Prezența metastazelor la distanță nu poate fi evaluată
	M0	Fără metastaze la distanță
	M1	Metastaze la distanță prezente (cuprinzând noduli tumorali metastatici în plămânul ipsilateral, dar nu în același lob cu tumora primară)

Rezumatul definirii stadializării

Stadiu ocult	Celule canceroase identificate microscopic în secrețiile pulmonare, în mai multe ocazii (sau mai multe colectări zilnice); nu se observă cancer pulmonar primar
Stadiul 0	Carcinom in situ
Stadiul IA	Tumoră ≤ 3 cm înconjurată de plămân sau pleura viscerală, cu originea la mai mult de 2 cm distal de carină (T1 N0)
Stadiul IB	Tumoră > 3 cm înconjurată de plămân sau tumoră de orice mărime cu invadarea pleurei viscerale, având originea la mai mult de 2 cm distal de carină (T2 N0)
Stadiul IIA	Tumoră ≤ 3 cm neextinsă la organele adiacente, cu invadarea ganglionilor limfatici peribronșici sau hilari ipsilaterali (T1 N1)
Stadiul IIB	Tumoră > 3 cm neextinsă la organele adiacente, cu invadarea ganglionilor limfatici peribronșici sau hilari ipsilaterali (T2 N1) Tumoră care invadează peretele toracic, pleura sau pericardul, dar care nu implică carina și cu ganglioni negativi (T3 N0)
Stadiul IIIA	Tumoră care invadează peretele toracic, pleura sau pericardul și ganglionii hilari sau mediastinali ipsilaterali (T3, N1-2) sau tumoră de orice mărime care invadează ganglionii limfatici mediastinali ipsilaterali sau subcarineali (T1-3, N2)
Stadiul IIIB	Extensie directă la organele adiacente (esofag, aortă, inimă, cavă, diafragm sau coloana vertebrală); noduli sateliți în același lob sau orice tumoră asociată cu invadarea ganglionilor limfatici mediastinali controlaterali sau supraclaviculari (T4 sau N3)
Stadiul IV	Noduli separați în lobi diferiți sau orice tumoră cu metastaze la distanță (M1)

ților cu cancer pulmonar, înainte de deciderea unui tratament definitiv, să se încerce o stadializare clinică cât mai corectă posibil.

Manifestări clinice. Carcinomul bronșic este observat cu o frecvență crescută la pacienții de peste 50 de ani, cu un vârf al incidenței între 60 și 70 de ani. La un moment dat, predominau bărbații (10:1), dar o dată cu creșterea fumatului printre femei, incidența carcinomului este acum de doar 1,5:1 în favoarea bărbaților.

Pacienții pot fi asimptomatici în momentul diagnosticării unei tumori pulmonare detectate pe o radiografie toracică de rutină. Este foarte posibil ca acești pacienți să se vindece, deoarece se află într-un stadiu incipient de cancer. Totuși, tentativa screeningului de rutină la fumători prin radiografii toracice anuale nu a reușit să îmbunătățească supraviețuirea maselor populaționale investigate, deoarece radiografia toracică nu detectează tumori într-un stadiu de boală incipient, curabil.

Manifestările clinice ale cancerului pulmonar sunt împărțite, în linii mari, în simptome și semne legate de creșterea locală a tumorii în căile aeriene și plămân (tuse cronică, hemoptizie, simptomele unei pneumonii obstructive) și simptome legate de extensia directă a bolii la structurile înconjurătoare (răgușeală din cauza paraliziei nervului laringeal recurent, durere toracică, simptomele obstrucției venei cave superioare și dispnee datorată unui revărsat pleural).

Alte simptome le cuprind pe cele rezultate în urma diseminării metastatice, care apare mai frecvent în creier și oase, sau manifestări generalizate ale cancerului metastatic, cum sunt slăbiciunea generală, pierderea în greutate și anorexia. Deoarece carcinomul pulmonar poate metastaza în orice organ, simptomele și semnele bolii metastatice sunt variate.

Un mic procent de pacienți cu cancer pulmonar prezintă manifestări extrapulmonare ne-metastatice care sunt considerate ca fiind consecința eliberării de substanțe hormon-like de către celulele neoplazice. Apariția acestor semne și simptome nu implică neapărat diseminarea sistemică a tumorii și rezecția tumorii primare se însoțește frecvent de regresia simptomelor. Cea mai întâlnită dintre acestea este sindromul degetelor hipocratice și osteoartropatia hipertrofică (Fig. 16-86). Sindroamele extrapulmonare ne-metastatice sunt redate în Tabelul 16-16. Frecvent, acestea se asociază cu cancerul pumonar cu celule mici și se presupune că granulele de tip neurosecretor observate în aceste tumori au un rol important în producerea manifestărilor ne-metastatice. Exemple de acest fel sunt sindromul Cushing și secreția inadecvată de hormon antidiuretic (ADH). Hipercalcemia produsă de un polipeptid parathormon-like se întâlnește mai frecvent în carcinomul cu celule scuamoase și are, de obicei, un prognostic prost.

Diagnostic și stadializare. La prima vizită, aproximativ două treimi din pacienți au boală care depășește tratamentul prin excizie chirurgicală. Din acest motiv, evaluarea diagnostică trebuie să includă efortul de a determina dacă boala este localizată (stadiile I și II), avansată local (stadiile IIIa și IIIb) sau metastazată (stadiul IV). Cheia acestui efort este constituită de o anamneză și o examinare fizică amănunțite pentru a evidenția simptomele și semnele extensiei locale și ale diseminării la distanță. Frecvent, simptomele singure sugerează diagnosticul. Investigațiile imagistice minime necesare pentru diagnostic și stadializare cuprind radiografia toracică și TC a toracelui și abdomenului superior – ultima pentru a detecta metastazele oculte în ficat și suprarenale. În majoritatea circumstanțelor, diagnosticul trebuie confirmat prin testele neinvazive sau invazive discutate anterior. Dintre acestea fac parte citologia, biopsia aspirativă cu ac, bronhoscopia, mediastinoscopia sau explorarea invazivă a hemitoracelui prin toracoscopie video-asistată sau toracotomie. O dată ce diagnosticul a fost stabilit, este importantă investigarea pentru metastaze. În plus față de anamneza și examinarea fizică corecte, trebuie efectuate investigații imagistice care să detecteze zonele de metastazare (de exemplu, CT sau RMN cerebrală sau scintigrafia osoasă).

Pentru a determina dacă un pacient va beneficia sau nu de îndepărtarea chirurgicală a tumorii, stadializarea clinică corectă este importantă. Aceasta se realizează frecvent prin examinarea fizică, radiografia toracică, TC și examinarea bronhoscopică. Există controverse semnificative în ceea ce privește cât de riguroasă trebuie să fie investigarea ganglionilor limfatici mediastinali implicați (un semn de prognostic foarte slab). Orice ganglioni limfatici mediastinali care apar măriți pe TC (> 1 cm) sunt potențial maligni și trebuie biopsiați prin mediastinoscopie (Fig. 16-87). Totuși, deoarece aproximativ 10% din ganglionii de dimensiuni normale conțin metastaze microscopice și fără a lua în considerare aspectul „normal" pe TC, unii chirurgi efectuează mediastinoscopia la toți pacienții, cu excepția acelora cu tumori periferice foarte mici (clinic T1 N0). Din cauza prognosticului slab al stadiului clinic N2, rezecția chirurgicală primară este rar indicată înainte de investigarea riguroasă a acestora preoperator.

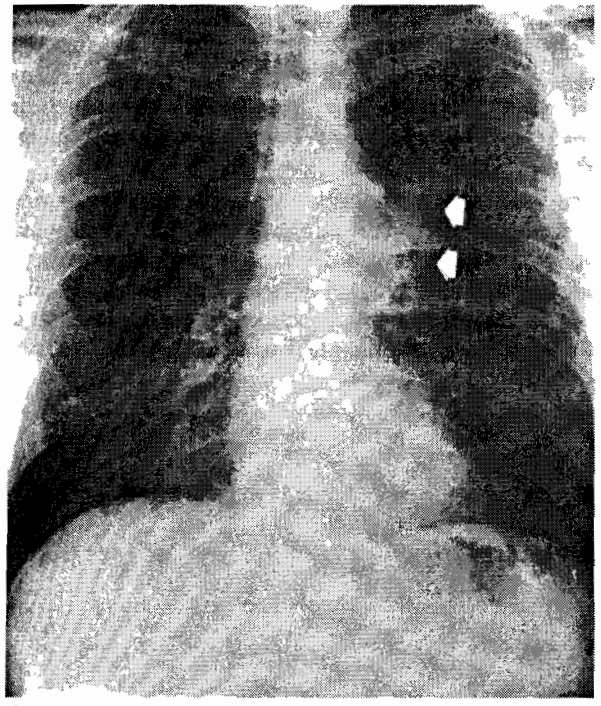
Dintre factorii locali care indică inoperabilitatea fac parte revărsatul pleural malign (T4) și invadarea ganglionilor limfatici mediastinali controlaterali sau supraclaviculari. Dacă pacienții prezintă aceste caracteristici suspecte, este necesară confirmarea histologică prin teste invazive (de exemplu mediastinoscopie, biopsia ganglionului limfatic scalenic, toracenteză sau toracoscopie).

Tratament. Pentru pacienții cu cancer pulmonar cu celule non-mici în stadiile clinice I și II trebuie luat în considerare tratamentul chirurgical. Înainte de rezecția chirurgicală, pacienții trebuie evaluați pentru capacitatea de a suporta rezecția propusă. Trebuie realizată o evaluare preoperatorie amănunțită care să cuprindă anamneza și examenul fizic, investigarea funcției pulmonare și evaluarea cardiacă, dacă este indicată. Rezecția tumorii necesită, în general, lobectomie sau pneumectomie. Dacă s-a produs extensia locală, pentru excizia completă poate fi necesară rezecția în bloc a peretelui toracic sau a căilor aeriene adiacente.

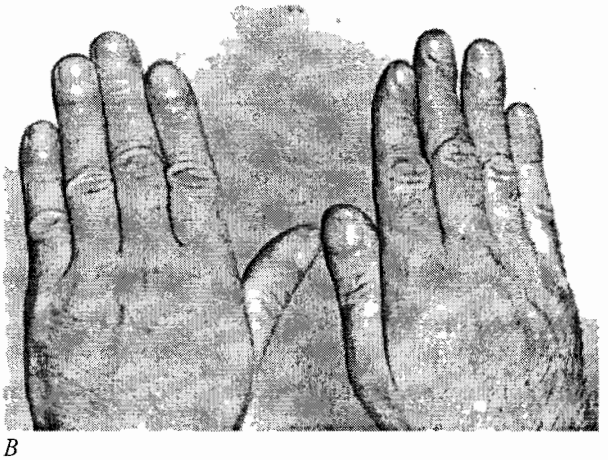
Pacienții cu cancer pulmonar cu celule mici sunt rar candidați pentru rezecția chirurgicală. Aceasta se va practica doar la acei pacienți în stadiu clinic de boală I sau II (un eveniment rar, < 10%) (Fig. 16-88).

Este important să discutăm conduita în cancerul pulmonar cu celule non-mici în funcție de variatele stadii tumorale. Scopul rezecției chirurgicale este de a îndepărta complet tumora primară și toți ganglionii limfatici invadați (Fig. 16-89). Există controverse între chirurgi dacă ganglionii limfatici mediastinali trebuie doar biopsiați sau trebuie complet îndepărtați la fiecare intervenție chirurgicală. Dacă sunt invadați, îndepărtarea chirurgicală este indicată.

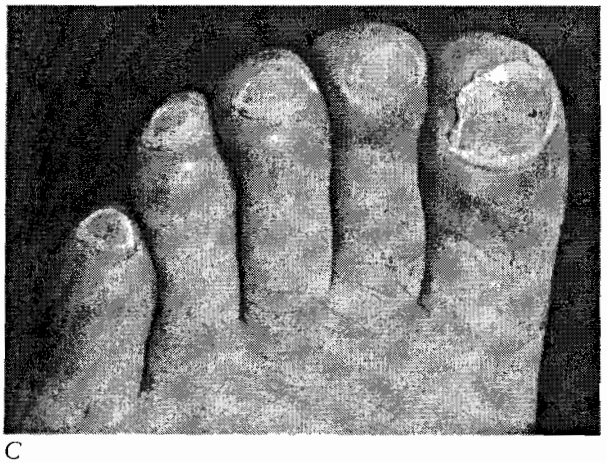
Stadiul I. Acest stadiu incipient de cancer pulmonar permite cea mai bună șansă de vindecare pe termen lung. În stadiul Ia de boală, mai puțin de 20% din pacienți revin după



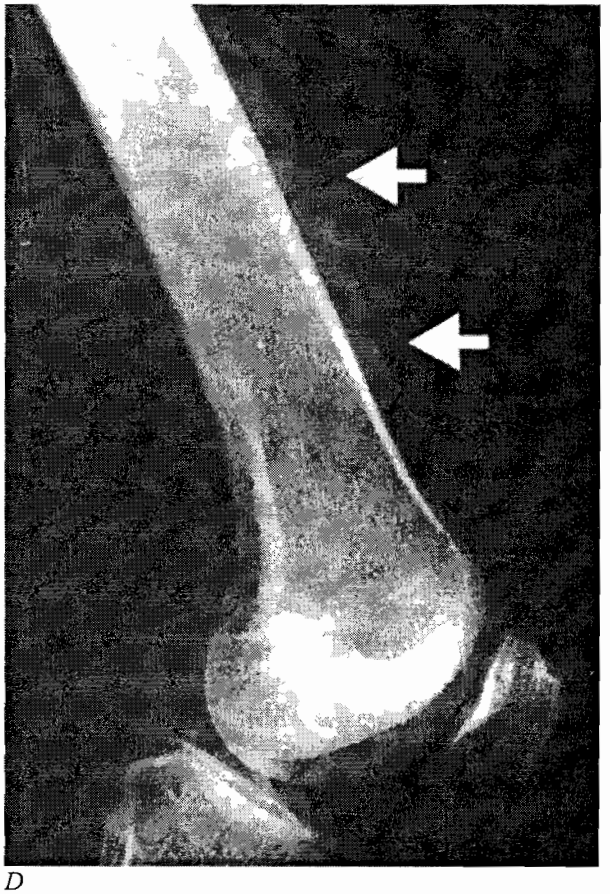
A



B



C



D

Fig. 16-86. Osteoartropatia hipertorfică pulmonară asociată cu carcinomul cu celule în boabe de ovăz. *A.* Radiografia toracică a unui bărbat de 39 de ani arată o opacitate hilară stângă care la biopsia bronșică s-a dovedit a fi carcinom cu celule în boabe de ovăz. *B.* Degetele hipocratice dureroase apărute într-un interval de aproximativ 3 luni. *C.* Fotografia piciorului pacientului arată hipocratismul digital. *D.* Săgeata indică neoformarea osoasă la nivelul femurului.

rezecția chirurgicală (Tabel 16-17). Pentru tratament, cel mai frecvent este necesară lobectomia. Mai rar, tumorile proximale necesită pneumectomie. Rezecțiile mai mici (rezecție segmentară, rezecție parțială) sunt rezervate pentru pacienții cu o funcție pulmonară extrem de slabă, care nu pot tolera o lobectomie. S-a demonstrat că aceste rezecții mai mici au o rată mai mare de recurență locală și o supraviețuire redusă pe termen lung, probabil din cauza îndepărtării insuficiente a diseminării limfatice intrapulmonare oculte.

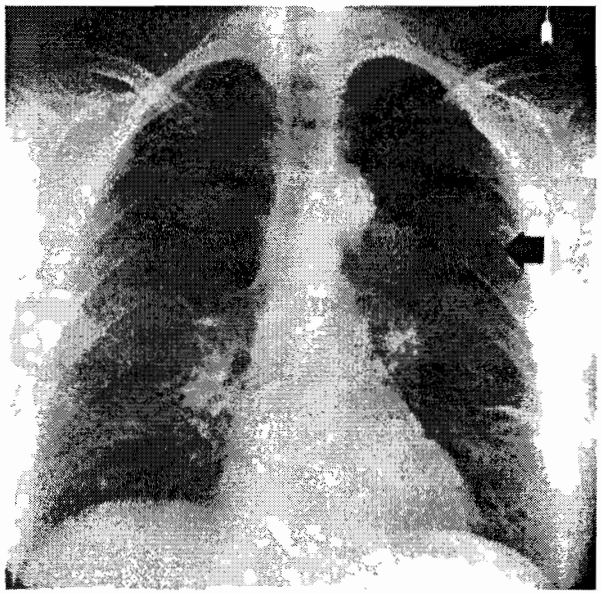
Stadiul II. O dată ce tumora a diseminat intrapulmonar și în ganglionii limfatici hilari, prognosticul după îndepărtarea chirurgicală se agravează. La acești pacienți, pneumectomia este mai frecvent necesară pentru a extirpa întreaga tumoră. Deoarece majoritatea tumorilor recidivează la distanță, una din speranțe este că terapia adjuvantă, chimioterapia sau chemoradioterapia, va avea un efect benefic. Până în prezent, mai multe studii randomizate nu au reușit să demonstreze că radioterapia sau chimioterapia adjuvantă îmbunătățesc supraviețuirea.

Tabelul 16-16
Sindroame paraneoplazice la pacienții cu cancer pulmonar

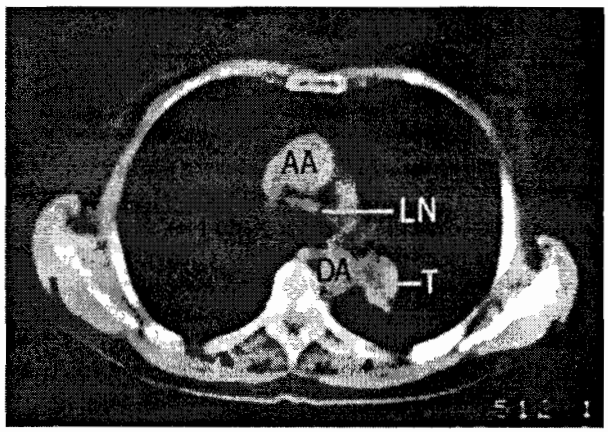
Endocrin
Hipercalcemia (hormon paratiroidian ectopic)
Sindrom Cushing
Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic
Sindrom carcinoid
Ginecomastie
Hipercalcitonemie
Hormon de creștere crescut
Prolactină, hormon foliculostimulant, hormon luteinizant crescuți
Hipoglicemie
Hipertiroidism
Neurologic
Encefalopatie
Degenerescență cerebeloasă subacută
Leucoencefalopatia multifocală progresivă
Neuropatie periferică
Polimiozită
Neuropatie autonomă
Sindrom Eaton-Lambert
Nevrită optică
Scheletic
Hipocratism digital
Osteoartropatia hipertrofică pulmonară
Hematologic
Anemie
Reacții leucemoide
Trombocitoză
Trombocitopenie
Eozinofilie
Aplazia pură a hematiilor
Leucoeritroblastoza
Coagularea intravasculară diseminată
Cutanat
Hipercheratoză
Dermatomiozită
Acanthosis nigricans
Hiperpigmentare
Eritem circumscris
Hipertricoză de tip lanugo
Altele
Sindrom nefrotic
Hipouricemie
Secreție de peptid vasoactiv intestinal cu diaree
Hiperamilazemie
Anorexie sau cașexie

Când tumorile invadează direct structurile adiacente (T3), se poate efectua rezecția în bloc care îndepărtează plămânul și structura adiacentă implicată. În aceste cazuri, în special în tumorile apicale (șanțul superior) care implică coastele superioare și plexul brahial inferior (tumori Pancoast: durere toracică, durere radiculară a nervului T1 și sindrom Horner), rolul radioterapiei perioperatorii pare să fie benefic. Alte tumori T3, în special cele care invadează căile aeriene proximale, pot fi tratate prin variate tehnici de reconstrucție plastică (rezecție circulară a bronhiei), astfel încât lobul ipsilateral să fie păstrat.

Stadiul IIIa. Conduita tumorilor care au diseminat în ganglionii limfatici mediastinali ipsilaterali rămâne controversată. În trecut, în cazul în care chirurgii constatau preoperator prezența invadării ganglionilor limfatici mediastinali, pacientul nu era tratat chirurgical. Acești pacienți erau tratați inițial prin radioterapie și aveau o șansă de 5-15% de



A



B

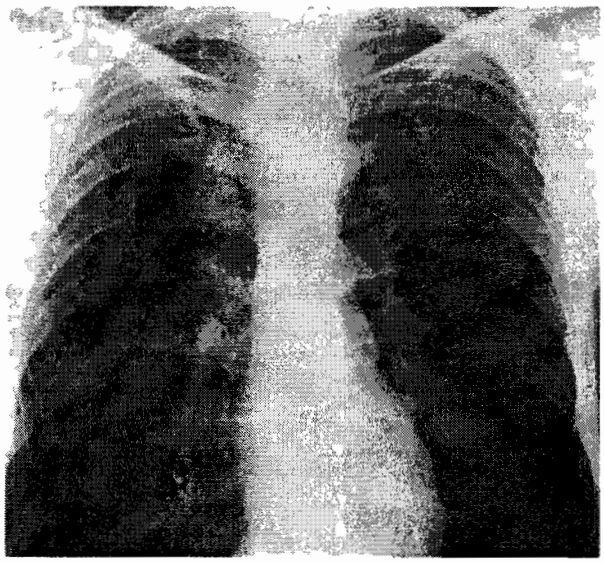
Fig. 16-87. Utilizarea TC pentru stadializarea preoperatorie a carcinomului bronșic. *A.* Radiografia toracică PA a unei femei de 62 de ani arată o opacitate între butonul aortic și hilul stâng. Pe radiografia toracică laterală, se observă că opacitatea este localizată în segmentul posterior al lobului superior stâng. *B.* TC la nivelul carinei traheale arată tumora situată în apropierea aortei descendente. Ganglionii limfatici din fața carinei și posterior de aorta ascendentă au fost interpretați ca fiind la limita superioară a dimensiunii normale. La operație toți ganglionii limfatici au fost negativi pentru metastaze, confirmând imaginea TC. AA = aorta ascendentă, LN = ganglioni limfatici, T = tumora, DA = aorta descendentă.

a fi vindecați prin acest tratament. În ultimii 15 ani s-au efectuat multiple studii pentru a determina dacă chimioterapia sau chemoradioterapia de inducție îmbunătățesc rezectabilitatea și supraviețuirea. Rezultatele acestor studii arată că rezecția chirurgicală completă este frecvent posibilă, până la 30% din pacienți fiind vindecați de tumoră. În mod asemănător, în tratamentul acestor tumori a fost utilizată o asociere a chimioterapiei cu radioterapia primară, fără intervenție chirurgicală. Pacienții tratați în acest fel au, de asemenea, o șansă mai bună de vindecare față de cei tratați doar prin radioterapie. Deoarece ambele strategii de tratament sunt eficiente la aproximativ 20-30% din pacienți, în prezent se află în curs de desfășurare două studii randomizate, unul în America de Nord și celălalt în Europa, în încercarea de a determina care este cea mai bună abordare în conduita acestor pacienți. În prezent, ambele modalități par să fie importante.

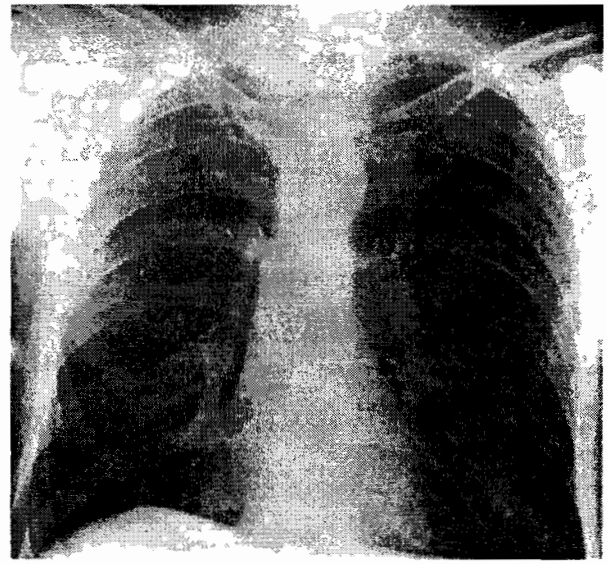
Tabelul 16-17

Supraviețuirea prin clasificarea TNM postoperatorie

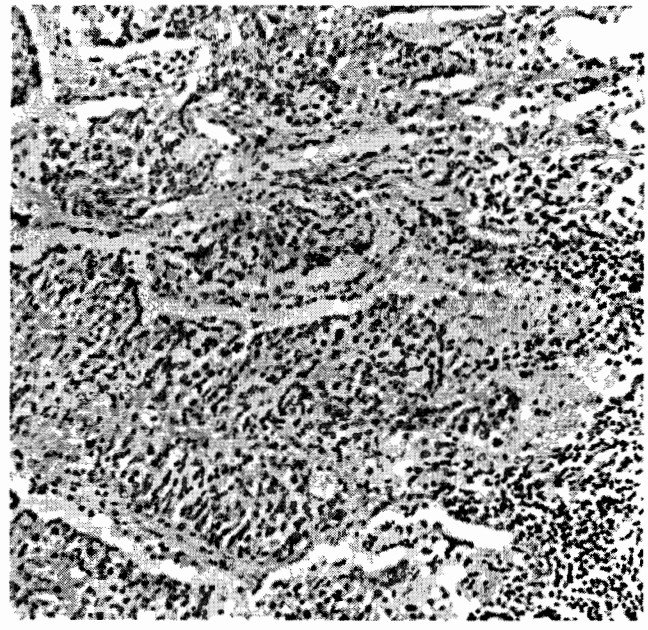
		Stadiu clinic			*Stadiu patologic*		
Stadiu		*1 an*	*3 ani*	*5 ani*	*1 an*	*3 ani*	*5 ani*
IA	T1N0M0	91	71	61	94	80	67
IB	T2N0M0	72	46	38	87	67	57
IIA	T1N1M0	79	38	34	89	64	55
IIB	T2N1M0	61	34	24	78	47	39
	T3N0M0	55	31	22	76	47	38
IIIA	T3N1M0	56	12	9	65	30	25
	T1-3N2M0	50	19	13	64	32	23
IIIB	T4N0-2M0	37	10	7	-	-	-
	T1-4N3M0	32	6	3	-	-	-
IV	T1-4N1-3M1	20	2	1	-	-	-



A



B



C

Fig. 16-88. Carcinom nediferențiat cu celule mici, tipul celular intermediar, la un bărbat de 55 de ani. *A.* Radiografia preoperatorie arată o opacitate deasupra hilului drept. Mediastinoscopia nu a arătat dovezi de invadare a ganglionilor limfatici mediastinali, iar pacientul a fost supus lobectomiei superioare drepte. *B.* Examinarea histologică a lobului rezecat a arătat un carcinom nediferențiat cu celule mici, tipul celular intermediar, invadând parenchimul pulmonar. De menționat mărimea celulelor tumorale comparativ cu limfocitele mature în colțul drept inferior (×188). *C.* Radiografia de urmărire la 4 ani de la intervenție nu a arătat recurența tumorală, iar pacientul este bine.

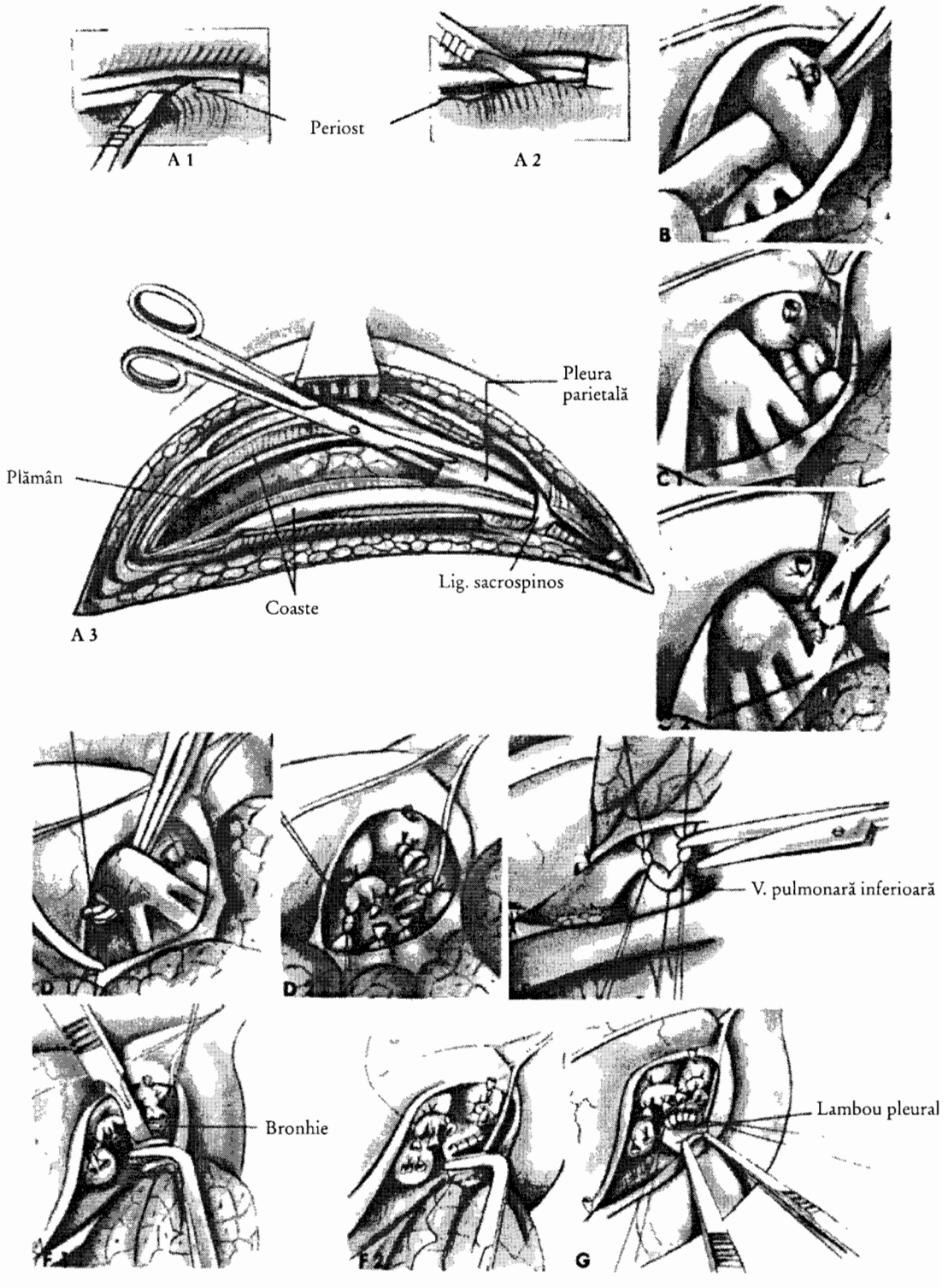


Fig. 16-89. Rezecția pulmonară. *A.* Deschiderea cavității pleurale: (1) incizia periostului deasupra coastei; (2) practicarea rezecției subperiostale; (3) deschiderea pleurei prin patul coastei rezecate. *B.* Eliberarea arterei pulmonare de structurile adiacente. *C.* Ligaturarea și secționarea arterei pulmonare: (1) artera este dublu ligaturată, cu o distanță adecvată între cele două ligaturi, (2) secționarea arterei între cele două ligaturi. *D.* Disecția periferică a arterei pulmonare pentru a crește factorul de siguranță: (1) identificarea ramurilor arterei pulmonare și a arterei pulmonare principale, (2) ramurile sunt dublu ligaturate și secționate individual. *E.* Secționarea venei pulmonare. Pentru a fi secționată, vena pulmonară este dublu ligaturată. *F.* Secționarea bronhiei. Aceasta se efectuează după ligaturarea arterelor și venelor pulmonare. Desenul arată secționarea bronșică în timpul unei pneumectomii stângi. (1) Se aplică o pensă pe bronhia distală și pe măsură ce se secționează bronhia, capătul proximal se închide prin sutură întreruptă pentru a evita deschiderea largă a bronhiei cu afectarea ventilatorie consecutivă; ca alternativă, bronhia poate fi închisă cu un stapler automat. (2) Progresia secționării bronhiei. *G.* Deasupra bontului bronșic suturat se aplică un lambou pleural.

Stadiul IIIb. O dată ce invadarea ganglionilor limfatici a cuprins zona mediastinală controlaterală (N3), este foarte puțin probabil ca pacienții să fie vindecați de tumoră printr-o abordare chirurgicală. În astfel de circumstanțe, pentru a controla boala, pacienții sunt tratați în general prin chimio- și radioterapie, cu o mică șansă de vindecare completă. Uneori, tumorile T4 care invadează minim organele vitale adiacente din mediastin pot fi îndepărtate împreună cu porțiuni din acel organ (de exemplu atriu stâng, vena cavă superioară, aorta, esofag). Rezultatele unei astfel de intervenții sunt rar satisfăcătoare, în cazul în care există o invazie minimă a acestor structuri și este posibilă rezecția completă. Deși nu s-a dovedit, s-a stabilit practic că modalitatea de terapie combinată (de exemplu radioterapie și chimioterapie) este adăugată pentru a încerca îmbunătățirea rezultatelor acestui tratament.

Boala metastatică (Stadiul IV). Uneori, pacienții cu tumori primare complet curabile prezintă o metastază solitară (de exemplu cerebrală). În astfel de cazuri, este posibilă obținerea vindecării la 10-15% din pacienți prin îndepărtarea tumorii primare și a metastazei solitare.

Dacă pentru un pacient suferind de un cancer pulmonar se ia în considerare o abordare chirurgicală, chirurgul trebuie să fie conștient de rezultatele unei astfel de intervenții – morbiditatea și mortalitatea, precum și supraviețuirea pe termen lung (Tabel 16-18). Înaintea efectuării tratamentului trebuie evaluat raportul cost-beneficiu al procedurii. Bolile foarte avansate cu rezecții extinse conduc la creșterea morbidității și mortalității perioperatorii, cu o șansă mai mică de vindecare finală. Chirurgii trebuie să fie foarte selectivi în determinarea faptului dacă un anumit pacient trebuie sau nu să fie tratat printr-o intervenție chirurgicală și trebuie să stabilească decizia prin evaluarea preoperatorie a pacientului și stadializarea clinică a tumorii.

Nodulul pulmonar solitar

Dintre pacienții cu cancer pulmonar, cea mai bună supraviețuire se anticipează la grupul de pacienți la care cancerul se descoperă inițial pe radiografia toracică precum un nodul pulmonar solitar periferic, asimptomatic. Datorită acestei perspective relativ favorabile dacă nodulul este cancer și datorită varietății de leziuni ne-maligne care se prezintă sub această formă, există un interes considerabil pentru diagnosticul diferențial al acestei „leziuni sub formă de monedă". *Nodulul pulmonar solitar (NPS)* a fost definit radiografic, printr-un acord general, ca fiind o opacitate anormală de până la 4 cm diametru, rotundă sau ovoidală (Fig. 16-90 și Fig. 16-91), înconjurată de o zonă de țesut pulmonar și fără cavitate sau infiltrate pulmonare asociate. Pot fi prezente calcificări punctiforme excentrice, dar leziunile care sunt mult calcificate sau care au cercuri concentrice de calciu nu sunt luate în considerare.

Rapoartele recente indică o rată de malignitate de aproape 40% în NPS; în studiile mai noi, la pacienții de peste 50 de ani, aproximativ 80% din toate leziunile sub formă de monedă au fost maligne. Diagnosticul histologic al acestor noduli poate fi întârziat doar dacă se știe că nodulul este prezent de mai mult timp, fără să crească și cu un model de calcificare caracteristic anumitor leziuni benigne (de exemplu granulom, hamartom).

Dovada că leziunea nu s-a dezvoltat recent necesită inspectarea radiografiilor toracice anterioare, deoarece leziunile vagi, mici sunt omise frecvent pe filmele de screening, iar un raport oficial „negativ" induce în eroare. Chiar dacă radiografiile anterioare demonstrează stabilitatea radiologică a unui nodul solitar timp de 2 ani, trebuie suspicionată malignitatea.

Diagnosticul diferențial al unui NPS include multe entități, dintre care fac parte hamartomul pulmonar, granulomul, fistula arteriovenoasă pulmonară, infarctul pulmonar și câteva tumori benigne și maligne. Intervenția chirurgicală este rar indicată pentru leziunile benigne sub observație, însă multe clinici recomandă eforturi mari pentru a stabili un diagnostic corect, înainte de toracotomie. Există o rată fals-negativă semnificativă pentru majoritatea examinărilor rapide ale biopsiei excizionale. O dată cu îmbunătățirea tehnicilor imagistice, șansele unui diagnostic preoperator corect au crescut, însă din cauza consecințelor de eroare foarte costisitoare și a rezultatelor satisfăcător de bune după rezecția operatorie, mulți medici consideră că nu este prudent să riște asupra determinării benignității și recomandă excizia chirurgicală pentru diagnostic la toți pacienții, cu excepția leziunii la un pacient tânăr (sub 35 de ani), nefumător, cu un istoric cunoscut de stabilitate radiografică.

Dacă este prezentă calcificarea, TC este utilă pentru a selecta un pacient neobișnuit care poate fi ținut sub observație

Tabelul 16-18

Mortalitatea și riscul pe vârste în rezecțiile pentru cancerul pulmonar

Ratele de mortalitate LCSG pentru pneumectomie, lobectomie și rezecții mai mici

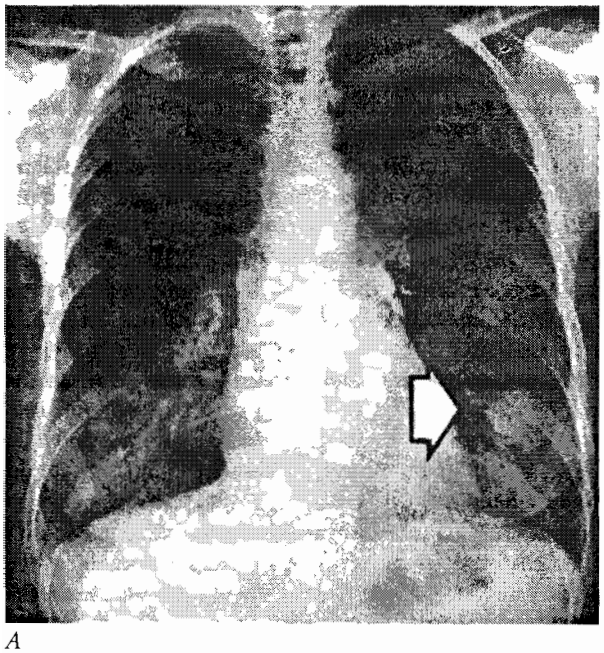
		Decese	
	Nr. de rezecții	*Nr.*	*Procent, %*
Pneumectomie	569	44	6,2 ($p < 0,001$*)
Lobectomie	1058	35	2,9 ($p < 0,001$*)
Rezecții mai mici	143	2	1,4 (P = NS*)
Segmentectomie sau rezecție parțială			

Riscul pe vârste obținut din datele LCSG

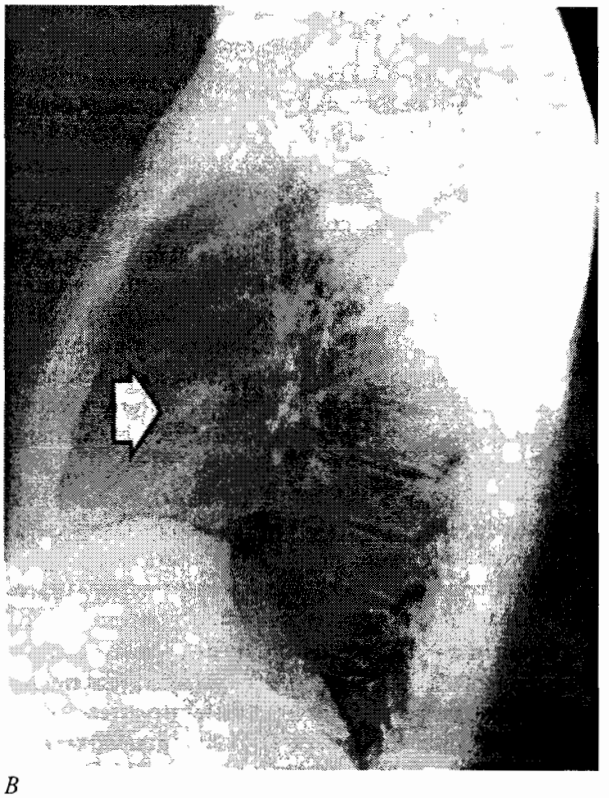
Vârsta, ani	*Rata de mortalitate, %*
< 60	1,3 ($p < 0,001$*)
60-69	4,1 ($p < 0,001$*)
> 70	7,1 (p =0,014*)

*Hi pătrat; NS = nesemnificativ

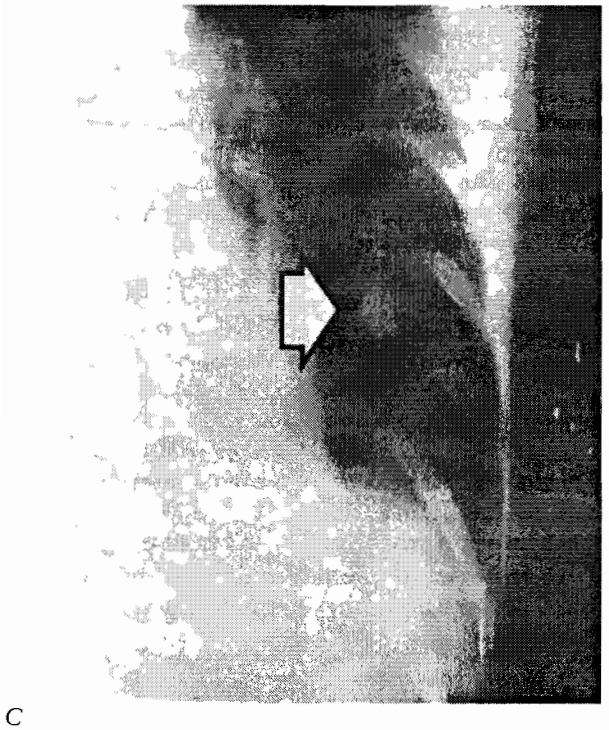
SURSA: După Ginsberg, Hill și alții, având permisiunea



A



B



C

Fig. 16-90. Un nodul pulmonar solitar. *A* și *B*. Radiografiile toracice PA și laterală arată o opacitate rotundă la nivelul lingulei care nu era prezentă pe radiografiile anterioare ale pacientului. *C*. Pe tomografie leziunea este omogenă, cu margini netede. Rezecția parțială a constatat că leziunea era un infarct pulmonar în curs de rezoluție.

în siguranță. TC are capacitatea de a măsura coeficienții de absorbție care indică densitatea tisulară. Siegelman și colaboratorii au utilizat TC cu secțiuni fine pentru a analiza densitatea tisulară la 91 de noduli pulmonari aparent necalcificați la 88 de pacienți. Ei au stabilit o separare între leziunile benigne și maligne pe baza valorilor mult crescute în NPS benigni. Au presupus că valorile înalte sunt datorate depozitelor de calciu distribuite difuz în leziunile nevizibile pe radiografiile standard. În absența calciului, NPS benigni aveau valori atenuate în aceleași limite ca și leziunile maligne. Similar, la o mică proporție de pacienți, leziunile maligne pot avea suficient calciu pentru a determina valorile înalte caracteristice nodulilor benigni.

Timp de mulți ani a existat o diferență de opinii privind conduita pacienților cu NPS, unele grupuri recomandând toracotomia precoce cu rezecția leziunii pentru toți pacienții de peste 35 de ani, iar altele propunând o abordare mai conservativă, cu o accentuare mai mare a investigațiilor diagnostice și a observării. Cu toate că practicarea rezecției a condus la o frecvență de 50% de îndepărtare a unor leziuni benigne, dacă se constată cancere primare, pot fi anticipate rate de vindecare excelente. O dată cu scăderea bruscă a frecvenței granulomului tuberculos și cu creșterea continuă a incidenței cancerului pulmonar, se preferă în prezent rezecția timpurie, dacă nu există dovezi indubitabile ale unui proces benign. Citologia sputei, lavajul și periajul bronhoscopic și biopsiile percutanate cu ac oferă fiecare informații

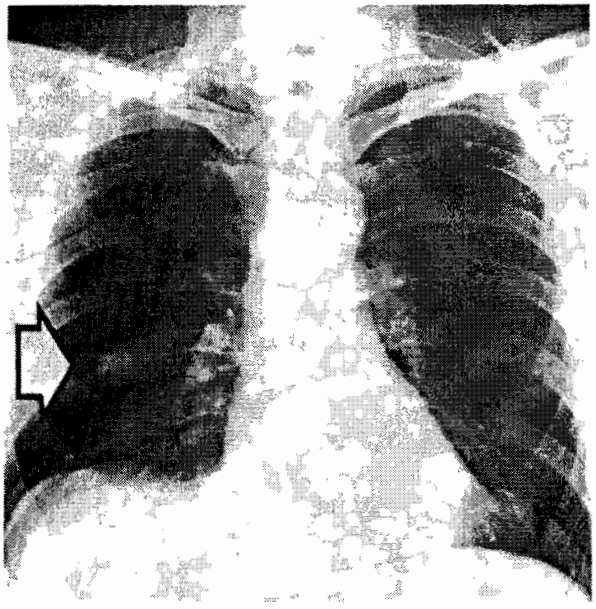


Fig. 16-91. Această radiografie toracică PA arată o opacitate rotundă bine delimitată, în câmpul pulmonar mijlociu care la rezecția parțială s-a dovedit a fi un hamartom.

clar pozitive, atât despre afecțiunile maligne, cât și benigne. În multe cazuri diagnosticul nu este stabilit și la acești pacienți cancerul nu pote fi exclus.

Dacă sunt disponibile filme anterioare pentru comparație sau dacă perioada de observație este prelungită din alte motive, calcularea timpului necesar pentru dublarea volumului tumorii constituie un indicator util pentru natura leziunii. Radiografiile seriate oferă date pentru calcularea ratei de creștere și, de obicei, este posibil să constatăm dacă o leziune a crescut în câteva săptămâni. Timpul de dublare a nodulilor maligni se situează, în general, între 37 și 465 de zile. Dacă leziunea crește mai încet sau mai rapid decât acestea, semnul este în favoarea benignității. Argumentele unei abordări conservative susțin că informațiile actuale sprijină conceptul că un nodul pulmonar poate fi observat în siguranță o perioadă de timp pentru a determina dacă se mărește.

O abordare logică a unui NPS este conturată în Fig. 16-92. O dată cu progresul tehnicilor de toracoscopie video-asistată, rezecția nodulilor de la periferia plămânului a condus la o morbiditate minimă și, în principiu, este fără mortalitate. La pacienții cunoscuți cu risc crescut, cuprinzând pe cei cu vârsta peste 50 de ani, vechi fumători, în absența unor informații sigure, cu leziuni similare pe radiografia toracică de mai mult de 2 ani și în lipsa stabilirii unui diagnostic prin alte metode, este indicată rezecția nodulului în vederea diagnosticului. Din contră, dacă pacientul are sub 35 de ani și nu este fumător, iar riscul de malignitate este mic, este indicată așteptarea vigilentă pentru a observa creșterea sau modificările. Aceasta este importantă, în special, dacă nodulul nu este ușor accesibil prin tehnicile video-asistate.

Alte tumori pulmonare

Tumori carcinoide. Acest grup de tumori cuprinde neoplasme neuroendocrine care au originea în celulele Kulchitsky. La extrema benignă a spectrului, carcinoidul histologic „tipic" seamănă cu tumorile carcinoide ale intestinului subțire. Alături de cilindrom și tumorile mucoepidermoide, acestea erau denumite anterior *adenoame bronșice*. Toate aceste tumori sunt în realitate maligne și termenul de *adenom* a fost abandonat. Chiar în tumorile carcinoide „tipice", metastazele în ganglionii limfatici regionali apar rar. O variantă mai frecventă este carcinoidul „atipic", care prezintă forme cu multe mitoze și un potențial mai mare de metastazare, comportându-se mult mai asemănător cu cancerul pulmonar. Aceste tumori au un prognostic mai slab decât carcinoidele tipice, care aproape întotdeauna sunt vindecate prin rezecție chirurgicală.

Termenul de *tumoră bronhopulmonară neuroendocrină* este utilizat pentru a include spectrul de tumori cu caracteristici neuroendocrine, de la tumora carcinoidă tipică până la cancerul pulmonar cu celule mici, foarte malign.

Mai mult de 80% din carcinoizi iau naștere în bronhiile proximale, dar este prezentă și originea periferică, dincolo de bronhiile care conțin cartilaj. Tumorile cresc încet și proemină în lumenul bronșic, determinând, ca tablou clinic principal, semnele și simptomele obstrucției bronșice. O vascularizație neobișnuită poate produce hemoptizie (vezi Fig. 16-91). Vascularizația dă tumorii o culoare roz-închis sau roșu „cireașă" la examinarea bronhoscopică.

Extensia invadării peretelui bronșic este variabilă, însă, în general, se produce invazia cartilajelor subiacente. Rar, extensia directă prin peretele bronșic conduce la invazia structurilor mediastinale. În carcinoizii tipici, la aproximativ 10% din pacienți se constată depozite în ganglionii limfatici regionali. Metastazele la distanță sunt rare. Conform cu originea neuroendocrină a acestor tumori, câțiva pacienți cu carcinoid bronșic au sindroame Cushing-like care sunt atribuite tumorii.

Deși media de vârstă a pacienților cu tumori carcinoide este de aproximativ 40 de ani, neoplasmul apare și la copii. Tabloul clinic rezultă în urma obstrucției bronșice prin infecție și atelectazie pulmonară. Citologia sputei este negativă, dar mai mult de 80% din leziuni sunt vizualizate bronhoscopic. Sindromul carcinoid este rar întâlnit, iar în tumorile foarte mari apare fără metastaze extratoracice.

Tratamentul pentru tumora carcinoidă bronșică este rezecția chirurgicală. Nici neoplasmul primar și nici metastazele ganglionare limfatice nu sunt sensibile la radioterapie. Lobectomia este operația acceptată la majoritatea pacienților. Având în vedere potențialul său redus de metastazare, procedurile pulmonare conservative de tipul rezecției circulare sau exciziei bronșice locale cu bronhoplastie sunt utilizate ori de câte ori este posibil (Fig. 16-93). După rezecția completă a tumorilor carcinoide tipice, rata de supraviețuire pe termen lung este de peste 90%.

Tumori cu origine glandulară bronșică. Carcinomul adenochistic (cilindrom) și tumorile mucoepidermoide sunt cele mai întâlnite neoplasme cu origine în glandele bronșice. Se localizează predominant central și se presupune că au originea doar în bronhiile care conțin cartilaj și glande. Ambele neoplasme se pot comporta atât ca tumori benigne, cât și maligne, cu metastaze regionale și la distanță. Tratamentul constă în rezecția chirurgicală care cuprinde îndepărtarea în bloc a ganglionilor limfatici regionali, dacă este posibil. Deși rata de vindecare pe termen lung este mai mare decât cea a carcinomului pulmonar primar, nu egalează rezultatele din carcinoidul bronșic tipic sau adenoamele benigne. Alte tumori rare cu origine glandulară bronșică sunt rar raportate; majoritatea par să fie forme de adenocarcinom.

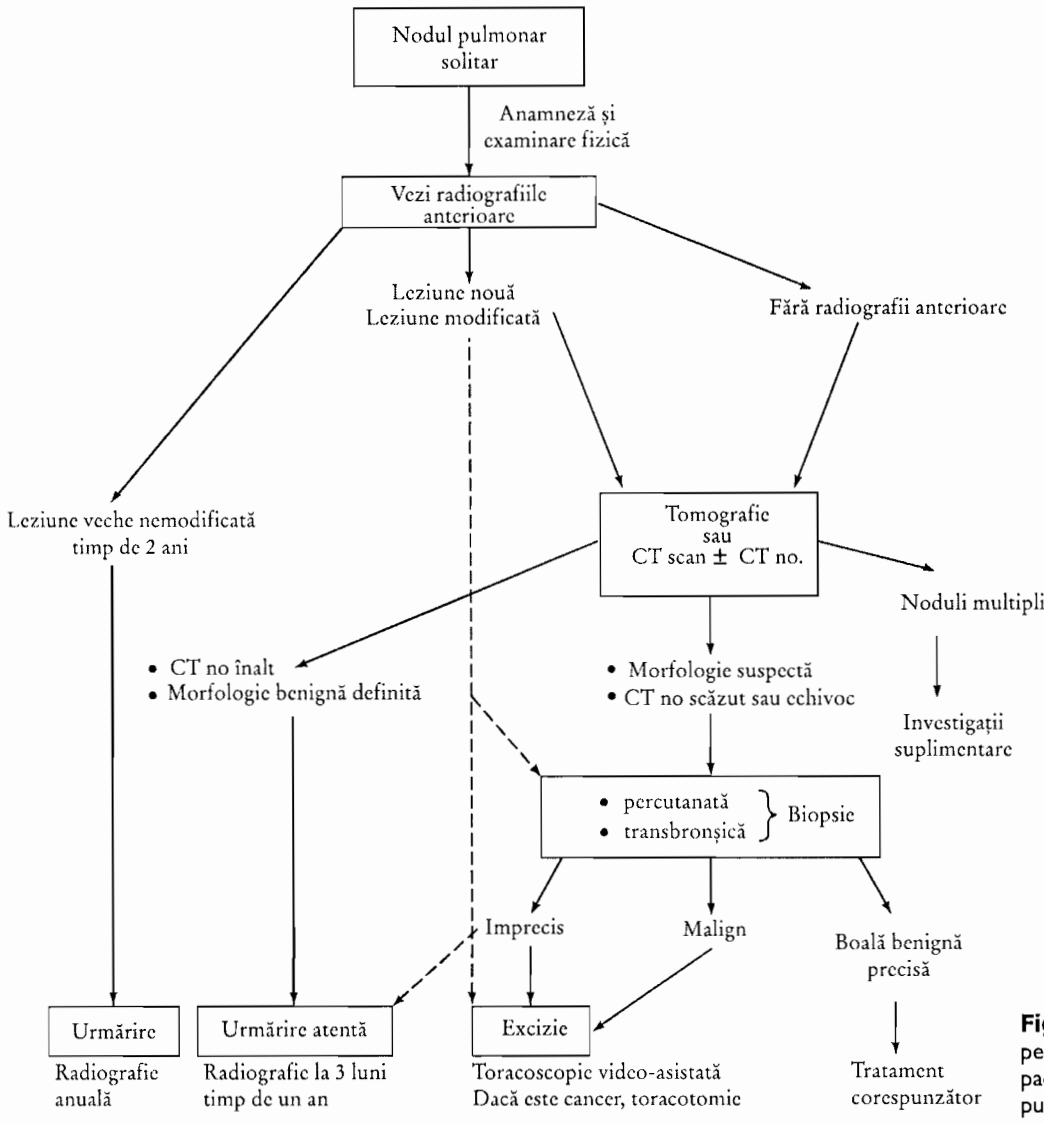


Fig. 16-92. Algoritm pentru luarea deciziei la pacienții care au un nodul pulmonar solitar.

Carcinosarcomul. Constituind mai puțin de 1% din cancerele pulmonare, carcinosarcomul conține țesut de tip epitelial și mezenchimal, iar microscopia electronică a confirmat că elementele sarcomatoase nu sunt simple componente transformate, de origine epitelială. Termenul de *blastom* este utilizat recent pentru unele tumori la care există dovada histologică de asociere cu țesut embrionar.

Carcinosarcoamele se pot localiza la periferia plămânului sau în bronhiile proximale și au fost observate la vârste diferite, chiar și la copii. Ele se întâlnesc cel mai frecvent la pacienții fumători vicioși, în decada a șasea. Supraviețuirea globală la pacienții operați este mai mică decât cea din cancerul pulmonar cu celule non-mici, doar aproximativ 20% din pacienți supraviețuind la 5 ani.

Alte tumori. În plămâni poate apărea o varietate de sarcoame mezenchimale și tumori de origine reticuloendotelială. Împreună, aceste tumori reprezintă aproximativ 1% din toate neoplasmele primare rezecate chirurgical. Vârsta medie de prezentare variază considerabil față de carcinomul bronșic, iar tumorile pot lua naștere oriunde în plămân sau arborele bronșic. Identificarea histologică precisă a acestor neoplasme este dificilă, putând fi interpretate greșit ca neoplasme metastatice sau carcinoame înalt nediferențiate.

Simptomele sunt identice cu cele din carcinoamele primare, dar nu există o legătură cu fumatul de țigarete. Dacă tumora se dezvoltă ca un neoplasm polipoid intrabronșic, simptomele obstrucției bronșice conduc la un diagnostic precoce și, astfel, la o rată de vindecare relativ înaltă după rezecție. De exemplu, într-un raport al lui McNamara, leiomiosarcoamele au o rată de vindecare la 5 ani de aproximativ 40%.

Rar se pot dezvolta limfoame în plămâni fără evidențierea tumorii în alte locuri. La un număr de pacienți, radiografiile toracice de rutină descoperă o leziune pulmonară asimptomatică; alte leziuni devin simptomatice din cauza presiunii tumorii sau ganglionilor limfatici măriți asupra structurilor adiacente. Deși nu există un aspect radiografic patognomonic, limfoamele primare se prezintă ca o opacitate pulmonară slab definită, cu consolidare centrală și bronhogramă aerică. Diagnosticul este rar suspicionat prin citologia sputei sau bronhoscopie. Biopsia percutanată cu ac poate stabili diagnosticul, însă frecvent aceasta este practicată după rezecție. Multe limfoame sunt localizate în așa fel încât au un prognostic bun după rezecția pulmonară. Chimioterapia adjuvantă este recomandată frecvent. Se estimează o supraviețuire la 5 ani care depășește 50%.

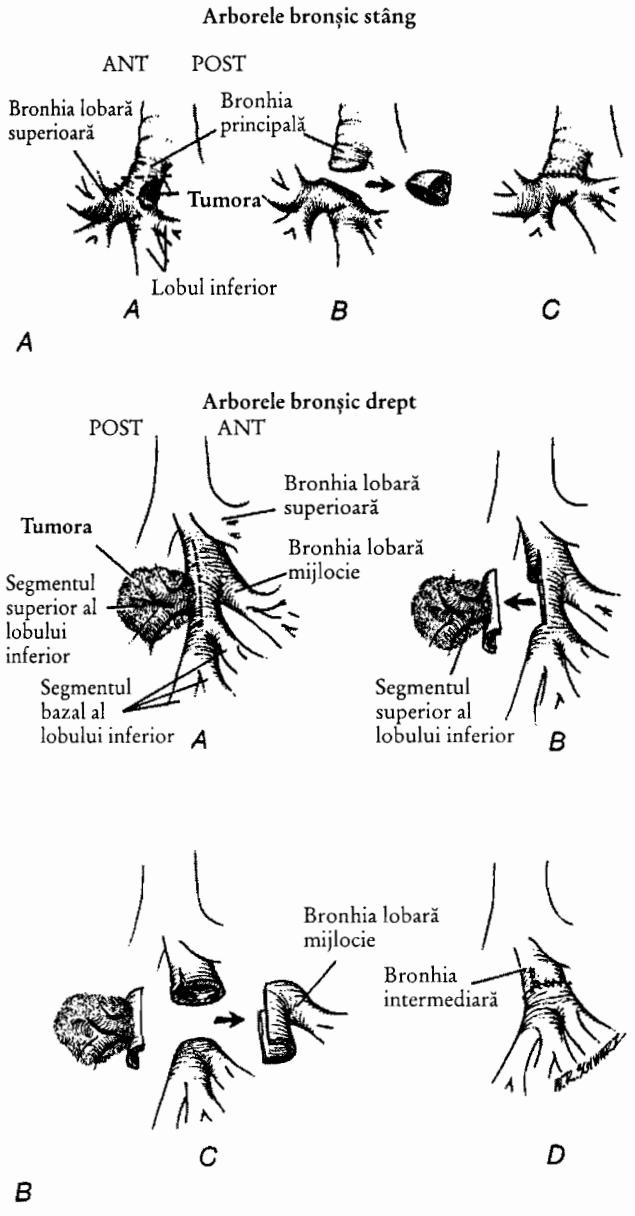


Fig. 16-93. Intervenții chirurgicale care conservă țesut pulmonar la pacienții cu carcinoid bronșic. *A.* Rezecția circulară a tumorii de la nivelul trunchiului bronșic principal stâng. *B.* Segmentectomie superioară și lobectomie medie cu anastomoză bronșică. (După: *Jensik RJ, Faber LP, et al: Bronchoplastic and conservative resectional procedures for bronchial adenoma. J Thorac Cardiovasc Surg 68:556, 1974, având permisiunea.*)

Boala Hodgkin implică frecvent plămânul și rar se observă un pacient la care o leziune pulmonară solitară nu se asociază cu alte dovezi ale tumorii. Dacă s-a practicat rezecția, trebuie făcută stadializarea completă a bolii pacientului pentru a se stabili deciziile cu privire la tratamentul adițional.

Fibrosarcomul, rabdomiosarcomul, neurofibrosarcomul și alte tumori de origine mezodermală apar rar în plămân și nu au un tablou clinic specific. Tratamentul constă în rezecție chirurgicală, iar prognosticul depinde de stadiul în care s-a diagnosticat neoplasmul. Sarcoamele de grad mare au un prognostic mult mai grav decât cele cu grad scăzut.

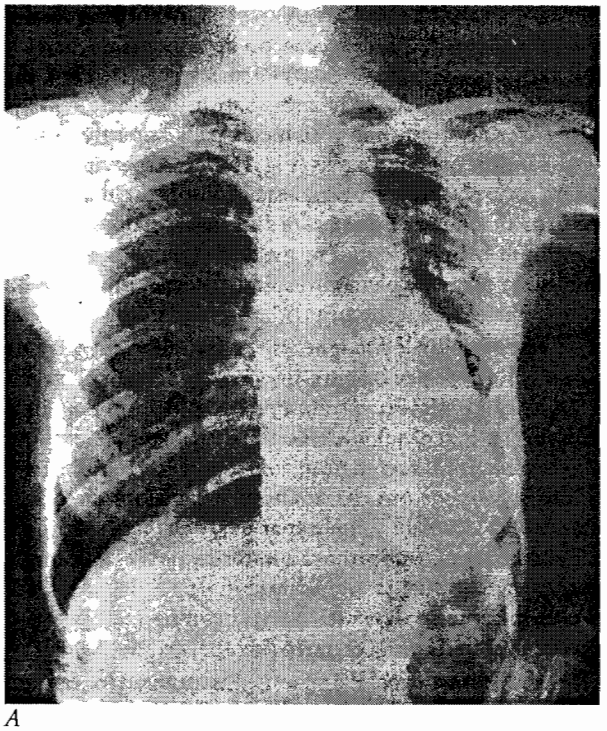
Tumori benigne. Cancerele primare sau metastatice constituie 99% din toate tumorile pulmonare rezecate, tumorile benigne alcătuind astfel o fracțiune relativ mică din totalul tumorilor pulmonare. Din acest grup de tumori rare, hamartomul (condroadenomul) este cel mai frecvent. Deși rar întâlnite și la copii, ele apar la bărbați în decadele cinci și șase, nu produc simptome și se localizează la periferia segmentului pulmonar contingent (Fig. 16-94). Aspectul asemănător marmurei, caracteristic acestor tumori cartilaginoase, le fac ușor de enucleat; dacă aspectul macroscopic permite dubii asupra diagnosticului, se preferă rezecția parțială. În general sunt prezente elemente epiteliale care sunt alcătuite dintr-un amestec de țesut adipos, muscular și fibros.

Deoarece tumorile benigne pot apărea teoretic oriunde se găsesc celulele lor de origine, uneori se raportează o varietate largă de alte tumori extrem de rare. Ele pot fi epiteliale (tumorete și papiloame), mezenchimale (fibrom, leiomiom, lipom, hemangiom, limfangiom, neurom și rabdomiom) sau limfoide (plasmocitom, limfocitom, granulom cu celule plasmatice). Neurofibroamele apar în special la pacienții cu neurofibromatoză. Importanța acestor tumori este aproape exclusiv legată de diagnosticul diferențial cu cancerele. Dacă aceste neoplasme se dezvoltă într-o bronhie majoră, ele o pot obstrua și determină efectele infecției cronice.

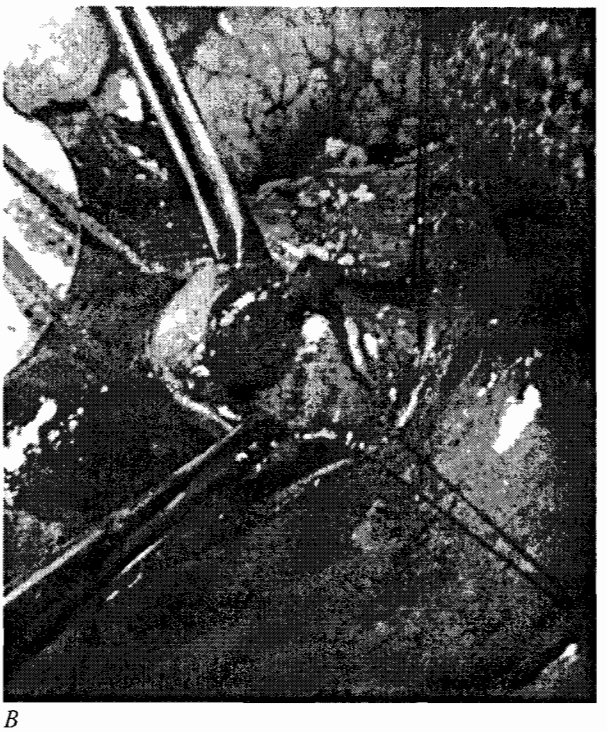
Tumori metastatice. Plămânul constituie un loc comun de metastazare a tumorilor solide cu origine extratoracică. Celulele sunt deversate în sistemul vascular și sunt captate în primul pat capilar întâlnit; pentru zonele care nu vin în contact cu sistemul venos port, acesta este plămânul. Manipularea chirurgicală a tumorilor primare poate contribui la diseminarea celulelor, însă metastazele pot apărea în orice moment, chiar la mult timp după ce tumora primară a fost tratată. Ratele de supraviețuire la 5 ani după rezecția uneia sau mai multor metastaze pulmonare sunt de 25-45% pentru pacienții cu anumite tipuri de carcinom sau sarcom.

În ultimii 30 de ani, tratamentul metastazelor pulmonare solitare și chiar multiple, dar rezecabile, la pacienții cu tumori primare controlate, a fost rezecția chirurgicală. Nu au fost efectuate studii clinice randomizate controlate care să compare rezecția chirurgicală cu tratamentul medical, nefiind considerate etice. Datorită rezultatelor relativ bune ale rezecției și absenței unei dovezi că alte modalități terapeutice sunt curative, îndepărtarea chirurgicală a metastazelor pulmonare izolate este tratamentul acceptat pentru multe tumori.

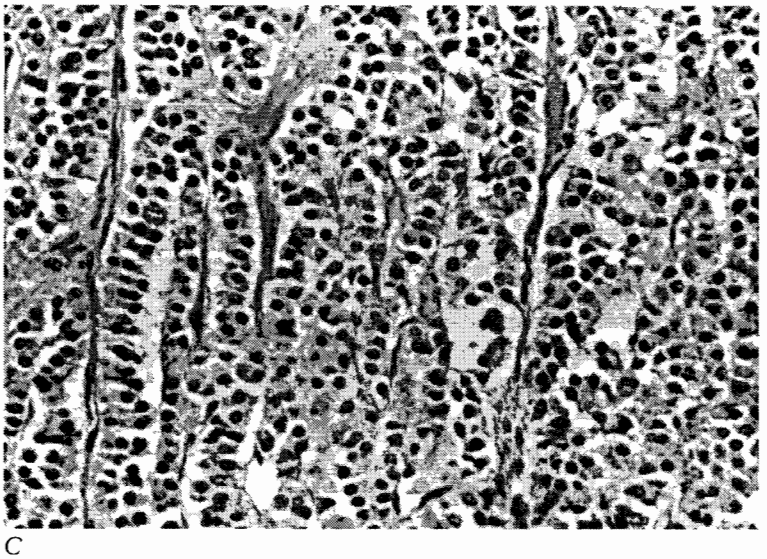
Există unele controverse cu privire la care dintre caracteristicile tumorale se corelează cu supraviețuirea pe termen lung. În timp ce pare logic ca timpul de dublare tumorală lung (> 40 de zile) să indice un rezultat mai bun, acesta nu a fost o caracteristică confirmată de studiile chirurgicale raportate, iar un timp de dublare mai scurt nu contraindică intervenția, dacă sunt îndeplinite alte criterii. Cinci factori generali sunt considerați importanți în selectarea pacienților pentru rezecția metastazelor pulmonare: tumora primară a fost controlată sau este controlabilă; nu există metastaze extratoracice; metastazele pulmonare pot fi îndepărtate complet; pacientul poate tolera rezecția pulmonară necesară și nu există un tratament mai bun (adică chimioterapie) pentru metastazele pulmonare. Un raport recent al Registrului Internațional al Metastazelor Pulmonare subliniază că intervalul liber de boală (mai mare sau mai mic de 36 de luni de la controlul tumorii primare) și metastaza unică față de cele multiple constituie factori de prognostic importanți. Tipul celular al tumorii originale influențează prognosticul (Fig. 16-95) în cazul în care considerăm că pot fi identificate patru grupuri cu prognosticuri diferite (Fig. 16-96).



A



B



C

Fig. 16-94. O femeie de 42 de ani cu o tumoră carcinoidă bronșică. *A.* Radiografia toracică arată colapsul lobului inferior stâng și deplasarea mediastinului de aceeași parte. *B.* Bronhotomia trunchiului bronșic stâng a confirmat obstrucția bronhiei lobare inferioare prin tumora vasculară exteriorizată în afara bronhiei între pense Allis. *C.* Examinarea histologică a neoplasmului a arătat o tumoră carcinoidă benignă (X400).

O problemă de evaluat când un pacient cu cancer se prezintă cu un nodul pulmonar solitar, sincron sau metacron, este dacă acest nodul constituie o metastază, o tumoră pulmonară primară sau o leziune necanceroasă. Dacă leziunile sunt observate pe radiografiile toracice standard după rezecția anterioară a unui cancer primar, aproape 90% sunt maligne. TC care poate depista leziuni cu dimensiuni de 2 mm, are o specificitate mult mai mică pentru tumoră; doar 45% din leziunile sub un centimetru observate pe TC sunt neoplazice. Dacă apare un nodul solitar, 50% din pacienții cu un cancer anterior mamar sau de colon vor avea un cancer pulmonar primar și nu o metastază. Din contră, pacienții cu melanom sau sarcom au un risc de 80% ca leziunea să fie metastatică. Deoarece tipul de rezecție chirurgicală necesară depinde de felul leziunii, primară sau metastatică, această diferențiere este importantă, dar poate să nu fie evidențiată până în momentul intervenției.

De obicei, metastazele pot fi îndepărtate adecvat prin rezecție parțială sau segmentară. Lobectomiile sau pneumectomiile sunt rar necesare. Dacă leziunea se află în apropierea hilului și nu poate fi îndepărtată în siguranță printr-o intervenție mai mică, trebuie luată în considerare o rezecție mai extinsă. Este importantă conservarea a cât mai mult țesut pulmonar posibil, deoarece un anumit procent din acești pacienți vor suferi rezecții suplimentare în viitor.

Unii chirurgi recomandă o abordare simultană bilaterală pentru metastazele pulmonare, pentru a identifica leziuni oculte pe partea controlaterală. Majoritatea chirurgilor utilizează TC preoperator pentru a decide dacă este indicată explorarea uni- sau bilaterală. Sternotomia mediană sau toracotomia anterioară bilaterală permite palparea ambilor plămâni și oferă o expunere adecvată pentru majoritatea rezecțiilor. Susținătorii abordării bilaterale argumentează că la un anumit procent de pacienți, se vor constata metastaze

pe partea controlaterală care pot fi rezecate în momentul intervenției. Acest fapt este important, în special în cazurile de sarcoame metastatice în care se constată mai mult de o leziune unilaterală. În momentul oricărei toracotomii sau rezecții metastatice, este importantă palparea sistematică a plămânului colabat; la 20% din pacienți, se vor constata mai multe leziuni decât cele identificate pe TC.

O dată cu creșterea eficacității chimioterapiei pentru unele cancere, rolul chirurgiei pentru metastazele pulmonare s-a schimbat. În tumorile cu celule germinale nonseminomatoase, chimioterapia are un astfel de succes, încât rezecția chirurgicală a metastazelor este utilizată în principal pentru a stabili diagnosticul, pentru a rezeca metastazele care nu răspund la chimioterapie și pentru a determina dacă leziunile care nu dispar total după chimioterapie sunt maligne. Similar, sarcoamele osteogenice și tumorile Wilms sunt tratate inițial prin chimioterapie, intervenția chirurgicală fiind utilizată pentru a rezeca boala reziduală. Alte tumori de tipul cancerului de colon și cancerului cu celule renale nu au fost încă tratate preoperator într-un mod eficient prin chimioterapice.

Cu toate că rezecția reprezintă tratamentul standard pentru un grup de pacienți atent selecționați, cu metastaze pulmonare izolate, acesta se poate modifica în viitor, pe măsură ce chimioterapia pentru multe dintre aceste tumori se va îmbunătăți.

TRAHEEA

Anatomie. Traheea este un organ nepereche localizat central care conduce aerul din orofaringe spre plămân. Ea are un traseu oblic, de la o poziție superficială vulnerabilă la nivelul gâtului, în profunzime spre mediastinul mijlociu, bine protejat. Traheea adultului are o lungime medie de 11 cm (între 10 și 13 cm), este segmentată de 18-22 inele semicirculare cartilaginoase și are o dimensiune medie eliptică internă de 2,3 cm în diametrul lateral și 1,8 cm în diametrul antero-posterior. Cartilajul cricoid al laringelui, care are o membrană prin care se atașează de primul inel traheal, este singurul inel cartilaginos complet în căile aeriene superioare. Partea membranoasă reprezintă un perete flexibil de țesut fibroelastic care formează peretele posterior al traheii între capetele inelelor și care se sprijină direct pe esofagul situat posterior. Inelele rigide din cele două treimi anterioare ale traheii, împreună cu treimea posterioară flexibilă, oferă o mare flexibilitate, fără colabare, pentru o mișcare largă de flexie, extensie și torsiune a gâtului și mențin deschis lumenul în timpul tusei și respirației forțate. Pierderea suportului cartilaginos care apare în traheomalacie permite colapsul dinamic ce determină obstrucția căilor aeriene în timpul fazei expiratorii a respirației.

Raporturile anterioare importante ale traheii sunt cu istmul tiroidian, situat la nivelul inelelor doi și trei; cu artera nenumită, care încrucișează oblic câteva inele situate mai distal; și cu arcul aortic care trece chiar deasupra carinei. Lateral, nervii recurenți trec prin apropierea traheii în șanțul traheoesofagian, nervul stâng urmând un traseu mai lung și intersectând traheea chiar deasupra carinei, după ce a înconjurat aorta și ligamentului arterial. Deoarece vascularizația sa intră posterolateral, disecția traheii este sigură când se limitează la planurile anterolaterale. Vascularizația arterială majoră a traheii cervicale este reprezentată de ramuri din artera tiroidiană inferioară. Porțiunea inferioară a traheii este vascularizată prin ramuri ale arterelor bronșice. Mici ramuri din alte artere mediastinale irigă bronhiile proximale și au importanță după secționarea traheii, cum sunt, de exemplu, ramurile arterei coronare care vascularizează anastomoza traheală după transplantul de inimă și plămâni, după cum s-a demonstrat.

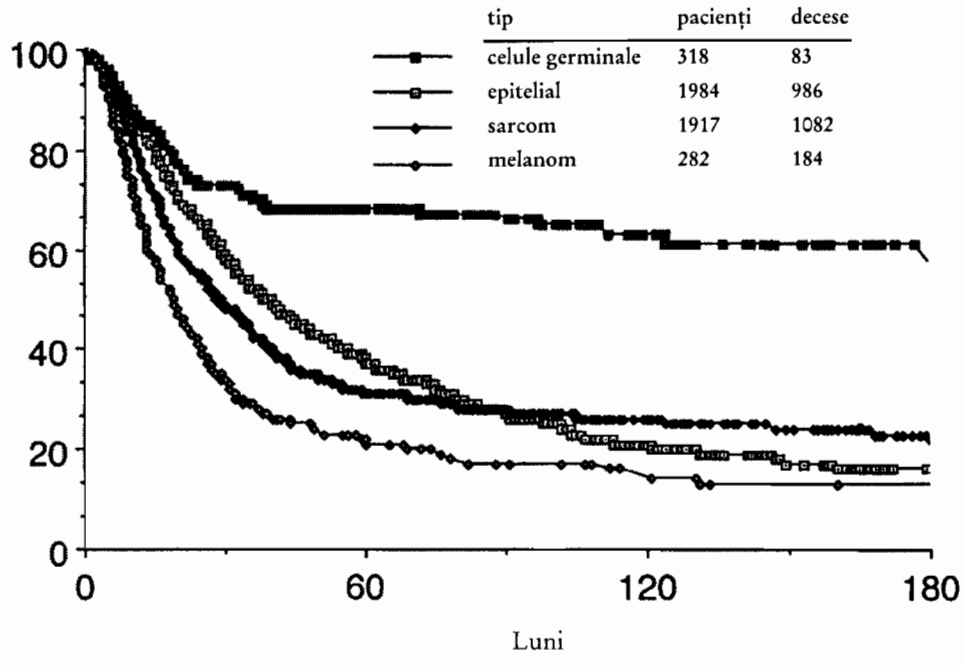
Leziuni congenitale

Fistule traheo-esofagiene. Cea mai frecventă leziune congenitală care implică traheea este fistula traheo-esofagiană care se prezintă sub mai multe forme. Este discutată detaliat în Capitolul 37.

Stenozele traheale. Stenoza traheală congenitală se prezintă sub câteva forme, toate fiind rar întâlnite. O diafragmă mucoasă simplă, ca o membrană, apare de obicei sub nivelul cricoidului. Ca rezultat al traheomalaciei (cartilaje moi) pot fi observate segmente de stenoză funcțională, la locurile de compresiune de către un inel vascular congenital sau o arteră pulmonară stângă anormală (arteră pulmonară în eșarfă). Altă variantă frecvent asociată cu aceste anomalii se caracterizează prin absența traheii membranoase și fuzionarea inelelor cartilaginoase posterior, pe o distanță variabilă, îngustând astfel traheea și se prezintă sub trei forme principale: (1) stenoză segmentară, (2) stenoză în pâlnie, în care traheea distală se îngustează spre o stenoză îngustă, chiar deasupra carinei și (3) hipoplazia difuză a întregii trahei. În asociere cu aceasta apare frecvent o carină principală trifurcată; bronhia lobară dreaptă superioară ia naștere la acest nivel împreună cu cele două bronhii principale.

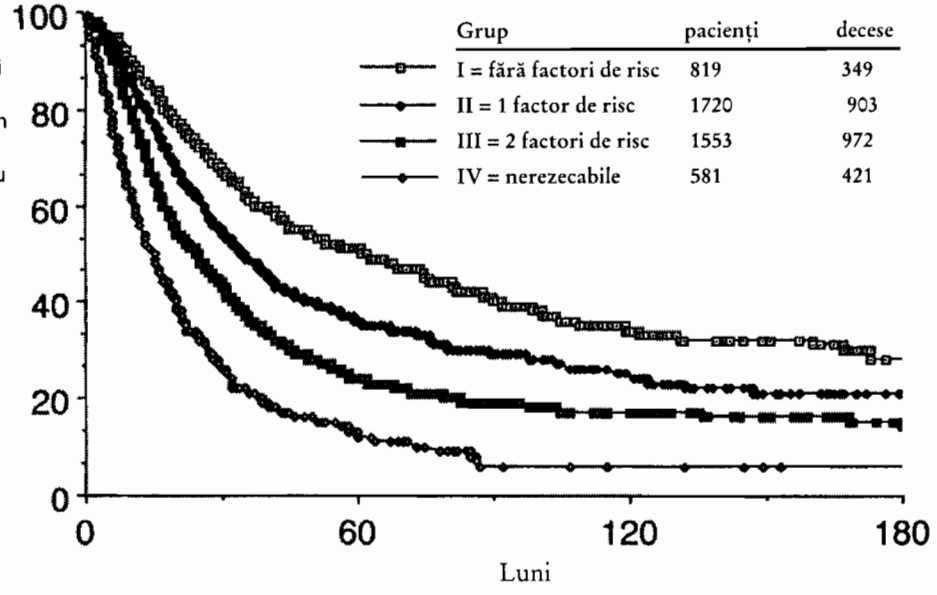
Diagnostic. Stenoza congenitală trebuie suspicionată la orice copil cu respirație zgomotoasă, wheezing și retracție inspiratorie care apar la scurt timp după naștere. În formele mai puțin severe simptomele pot să nu apară până târziu în dezvoltare. Evaluarea diagnostică necesară este exhaustivă, insistând asupra diagnosticului diferențial larg și asocierii cu alte malformații. Investigațiile radiografice cuprind filme toracice cu mărire focalizată pe trahee, în inspir și în expir, tranzit baritat, xeroradiografie, TC a gâtului și mediastinului și angiografie pentru a identifica anomaliile vasculare asociate. Curbele flux-volumului inspirator și expirator, ecocardiografia, bronhoscopia și, rar, bronhografia pot fi de asemenea utile. O mare atenție trebuie acordată în timpul bronhoscopiei pentru a evita iritațiile mucoasei și edemul și convertirea unei obstrucții parțiale într-una totală.

Tratament. Terapia este individualizată în funcție de anatomia și vârsta copilului. Membranele congenitale simple pot fi îndepărtate bronhoscopic. Uneori, măsuri de temporizare ca traheostomia sau dilatarea repetată permit rezoluția o dată cu creșterea. Tratamentul chirurgical este indicat dacă aceste măsuri nu reușesc să obțină rezoluția, însă se fac toate eforturile pentru a amâna reconstrucția în timpul copilăriei. Dacă este posibil, segmentul stenotic este rezecat și traheea este refăcută printr-o anastomoză termino-terminală. Afectarea difuză prezintă o provocare tehnică mare în care, până recent, rezultatele cu succes au fost rare. Prin utilizarea unor fragmente costale sau de cartilaj costal care să refacă lungimea segmentului stenotic (Fig. 16-97), întărite cu un lambou pediculat vascularizat de epiploon pot fi efectuate reconstrucții satisfăcătoare. Sunt utilizate cu succes proceduri plastice inovative (traheoplastia prin alunecare) (Fig. 16-98). Managementul postoperator al căilor aeriene și menținerea lumenului deschis în timpul vindecării și remodelării pun probleme majore.



Pacienți la risc:			
celule germinale	100	33	6
epitelial	338	81	21
sarcom	316	116	40
melanom	29	10	5

Fig. 16-95. Supraviețuirea pacienților cu rezecție completă în funcție de patru tipuri tumorale primare majore: epitelial, sarcom, celule germinale și melanom.



Pacienți la risc:			
I	198	65	20
II	296	85	30
III	189	60	18
IV	31	5	1

Fig. 16-96. Supraviețuirea pentru cele patru grupe de prognostic: rezecabile, fără factori de risc (ILB ≥ 36 de luni și metastază unică); rezecabile, cu un factor de risc (ILB < 36 luni sau metastaze multiple); rezecabile, cu doi factori de risc (ILB < 36 luni și metastaze multiple) și nerezecabile. Tumorile cu celule germinale și tumorile Wilms au fost excluse.

Tratarea unei stenoze traheale legate de anomalii vasculare necesită mai mult decât simpla corecție a anomaliei vasculare la aproximativ jumătate din pacienți, iar defectul traheal necesită, de asemenea, corectarea.

Traumatisme

Traumatismele penetrante sau nepenetrante produc un spectru de leziuni traheale care se întinde de la simpla laceraţie sau contuzie, la secționarea completă. Mult mai frecvente sunt traumatismele laringelui. Hemoptizia, stridorul, wheezingul sau prezența aerului mediastinal sau subcutanat (emfizem chirurgical) după un traumatism necesită evaluarea prin bronhoscopie sau explorarea atentă a unei posibile lezări a traheii sau a bronhiilor proximale. Adesea este indicată reconstrucția primară, însă abordarea mai conservativă prin inserarea unei sonde de traheostomie la locul leziunii poate fi suficientă, dacă leziunea este situată anterior la nivelul gâtului.

Leziunile post-intubație. Cea mai frecventă leziune traheală care necesită tratament este cea apărută ca o complicație a intubării traheale pentru ventilarea mecanică (Fig. 16-99). În trecut, sondele de traheostomie din cauciuc rigid și balonașele de traheostomie rigide produceau frecvent stenoză traheală. Sondele endotraheale și de traheostomie moderne sunt moi, cu balonașe care exercită o presiune redusă ce a eliminat mult această problemă. La nivelul stomei traheale, granulația excesivă poate determina o obstrucție voluminoasă sau prin pierderea cartilajului asociată cu vindecarea cicatriceală se produce o strictură anterolaterală. Necroza ischemică de la nivelul balonașului sondei sau vârfului acesteia determină un segment de strictură ischemică, un segment de traheomalacie cu obstrucție funcțională în timpul expirului sau eroziune cu formarea unei fistule cu esofagul sau artera nenumită. Pacienții prezintă frecvent simptome ale căilor aeriene mult timp după intubația traheală (luni sau ani).

Zonele de strictură trebuie precizate atent prin investigații radiografice din care fac parte examinarea traheii amplificată cu contrast cu aer, xeroradiografia și TC helicoidală a regiunii cervicale și a mediastinului superior. O atenție particulară trebuie acordată obiectivării funcției laringiene. Bronhoscopia este esențială pentru a defini leziunile laringiene asociate și pentru evaluarea preoperatorie a stricturii.

Tratament. Abordarea chirurgicală pentru reconstrucția stricturilor traheale este similară celei descrise mai jos pentru rezecția neoplasmelor traheale (Fig. 16-100). Ablația endoscopică laser este utilă pentru îndepărtarea țesutului de granulație, dar are rar un loc în tratamentul definitiv al stricturii. O complicație periculoasă a traheostomiei este apariția unei fistule cu artera nenumită adiacentă, care rezultă prin erodarea de către sonda de traheostomie a peretelui anterior al traheii. Aceasta produce o hemoragie bruscă și care conduce frecvent la exsanghinare. O hemoragie bruscă prin sonda de traheostomie trebuie întotdeauna să ne facă să ne gândim la această complicație. Pentru a secționa și ligatura artera nenumită erodată este necesară intervenția de urgență. Chiar dacă aceasta este secționată, sechelele neurologice postoperatorii sunt rare. Pentru a proteja capătul secționat al arterei nenumite de traheostomia adiacentă, trebuie utilizat țesut adiacent bine vascularizat (de exemplu o bandă musculară).

Fistula traheoesofagiană care apare în timpul intubației și ventilației se produce, în general, din cauza presiunii erozive posterioare a balonașului asupra traheii membranoase. Ori de câte ori este posibil, repararea acestei fistule trebuie amânată până când pacientul nu mai necesită ventilație mecanică. Refacerea definitivă necesită închiderea fistulei esofagiene și rezecția traheii afectate, cu reanastomoza capetelor traheale sănătoase și interpunerea de țesut vascularizat pediculat între locurile lezate.

Neoplasme

Neoplasmele traheale primare sunt rare și mult depășite ca număr de tumorile care implică traheea prin extensie directă de la o tumoră primară bronșică, laringiană, esofagiană sau tiroidiană. Mai mult de 80% din neoplasmele traheale primare sunt maligne, carcinomul cu celule scuamoase și carcinomul adenoid chistic constituind marea majoritate. Carcinoamele adenoide chistice cresc, în general, lent, chiar când metastazează, astfel că rezecția, dacă este indicată, asociată cu radioterapia oferă rezultate excelente pe termen lung, chiar dacă sunt considerate nevindecabile. Papiloamele scuamoase și fibroamele sunt cele mai frecvente tumori benigne. În trahee au fost identificate mai multe neoplasme benigne și maligne rare, din care fac parte tumorile carcinoide, condroame, adenocarcinomul, carcinomul mucoepidermoid și multe altele.

Diagnostic. Pacienții simptomatici cu tumori traheale prezintă o combinație între dispnee, tuse, wheezing, stridor inspirator, hemoptizie și, mai puțin frecvent, infecții respiratorii recurente. Radiografiile toracice pot conduce la erori, deoarece câmpurile pulmonare sunt clare, însă un medic atent va cere TC a regiunii cervicale și mediastinale superioare pentru a stabili diagnosticul. Testele standard ale funcției pulmonare pot fi normale, dar curbele flux-volum pot detecta obstrucția căilor aeriene superioare. Bronhoscopia constituie o parte esențială a evaluării și, din cauza potențialului de obstrucție acută a căilor aeriene, este cel mai bine efectuată cu prudență, după ce s-a obținut un maximum de informații prin metodele neinvazive. Dacă sunt abordate atent, majoritatea tumorilor pot fi biopsiate endoscopic și diagnosticul histologic este confirmat înainte de începerea tratamentului.

Tratament. Rezecția, protezarea căilor aeriene și ablația endoscopică constituie opțiunile chirurgicale pentru tratamentul neoplasmelor traheale.

Intervenții paliative. Protezarea căilor aeriene este paliativă la pacienții cu boală inoperabilă. Ablația endoscopică este din ce în ce mai preferată datorită progreselor în tehnologia laser. Apărute în 1960, laserele produc o lumină coerentă, de intensitate mare și slab divergentă, capabilă să distrugă țesuturi. Până în 1964, laserele erau utilizate experimental pentru a distruge celule tumorale prin energia termică. Laserul cu CO_2 a fost primul laser utilizat pentru rezecția neoplasmelor căilor aeriene. Acest laser este foarte eficient pentru secționarea și vaporizarea tisulară, dar utilizarea în trahee necesită un bronhoscop rigid, deoarece raza nu poate fi trecută printr-un sistem de fibre optice. Laserul neodymium-ytrium cu silicat de aluminiu (Nd-YAG) este preferat, deoarece este la fel de eficient ca laserul cu CO_2, poate fi utilizat printr-un sistem de fibre optice și permite cauterizarea tumorilor vasculare. În câteva studii mari, au fost obținute rezultate excelente la aproape 92% din pacienții tratați pentru tumori traheale obstructive nerezecabile (Fig. 16-101).

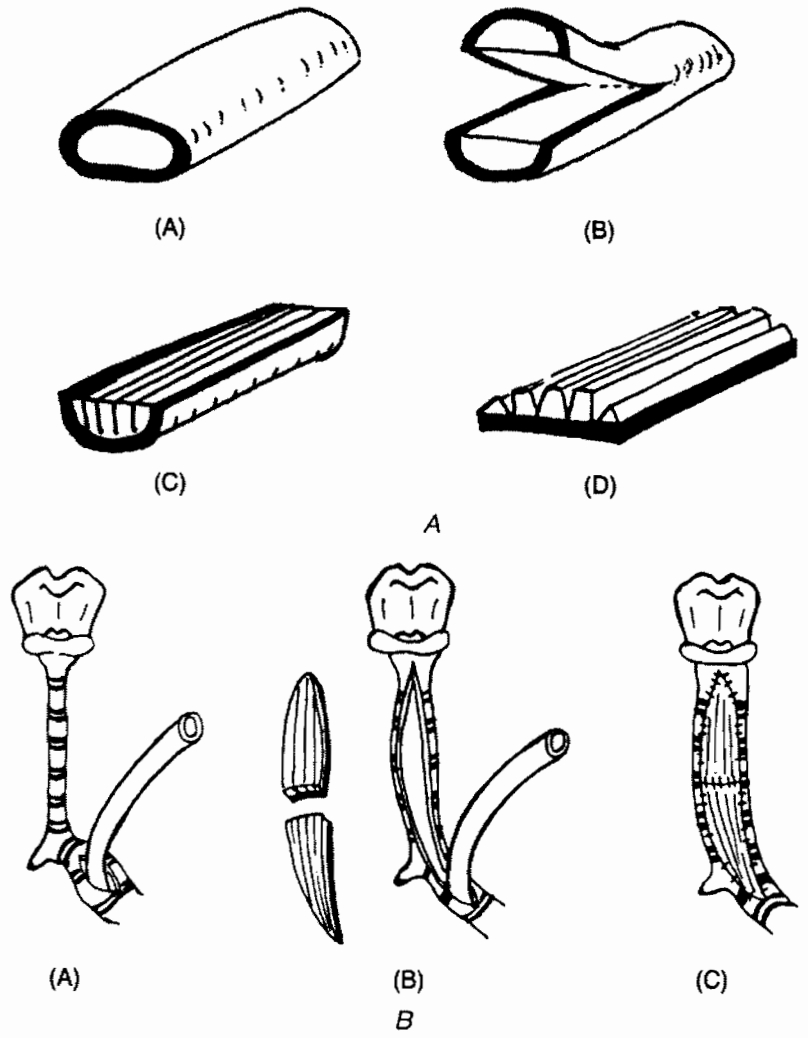


Fig. 16-97. O tehnică pentru reconstrucția stenozei traheale congenitale care utilizează cartilaj costal autolog. *A.* Cartilajul costal (A) este secționat longitudinal (B). Se fac striuri longitudinale paralele (C) pentru a da flexibilitate grefei (D). *B.* Trahea stenotică (A) este deschisă longitudinal (B), iar peretele anterior este reconstruit cu grefa (C). Rezultatele pe termen lung cu această metodă nu se cunosc încă. (După: *Kimura K, Mukohara N, et al: Tracheoplasty for congenital stenosis of the entire trachea. J Pediatr Surg 17:869, 1982, cu permisiunea.*)

Totuși, rezecția laser nu este întotdeauna mai bună decât metodele tradiționale de rezecție endoscopică paliativă care folosesc pense și cauter. Utilizarea ablației laser ca tratament unic pentru neoplasmele traheale benigne este controversată. O dată ce căile aeriene au fost deschise prin stenting sau rezecție endoscopică, radioterapia este folosită, de obicei, ca terapie adjuvantă pentru controlul pe termen lung.

Rezecția traheală. Confortul ventilației în timpul reconstrucției traheale a fost mult facilitat printr-o varietate de tehnici anestezice de tipul dezvoltării ventilației cu frecvență înaltă, în „jet", care este eliberată spre căile aeriene distale printr-un mic cateter trecut prin sonda endotraheală (Fig. 16-102). Se eliberează cu frecvență înaltă (60-150 respirații/min) un volum curent mic care menține în limite normale expansiunea pulmonară, ventilația alveolară și oxigenarea. Cateterul este suficient de mic pentru a trece prin majoritatea stenozelor și interferă puțin cu expunerea chirurgicală.

Alegera inciziei pentru reconstrucția traheală depinde de nivelul la care este afectată traheea. La un pacient tânăr, hiperextensia gâtului aduce mai mult de jumătate din trahee deasupra incizurii suprasternale, accesibilă printr-o incizie cervicală. La pacienții în vârstă, este dificil de a aduce deasupra incizurii mai mult de câteva din primele inele traheale. Leziunile care implică jumătatea superioară a traheii sunt abordate, de obicei, printr-o incizie a gulerului cervical, prelungită cât este necesar cu o extensie sternală superioară, pe linia mediană. Leziunile care implică jumătatea inferioară a traheii pot fi abordate printr-o sternotomie pe linia mediană sau, dacă sunt lângă carină, printr-o toracotomie posterolaterală.

Printr-o anastomoză termino-terminală poate fi rezecată și reconstruită o lungime surprinzătoare de trahee (până la o jumătate din lungimea totală). În timpul intervenției chirurgicale, analizarea secțiunilor la gheață identifică clar marginile de rezecție. Minimizarea tensiunii la nivelul anastomozei este facilitată prin eliberarea laringelui deasupra osului hioid (eliberare suprahioidiană) și mobilizarea unuia sau a ambelor hiluri pulmonare (eliberare hilară). Ambele manevre permit rezecția unei părți suplimentare din trahee. În perioada postoperatorie, tensiunea la nivelul anastomozei este prevenită prin menținerea gâtului în flexie, suturând larg bărbia de toracele anterior. Pentru tumorile proximale, o varietate de reconstrucții complexe pot implica zona subglotică și laringele, iar în leziunile distale, carina și ambele trunchiuri bronșice principale. Utilizarea materialelor de proteză și a allografelor pentru reconstrucția traheală nu a avut succes.

Radioterapia. Atât carcinomul adenoid chistic, cât și carcinomul cu celule scuamoase sunt foarte radiosensibile.

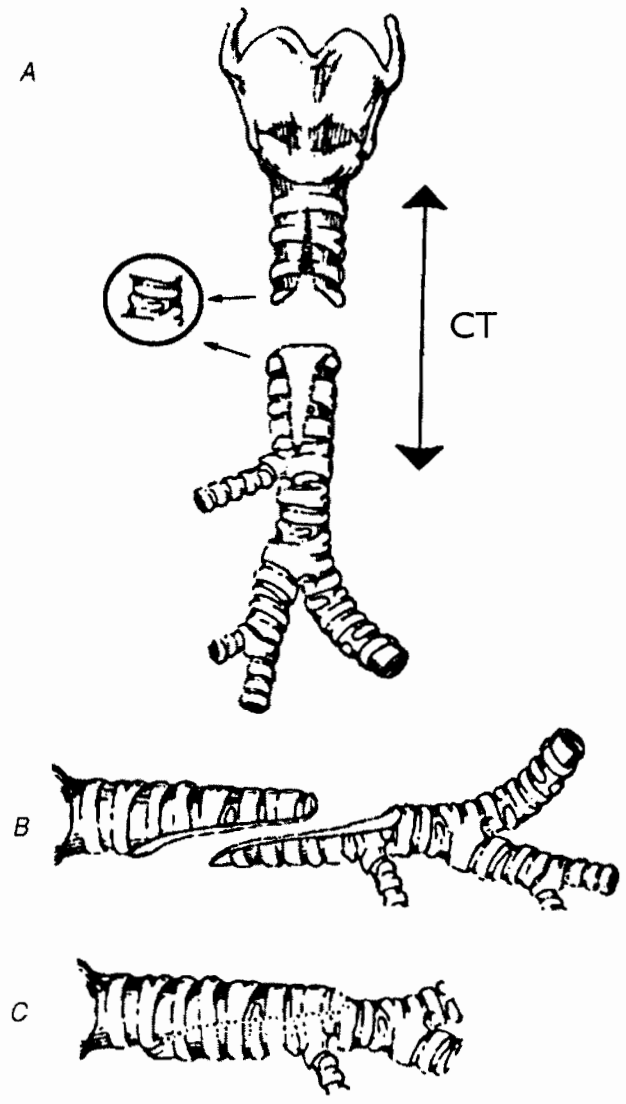


Fig. 16-98. Tehnica traheoplastiei prin alunecare. *A.* După expunerea traheii cervicale (CT) de la al doilea inel cartilaginos, deasupra lobului superior drept care este deplasat în jos, traheea se secționează la nivelul porțiunii mijlocii și se excizează unul sau două inele traheale. Se fac apoi două incizii verticale de aproximativ 2,5 cm fiecare, pe peretele posterior al primului segment superior și pe peretele anterior al următorului segment inferior. *B.* Colțurile dreptunghiulare ale celor două părți sunt apoi forfecate și reconstruite împreună (C). Lungimea totală a traheii cervicale este de 6,04 ± 0,5 cm (aproximativ patru inele pe centimetru de lungime).

În cazurile în care rezecția traheală nu poate fi realizată, radioterapia primară poate fi curativă (carcinomul cu celule scuamoase) și paliativă (adenoid chistic).

MEDIASTINUL

Mediastinul este cavitatea centrală a toracelui, limitat de fiecare parte de cavitățile pleurale, inferior de diafragm și fuzionând superior spre apertura toracică. Nici un compartiment al organismului nu are un trafic mai fiziologic. Mulți litri de sânge trec prin mediastin la fiecare minut, ca și litri de aer, toate materialele ingerate și saliva, majoritatea activității nervoase autonomice și tot fluidul limfatic al corpului. Cea mai mare parte a dezvoltării embriologice a sistemelor circulator, respirator și digestiv are loc în interiorul mediastinului. Procese congenitale, traumatice, inflamatorii și neoplazice își găsesc toate o expresie frecventă în acest compartiment complex și determină un spectru larg de patologie, în care raporturile anatomice au o importanță foarte mare.

Mediastinul este împărțit prin convenție, în funcție de limitele anatomice macroscopice, în subcompartimente care cuprind leziuni caracteristice. Cea mai tradițională clasificare care recunoaște patru spații a dat naștere, în principal, unui sistem ce distinge trei spații și care împarte conținuturile foarte amestecate ale compartimentului superior între compartimentele mai importante chirurgical, anterior și posterior (Fig. 16-103). În acest sistem, mediastinul anterior se întinde anterior spre inimă și se extinde superior în jumătatea anterioară a aperturii toracice, unde întâlnește mediastinul posterior. Mediastinul posterior se află în spatele inimii, extinzându-se în sus spre apertura toracică, unde marginile anterioare ale vertebrelor toracice superioare formează limita cu mediastinul anterior. Mediastinul mijlociu este segmentul dintre ele, cu baza la nivelul diafragmului și apexul la vârful arcului aortic.

Mediastinul anterior conține timusul, împreună cu o cantitate variabilă de țesut adipos, areolar și limfatic. Mediastinul mijlociu conține inima și pericardul, aorta, traheea, trunchiurile bronșice principale și ganglionii limfatici asociați. Mediastinul posterior cuprinde aorta descendentă, esofagul, trunchiurile nervoase autonome și ductul toracic.

Cele mai multe leziuni mediastinale apar radiografic ca opacități tumorale și majoritatea sunt neoplasme sau chisturi. Un mic număr de afecțiuni mediastinale sunt inflamatorii sau infecțioase. Leziunile vasculare de tipul anevrismelor sunt discutate în alte capitole.

Tumori și chisturi

Tumorile și chisturile mediastinale la adulți sunt distribuite în funcție de tip, cu frecvențe similare în majoritatea studiilor mari. Dintre 400 de pacienți cu tumori mediastinale raportați de Davis și colaboratorii, 25% aveau leziuni chistice primare; neoplasmele timice au fost cele mai frecvente tumori primare (17%), urmate îndeaproape de limfom (16%), tumorile neurogene (14%) și tumorile cu celule germinale (11%). Neoplasmele maligne au crescut la 42% din total, de-a lungul a 56 de ani cuprinși în studiu. Dintre cele 62 procente de pacienți asimptomatici, proporția de neoplasme benigne a scăzut de la 93% înainte de 1967 la 76%. Această direcție spre detectarea mai frecventă a cancerelor oculte reflectă probabil îmbunătățirea sensibilității tehnicilor de diagnostic. În studiile la copii, distribuția neoplasmelor este asimetrică spre cancere, cu aproape 50% având limfom Hodgkin sau non-hodgkin, în timp ce tumorile neurogene sunt pe locul doi. Limfomul reprezintă cel mai frecvent neoplasm malign în toate grupele de vârstă.

Manifestări clinice și diagnostic. Tumorile mediastinale produc o varietate largă de semne și simptome, iar o jumătate până la o treime din pacienți sunt asimptomatici. Cele mai frecvente simptome sunt nespecifice (durere toracică, tuse, dispnee) și sunt atribuite compresiunii structurilor adiacente, în special traheea și esofagul. Obstrucția venei cave superioare, paralizia nervului recurent și sindromul Horner sunt mai puțin întâlnite, dar prezența lor îndreaptă atenția diagnosticului spre mediastin. Anumite tumori mediastinale

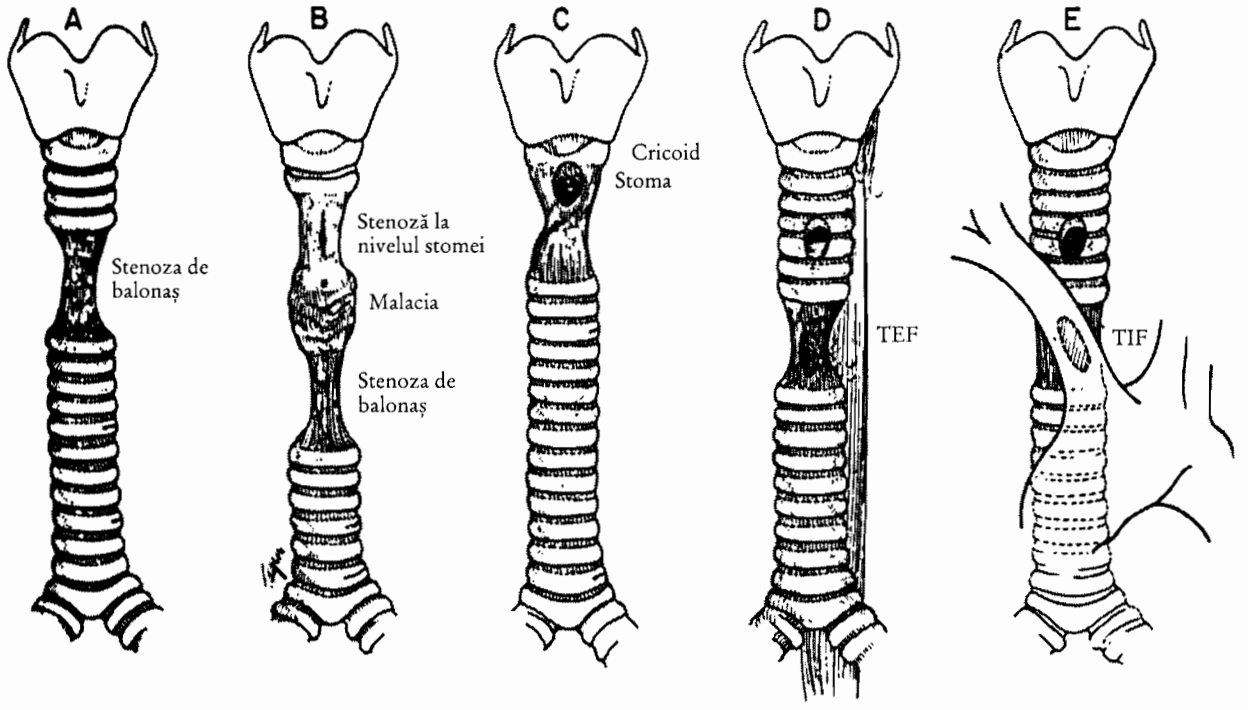


Fig. 16-99. Schema principalelor leziuni postintubație. *A.* Leziune la nivelul balonașului la un pacient care a fost tratat doar prin intubație endotraheală. Leziunea este situată sus în trahee și circumferențială. *B.* Leziuni care apar după sondele de traheostomie. La nivelul stomei, se observă stenoza anterolaterală. La nivelul balonașului, mai jos față de sonda endotraheală apare stenoza de balonaș circumferențială. Segmentul intermediar este inflamat frecvent și malacic. *C.* Afectarea subglotică a laringelui. O traheostomie înaltă sau una care erodează în spate prin virtutea anatomiei pacientului afectează cricoidul inferior și produce o stenoză subglotică inferioară, la fel ca o leziune a traheii superioare. *D.* Fistulă traheoesofagiană (FTE). Nivelul fistulizării se situează de obicei la locul unde balonașul a erodat posterior. Uneori, angularea vârfului sondei produce eroziune. Există, de asemenea, la acest nivel o afectare circumferențială prin balonaș. *E.* Fistula traheii cu artera nenumită (FTN). Un balonaș care exercită o presiune mare lipește traheea direct pe artera nenumită. Deși rară, eroziunea poate apărea. Cea mai frecventă lezare a arterei nenumite apare într-o traheostomie inferioară, unde porțiunea internă a curbei sondei se află în apropierea arterei și produce eroziunea directă. (După: *Grillo H: J Thorac Cardiovasc Surg 78:860, 1979, având permisiunea.*)

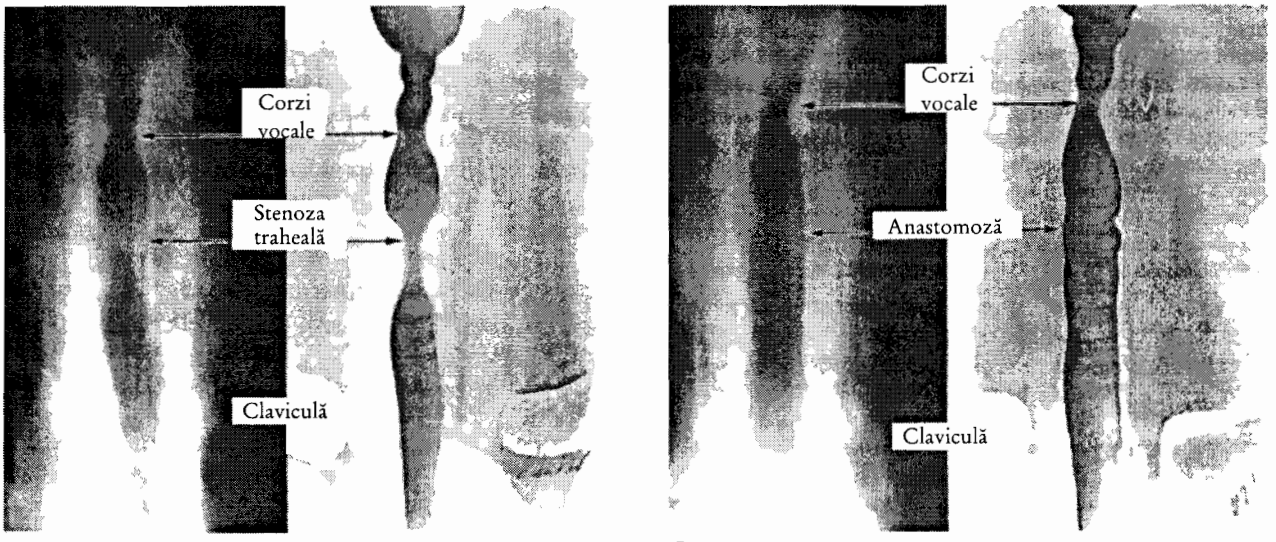
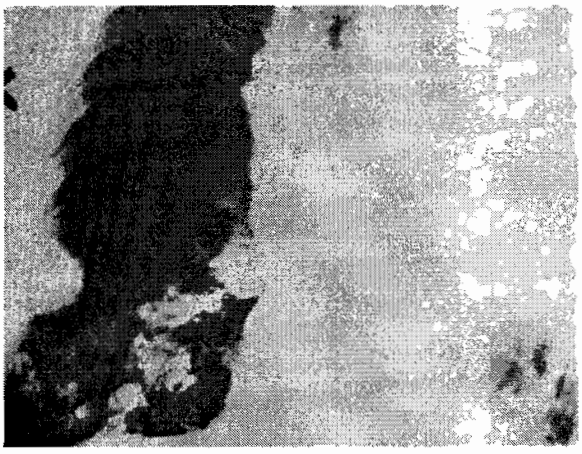
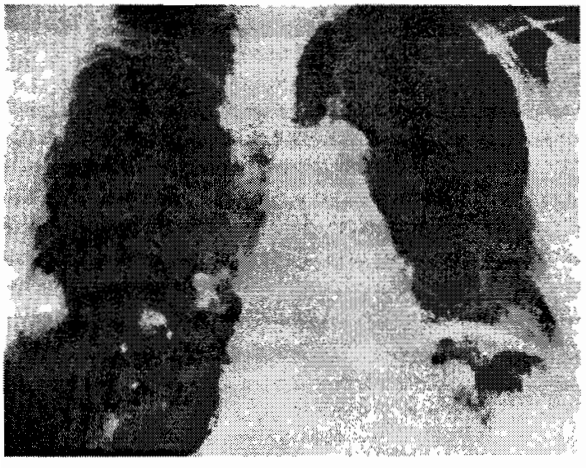


Fig. 16-100. Rezecția și anastomoza traheii pentru stenoza la nivelul stomei de traheostomie. *A.* Tomograma traheii cervicale indică zona de stenoză. *B.* Tomograma postoperatorie arată refacerea unui lumen traheal normal după rezecția și anastomoza termino-terminală.



A



B

Fig. 16-101. *A.* Radiografia toracică a unui pacient cu carcinom renal metastatic care obstruează trunchiul bronșic principal stâng. De notat opacificerea atelectatică completă a plămânului stâng și metastaze parenchimatoase în plămânul drept. *B.* După ablația laser Nd-YAG a leziunii bronșice, plămânul stâng s-a reexpansionat. (După: *Unger M, Atkinson GW: Nd-YAG applications in pulmonary and endotracheal lesions, in SN Joffe, MC Muckerheide, L Goldman (eds): Neodymium-YAG Laser în Medicine and Surgery, New York, Elsevier, 1984, chap 9, p 78, cu permisiunea.*)

se asociază cu sindroame simptomatice endocrine de tipul hipertensiunii (feocromocitom), hipercalcemiei (tumoră paratiroidiană), tirotoxicozei (gușă intratoracică) și ginecomastiei (coriocarcinom). În astfel de cazuri, simptomele nu au nimic de-a face cu localizarea mediastinală, însă sunt consecințele sistemice ale boii. Febra Pel-Ebstein asociată cu boala Hodgkin constituie un exemplu asemănător.

Prezența simptomelor se corelează cu cancerul. 95% din tumorile mediastinale care sunt descoperite incidental radiografic sunt benigne, în timp ce leziunile simptomatice sunt aproape jumătate benigne și jumătate maligne. Această corelație este mai puțin semnificativă la copii, ale căror căi aeriene sunt mai vulnerabile la compresiune. Într-un studiu mare (188 de copii) din Clinica Mayo, 78% din pacienți sub vârsta de 2 ani cu tumori mediastinale benigne au avut simptome și semne ale compresiunii traheale. Semnele și simptomele compresiunii nervoase, ca sindromul Horner, paralizia corzilor vocale sau hemiplegia, reflectă, în general, invazia agresivă directă și au un prognostic slab.

Evaluarea diagnostică începe cu radiografia toracică. Localizarea opacității într-unul din cele trei subcompartimente ale mediastinului reduce posibilitățile (Fig. 16-104) și ghidează selectarea investigațiilor suplimentare. La majoritatea pacienților următorul pas este TC care separă densitățile radiografice uniforme ale mediastinului, identificând vascularizația normală și structurile tisulare moi cu o claritate bună pe secțiuni. TC a mediastinului diagnostichează majoritatea tumorilor benigne, ca de exemplu o tumoră chistică, cu un coeficient de atenuare apropiat de cel al apei. Aspectul CT al unui cancer solid este mai puțin clar, dar caracteristicile maligne de tipul extensiei, compresiunii și invaziei sunt adesea deja demonstrate. Puterea diagnostică a TC este amplificată prin substanțe de contrast orale sau intravenoase. Într-un studiu pe copii cu anormalități mediastinale, TC a oferit informații diagnostice suplimentare la 82% din pacienți, iar la 65% caracteristicile CT au contribuit la o modificare a conduitei clinice.

Uneori RMN aduce un beneficiu suplimentar al imaginii mediastinului, în principal pentru leziunile vasculare sau pentru tumori cardiace sau ale vaselor mari. Definirea remarcabilă a structurilor vasculare este obținută în câteva perspective, fără necesitatea injectării unei substanțe de contrast (Fig. 16-105). Utilizarea unui câmp magnetic puternic contraindică RMN la pacienții cu pacemakeri sau clipuri metalice cerebrovasculare și complică examinarea pacienților în starecritică pe monitoare și sisteme sofisticate de susținere a vieții. Din nefericire, majoritatea echipamentelor metalice

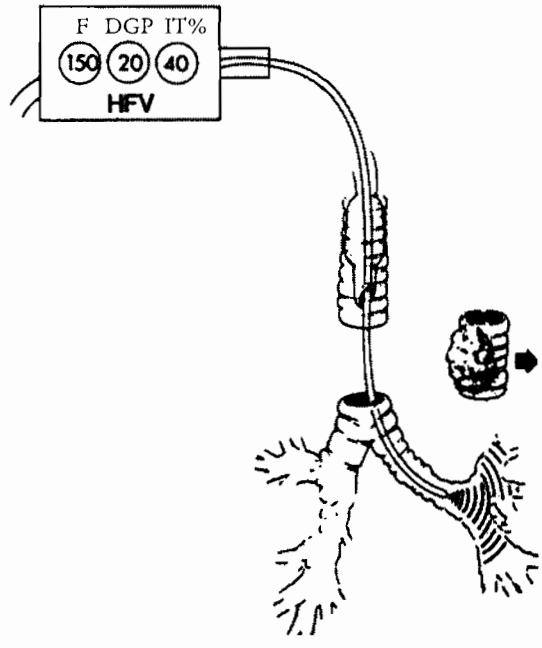


Fig. 16-102. Cateter pentru ventilație cu presiune pozitivă cu frecvență înaltă (ventilație în „jet") care trece prin sonda endotraheală, prin leziunea traheală și distal, în trunchiul bronșic principal stâng. Ventilația este satisfăcătoare cu traheea deschisă și câmpul este relativ liber. În ilustrație, ventilatorul cu frecvență înaltă (HFV) este setat pentru o frecvență de 150 de respirații/min. (După: *El-Baz N, Jensik R, et al: One lung high-frequency ventilation for tracheoplasty and bronchoplasty: A new technique. Ann Thorac Surg 34:564, 1982, cu permisiunea.*)

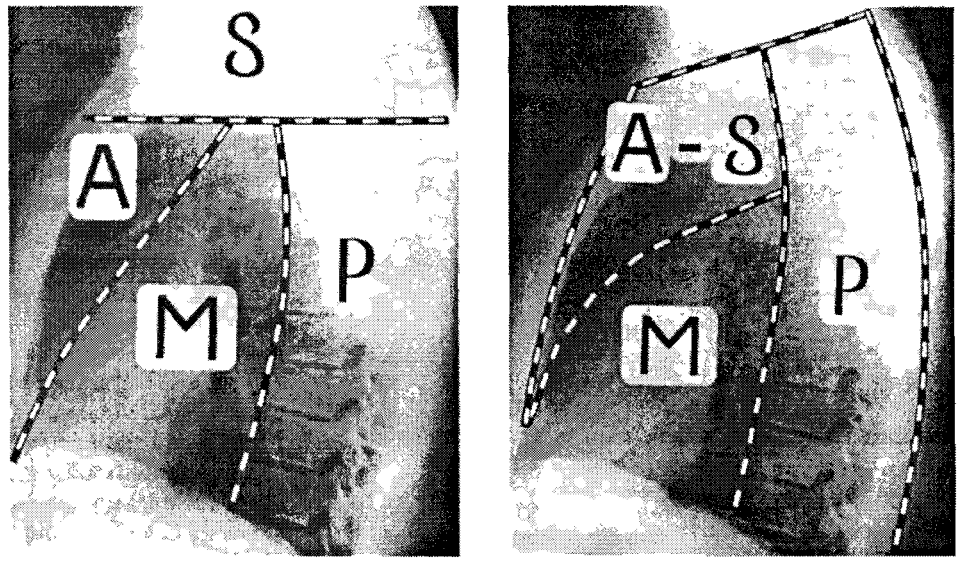


Fig. 16-103. Împărțirea anatomică a mediastinului. *A.* Clasificarea tradițională împarte mediastinul în compartimentele superior (S), anterior (A), mijlociu (M) și posterior (P). *B.* O clasificare mai importantă clinic împarte compartimentul superior între compartimentele anterior și posterior. (După: *Burkell CC, Cross JM, et al: Mass lesions of the mediastinum, în MM Ravitch (ed): Current Problems in Surgery. Year Book Medical Publishers, 1969, cu permisiunea.*)

posibil existente în mediastin (valve protezante, clipuri vasculare, tije sternale) reprezintă un risc major.

Tomografia plană a fost înlocuită de TC și RMN. Tranzitul baritat poate evidenția invazia, compresia sau deplasarea esofagului care rezultă prin leziuni intrinseci sau extrinseci. Arteriografia este rar necesară în plus față de TC și RMN, însă colorarea cu substanțe de contrast a aortei sau arterei pulmonare oferă informații privind vascularizația și raporturile anatomice ale structurilor vasculare esențiale care, câteodată, nu pot fi obținute prin alte metode. Pentru evaluarea preoperatorie a afecțiunilor vasculare majore (anevrisme), angiografia constituie diagnosticul standard. Angiografia venoasă poate oferi informații specifice despre extensia implicării și natura vaselor colaterale în obstrucția venei cave superioare, dar este dificil de justificat dacă nu se preconizează operația și reconstrucția. Mielografia, considerată anterior o parte esențială a evaluării tumorilor mediastinale posterioare situate foarte aproape de gaura vertebrală, a fost înlocuită cu TC și RMN a coloanei vertebrale.

Scanarea radioizotopică oferă informații caracteristice atunci când se presupune că o formațiune tumorală mediastinală anterioară este gușă substernală. Endoscopia esofagului sau arborelui traheobronșic poate adăuga observații despre deplasarea, compresiunea sau eroziunea prin leziuni tumorale adiacente și câteodată oferă material de biopsie. Uneori, pentru a obține un diagnostic se poate utiliza biopsia cu ac percutanată transbronșică sau transesofagiană. Mediastinoscopia și mediastinotomia parasternală sunt, de asemenea, utilizate pentru diagnostic. Acestea sunt abordările preferate pentru tumorile mediastinale anterioare suspectate a fi limfoame sau timoame, deoarece aspirarea cu ac fin nu recoltează, în general, o probă suficient de mare pentru diagnosticul tisular definitiv.

Tumorile mediastinale mici, discrete anatomic și încapsulate sunt tratate cel mai eficient prin rezecție definitivă, fără biopsie preoperatorie. Mortalitatea operatorie pentru rezecția unor astfel de tumori mediastinale este foarte mică. Într-un studiu mare raportat de Davis și colaboratorii din Duke, mortalitatea a fost de 0,8% din 1930, fără nici un deces la 236 de pacienți, de-a lungul ultimilor 26 de ani. Pentru formațiunile tumorale mediastinale mici, intervenția chirurgicală oferă diagnosticul definitiv și în același timp un tratament definitiv. Formațiunile mediastinale mari, în special cele care apar pe TC ca implicând structurile mediastinale adiacente, trebuie întâi biopsiate, deoarece cele mai multe dintre ele vor fi tratate non-chirurgical (de exemplu limfoamele) sau printr-o terapie combinată, utilizând preoperator chimioterapia (de exemplu, tumorile cu celule germinale sau timoamele).

Tumori neurogene

Tumorile neurogene iau naștere din ganglionii simpatici sau din nervii intercostali și se găsesc aproape întotdeauna în mediastinul posterior, situate în șanțul paravertebral. Vârful incidenței este la maturitate. Deoarece doar 10-20% din tumorile neurogene ale adultului sunt maligne, prezentarea ca o observație incidentală la un adult tânăr asimptomatic este frecventă. O proporție mai mare (20 până la 40%) de tumori ale copilăriei sunt maligne. Cel mai frecvent simptom este durerea de perete toracic determinată prin compresia nervoasă sau eroziune osoasă. Hemiparestezia, hemipareza și alte semne de compresiune a măduvei spinale se pot observa în tumori cu extensie „în halteră" prin gaura intervertebrală. Tumorile active hormonal sunt cel mai frecvent cancere ale copilăriei, care pot produce hipertensiune, flush, diaree, diaforeză, anorexie și febră.

Neurilomul. Neuriloamele (schwanoame) constituie 40-60% din toate tumorile neurogene. Ele iau naștere din celulele Schwann mature din nervii intercostali și au un aspect macroscopic solid, gălbui, bine încapsulat concordânt cu faptul că cele mai multe sunt benigne. Unele formează extensii „în halteră" prin gaura intervertebrală (Fig. 16-106).

Neurofibromul. Neurofibroamele conțin elemente atât ale tecii nervoase, cât și celule nervoase și constituie aproximativ 10% din toate tumorile neurogene. Ele sunt slab încapsulate, dar seamănă radiografic cu neuriloamele. Neurofibroamele mediastinale pot reprezenta o manifestare a neurofibromatozei generalizate (boala von Recklinghausen), caz în care riscul de degenerare malignă spre neurosarcom este crescut. Vârsta înaintată crește, de asemenea, riscul de malignizare. Cancerul este prezent la 25-30% din tumorile de acest tip și are un prognostic slab din cauza creșterii rapide și invaziei locale agresive.

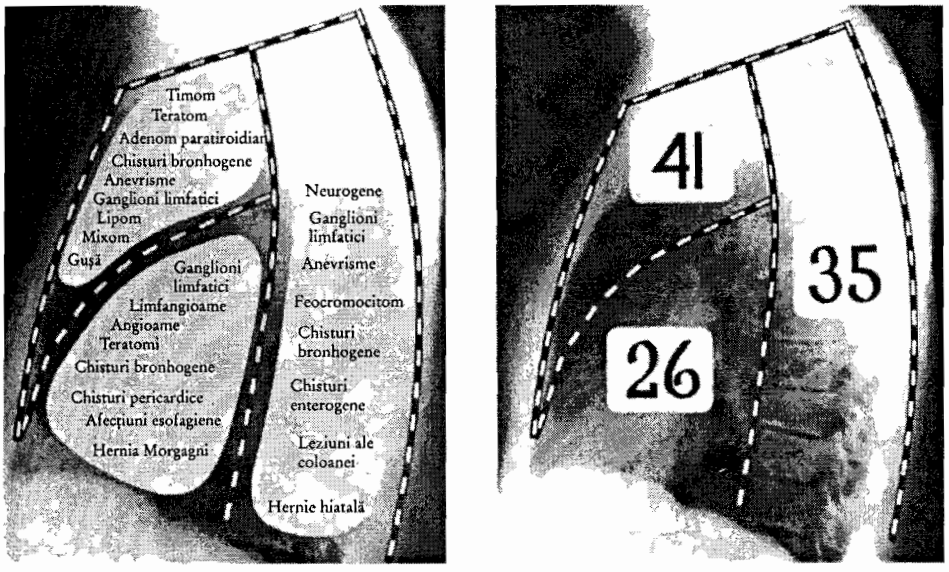


Fig. 16-104. *A.* Tumorile mediastinale tind să apară într-un compartiment specific, deşi unele suprapuneri sunt evidente. *B.* Numerele indică distribuţia tumorilor la 102 pacienţi raportaţi de Burkell şi colaboratorii. (După: *Burkell CC, Cross JM, et al: Mass lesions of the mediastinum, în MM Ravitch (ed): Current Problems in Surgery. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1969, cu permisiunea.*)

Neuroblastomul. Neuroblastoamele reprezintă tumorile cel mai slab diferenţiate având originea în sistemul nervos simpatic. Doar aproximativ 10% apar ca o formaţiune primară în mediastin. Peste 75% apar la copiii sub 4 ani şi multe sunt active hormonal, producând acid vanilmandelic într-o cantitate suficientă pentru a se manifesta printr-un complex de simptome sistemice, constând frecvent în hipertensiune, febră, vărsături şi diaree. Metastazele osoase, hepatice şi ganglionare limfatice, precum şi invazia directă a măduvei spinării cu deficite neurologice sunt frecvente în momentul diagnosticului. Tumorile din astfel de stadii avansate sunt, de obicei, nerezecabile, însă sunt radiosensibile şi reducerea tumorală urmată de radioterapie poate determina o supravieţuire pe termen lung. Tumorile din mediastin şi cele din primul an de viaţă au un prognostic mai bun.

Ganglioneuromul, ganglioneuroblastomul. Ganglioneuroamele iau naştere din celulele nervoase mature din ganglionii simpatici şi sunt tumori benigne care se întâlnesc de obicei la un grup de vârstă mai tânără decât tumorile cu origine în teaca nervoasă. Radiografic, ganglioneuroamele au un aspect triunghiular, cu baza spre mediastin şi pot fi complet ascunse de vertebre în proiecţia laterală. Ele sunt slab încapsulate şi sunt dificil de rezecat din cauza aderenţei la structurile adiacente. Ganglioneuroblastoamele constau într-un amestec de celule mature şi imature şi sunt tumori rare care îndeplinesc caracteristicile neuroblastomului. Acestea se observă, de obicei, la pacienţii sub vârsta de 3 ani şi sunt rare la adulţi.

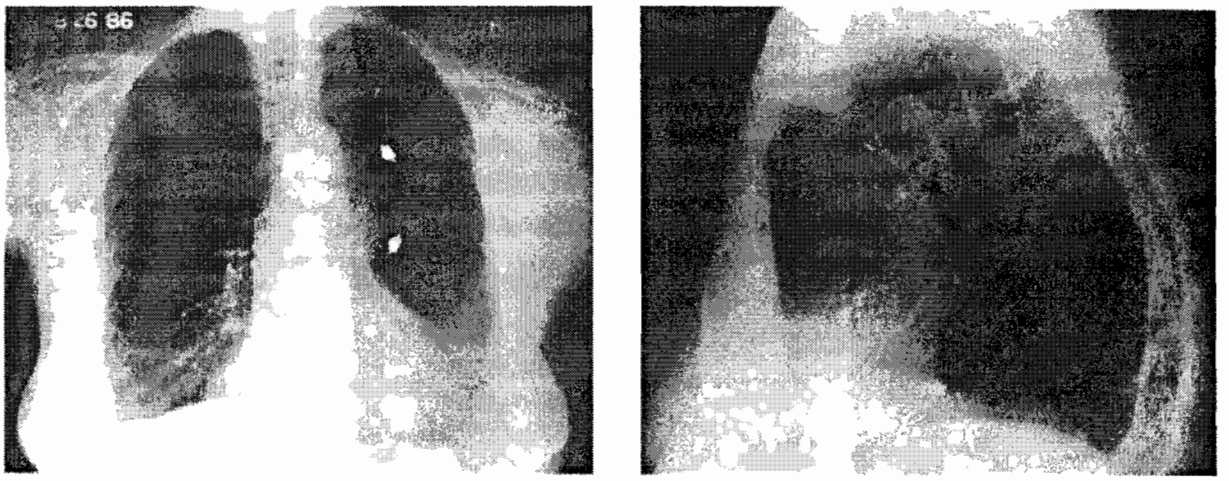
Tumori paraganglionare. Feocromocitoamele sunt tumori cromafine paraganglionare care secretă specific catecolamine. Localizarea primară intratoracică este neobişnuită, apărând în aproximativ 1% din toate feocromocitoamele. Ca în toate localizările extraadrenale, tumorile intratoracice sunt mai frecvent „tăcute" (nesecretante) faţă de analogii lor adrenali, dar sunt şi mai des maligne – aproximativ 30% din feocromocitoamele extraadrenale sunt maligne. Chemodectoamele reprezintă tumori paraganglionare necromafinice care secretă rar catecolamine şi care iau naştere din ţesutul chemoreceptor din jurul arcului aortic, vagilor şi aorticosimpaticului. Ele sunt foarte rare şi în 15 până la 30% din cazuri sunt maligne.

Tratament. Intervenţia chirurgicală este indicată în majoritatea tumorile neurogene mediastinale posterioare. Regiunea se abordează foarte bine printr-o toracotomie posterolaterală standard. Tumorile benigne trebuie excizate complet. Evaluarea preoperatorie a tuturor tumorilor mediastinale posterioare include examinarea atentă a găurilor intervertebrale şi a corpilor vertebrali, examinare care iniţial se face cel mai uşor printr-o TC. Pentru a confirma extensia intraspinală, este necesară RMN (vezi Fig. 16-106). Dacă există extensie în interiorul canalului spinal, rezecţia se efectuează printr-o procedură combinată toracică şi neurochirurgicală, cu rezecţia coloanei vertebrale atât cât este necesar pentru a expune originea tumorii la nivelul măduvei.

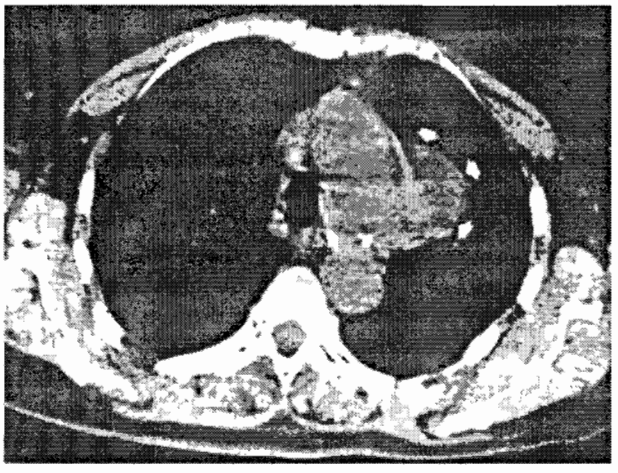
Tumorile maligne sunt excizate dacă este posibil. Operaţiile radicale pentru neuroblastoame sunt abordate selectiv, având în vedere în mod clar vârsta pacientului, radiosensibilitatea tumorii şi posibilitatea maturării spontane. Rezecţia unui feocromociom activ (secretor) necesită îndreptarea atenţiei spre conduita medicală perioperatorie a hipertensiunii paroxistice.

Timomul

La adulţi, timomul constituie cea mai frecventă tumoră mediastinală anterioară şi este a doua ca frecvenţă printre tumorile şi chisturile mediastinului. Timomul este rar la copii şi are o distribuţie egală pe sexe, cu un vârf al incidenţei cuprins între 40 şi 60 de ani. Aproximativ o treime din pacienţi sunt asimptomatici în momentul diagnosticării. Pacienţii simptomatici se prezintă cu efectele tumorii asupra organelor adiacente sau cu manifestările sistemice ale unuia dintre sindroamele paraneoplazice care se asociază cu timomul. Dintre primele, exemple comune sunt tusea, durerea toracică, dispneea şi obstrucţia venei cave superioare. Dintre



A



B

Fig. 16-105. *A.* Această femeie de 64 de ani a fost explorată printr-o toracotomie stângă pentru rezecția unei tumori observate pe radiografia toracică în mediastinul mijlociu (săgeți). Caracteristicile macroscopice nu erau clare chirurgului și pacienta a fost închisă și transferată în altă instituție. *B.* Pe TC s-a putut observa tumora adiacent aortei (vezi săgeți). *C.* O RMN a demonstrat nechivoc că tumora era un anevrism de arc aortic, cu originea proximal de artera subclavie stângă. 1 = aorta ascendentă, 2 = anevrism, 3 = aorta descendentă, 4 = arterea subclavie stângă, P = artera pulmonară, L = atriul stâng. Pacienta a murit brusc, în timp ce se pregătea reintervenția.

ultimele, miastenia gravis este cea mai frecventă, deși au fost descrise hipogammaglobulinemia și aplazia hematiilor. Mai des se specifică faptul că incidența miasteniei gravis este de 10 până la 50% din pacienții cu timom. Din contră, timomul este observat doar la 8-15 % din pacienții cu miastenia gavis. Pacienții miastenici cu timom au un prognostic mai slab decât pacienții fără timom și este puțin probabil să beneficieze de timectomie.

Timomul nu are un aspect radiografic caracteristic, iar diagnosticul se stabilește când se excizează tumora (Fig. 16-107). Clasificarea histologică cea mai răspândită se bazează pe proporțiile relative ale elementelor limfatice și epiteliale, astfel că tumora este descrisă ca limfatică, epitelială sau mixtă. Histologia nu contribuie la diferențierea între benign și malign, care se face în funcție de caracteristicile invazive macroscopice. Apar metastaze la distanță, dar sunt neobișniute. Creșterea locală a tumorii cu implicarea structurilor mediastinale înconjurătoare este urmată, de obicei, de apariția metastazelor pleurale. Modelul de progresiune a bolii se reflectă în sistemul de stadializare utilizat pentru timom (Tabel 16-19).

TC oferă informații importante despre extensia tumorii primare. Biopsia trebuie efectuată când tumora este mare și nu este încapsulată, pentru a se putea administra chimioterapice preoperator. Tumorile mai mici care pot fi îndepărtate complet (stadiul I sau II) trebuie tratate doar prin rezecție chirurgicală.

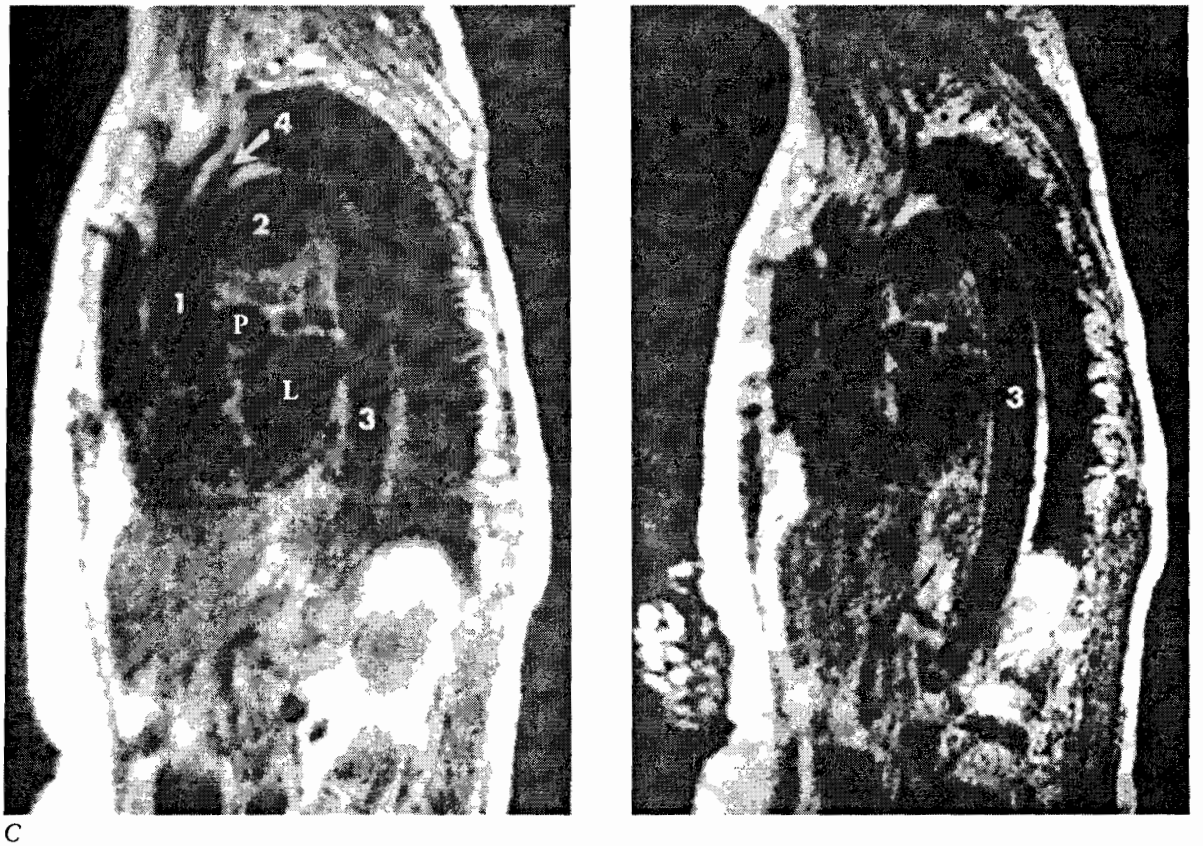
Aceasta se realizează, în general, prin sternotomie mediană. 50 până la 65 % din timoame sunt benigne și constituie subiectul rezecției curative care trebuie să cuprindă întreg timusul și tot țesutul adipos mediastinal adiacent. Iradierea postoperatorie are un beneficiu incert și nu compensează sau substituie o rezecție chirurgicală completă (Fig. 16-108).

Limfomul

Implicarea mediastinală este prezentă la aproximativ 50% din pacienții cu limfom Hodgkin și non-hodgkin, iar limfomul constituie cel mai frecvent cancer mediastinal. Limfomul se localizează cel mai des în mediastinul anterior (Fig. 16-109). Ganglionii hilari din mediastinul mijlociu sunt implicați mai puțin frecvent, iar localizarea în mediastinul posterior este rară. Chimioterapia și iradierea constituie tratamentul standard pentru limfoame, iar rezecția nu este indicată aproape niciodată. Intervenția se efectuează în principal ca procedură diagnostică, fie ca o biopsie inițială înaintea tratamentului, fie pentru a determina dacă a rămas tumoră reziduală activă după chimioterapie și iradiere.

Tumori teratodermoide

Teratoamele constituie mai puțin de 10% din toate tumorile mediastinale și aproape întotdeauna se găsesc în mediastinul anterior. Prin definiție, teratoamele constau în multiple tipuri tisulare care nu se găsesc în mod normal la locul tumorii. Frecvent ele sunt parțial chistice și conțin în



C

Fig. 16-105. *C.* Continuare.

principal elemente ectodermale alcătuite din păr, dinți și glande sebacee. Se presupune că teratoamele iau naștere din celulele fisurilor și recesurilor branhiale asociate cu timusul. Mediastinul urmează gonadele ca localizarea cea mai frecventă a teratoamelor la adulți. Repartiția pe sexe este aproximativ egală, iar distribuția pe vârste are vârful la maturitatea timpurie.

În studiile moderne, aproape două treimi din pacienți sunt asimptomatici în momentul prezentării, iar majoritatea simptomelor sunt reprezentate de efectele de compresiune nespecifice cum sunt durerea toracică, tusea și dispneea. Manifestarea patognomonică clasică cu tuse productivă de păr și sebum a devenit o raritate, deoarece majoritatea tumorilor sunt detectate înainte de erodarea în arborele traheobronșic. Ca și în alte neoplasme regionale, este posibil ca teratocarcinoamele maligne să se manifeste prin simptome legate de invazia agresivă a structurilor vitale adiacente.

Aspectul radiografic tipic este cel al unei tumori mediastinale anterioare mari, bine delimitate. Douăzeci până la 40% din teratoame sunt calcificate, cel mai frecvent apărând ca o opacitate nespecifică în peretele chistic, deși datorată uneori prezenței dinților sau oaselor. TC este foarte utilă în delimitarea implicării structurilor adiacente și în confirmarea densității adipoase în centrul masei chistice (Fig. 16-110). Nivelurile serice ridicate de alfa-fetoproteină (AFP) și gonadotropină corionică umană (βHCG) sugerează malignitatea.

Când tumora este mică și discretă și este posibil să fie un teratom benign, excizia chirurgicală printr-o sternotomie mediană constituie cea mai bună metodă de diagnostic și tratament. 80% sunt benigne și rezecția este curativă. Chiar în formele benigne, rezecția poate fi dificilă din cauza tendinței tumorii de a fi aderentă la structurile înconjurătoare, cel mai frecvent la pericard, vasele mari și timus, fiind necesară, uneori, rezecția incompletă. Pentru tumorile benigne, recurența este rară chiar după excizia parțială.

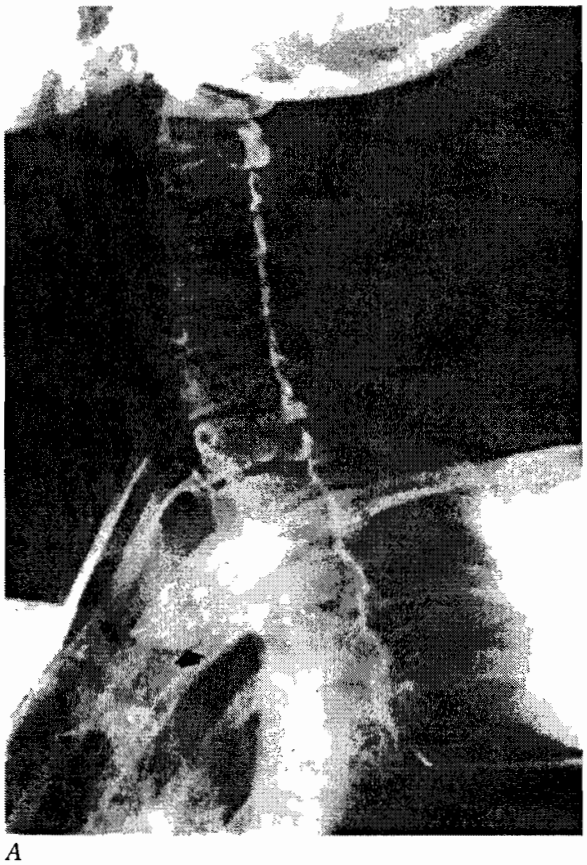
Tumorile cu celule germinale

Tumorile cu celule germinale extragonadale primare sunt rare. Cu toate că pot fi observate în regiunea hipofizară, sacrococcigiană și paraaortică, ele se găsesc cel mai frecvent în mediastinul anterior, unde constituie mai puțin de 1% din toate tumorile mediastinale. Histogeneza tumorilor cu celule germinale din afara gonadelor este puțin cunoscută, însă se preferă o teorie a originii din celulele germinale primordiale pluripotențiale din mediastin. Teratomul mediastinal ar trebui probabil văzut ca punctul final al diferențierii

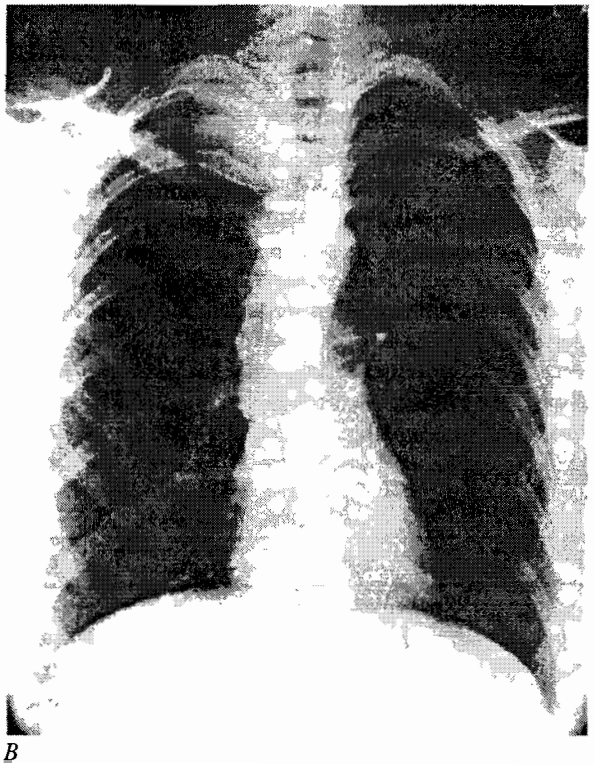
Tabelul 16-19
Stadializarea timomului (Masaoka)

	Criteriile stadiilor clinice
Stadiul I	Complet încapsulată macroscopic și fără invazie capsulară microscopică
Stadiul II	1. Invazia macroscopică în țesutul adipos înconjurător sau a pleurei mediastinale *sau* 2. Invazia microscopică a capsulei
Stadiul III	Invazia macroscopică în organele vecine, adică, pericard, vasele mari sau plămân
Stadiul IVa	Diseminare pleurală sau pericardică
Stadiul IVb	Metastaze limfogene sau hematogene

SURSA: *După Masaoka et al.*, Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 48:2485, 1981, cu permisiunea.



A



B

Fig. 16-106. Această femeie de 35 de ani acuza cefalee ca urmare a unui accident minor și i s-au efectuat radiografii ale coloanei cervicale. *A.* Coloana cervicală era normală, dar o formațiune bine delimitată, emisferică (vezi săgeți) s-a observat incidental la vârful hemitoracelui drept. *B.* Incidența standard a toracelui a confirmat prezența unei tumori situate sus, în mediastinul posterior. *C.* TC a arătat o formațiune solidă, omogenă așezată în fața coloanei vertebrale. Nu s-a putut exclude extensia în gaura intervertebrală. *D.* S-a efectuat o mielogramă TC. Măduva spinării (S) este cercul radiotransparent din centrul canalului coloanei vertebrale, înconjurat de opacitatea densă a mediului de contrast mielografic. Se poate observa că tumora (M) intră în găurile nervoase T_2-T_3 (săgeata mare), dar fără să influențeze canalului spinal (săgeata mică). Tumora a fost rezecată fără incidente, printr-o toracotomie posterolaterală dreaptă înaltă. Examenul histopatologic a evidențiat un neurilom. (*Courtesy of Alfred Jaretzki III.*)

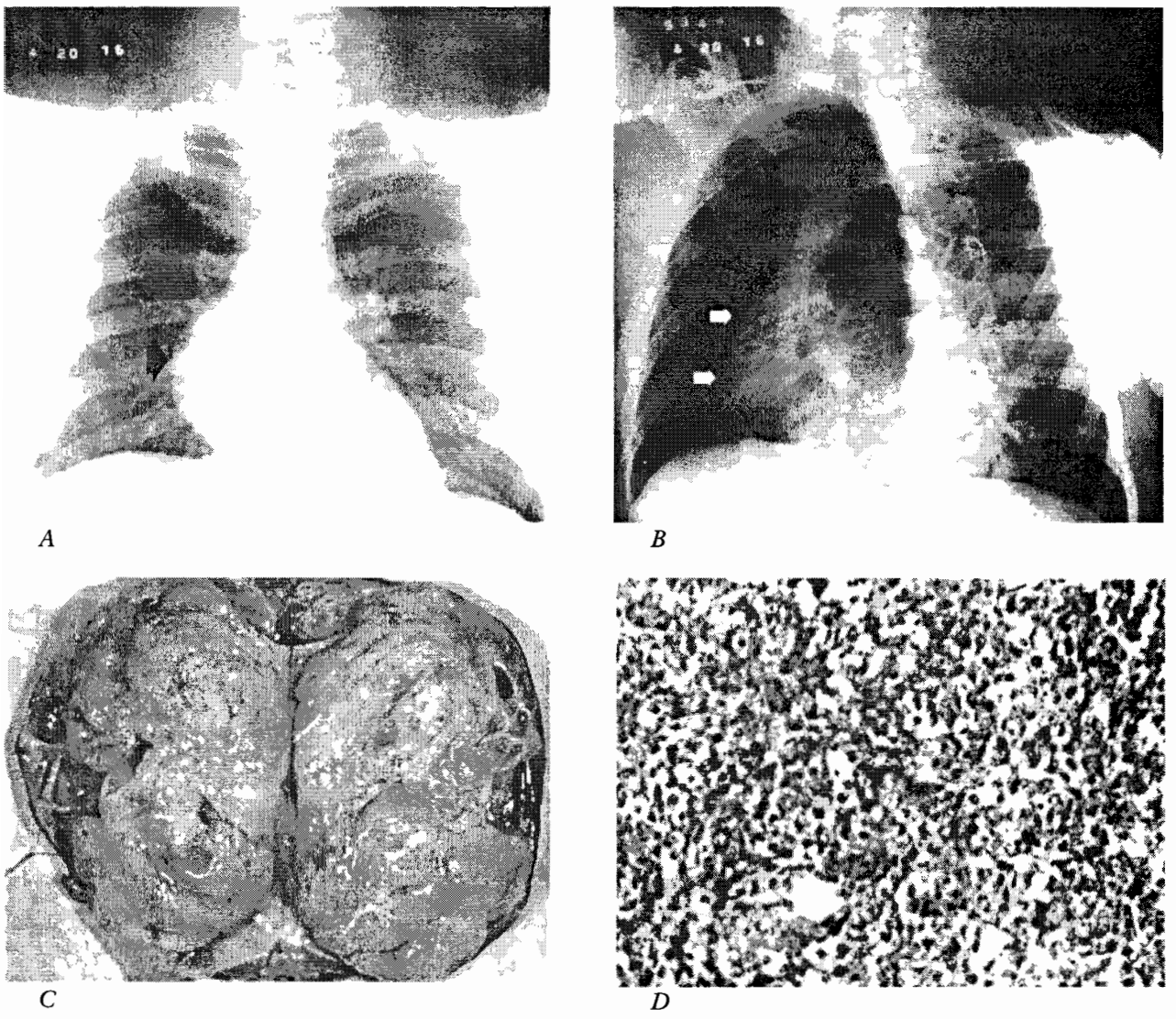


Fig. 16-107. Un timom benign la un bărbat de 30 de ani care s-a prezentat pentru tuse persistentă. *A.* Radiografiile toracice arată o formațiune tumorală mare, bine delimitată, lângă marginea dreaptă a inimii. *B.* O incidență oblică demonstrează că tumora este strâns legată de pericard. *C.* Tumora a fost îndepărtată împreună cu vestigiile timusului, printr-o toracotomie dreaptă înaltă. Fotografia tumorii secționate arată că este un neoplasm cărnos, bine încapsulat. *D.* Examinarea histologică a tumorii arată o predominanță a elementelor limfatice care justifică clasificarea sa ca timom de tip limfocitar.

Tumori mezenchimale

Tumorile de origine mezenchimală constituie aproximativ 7% din toate tumorile și chisturile mediastinale, majoritatea apărând în mediastinul anterior. Lipoamele sunt cele mai frecvente și sunt formațiuni caracteristic moi, fără fixarea la structurile înconjurătoare, putând atinge dimensiuni enorme, fără să producă simptome. Fibroamele sunt mai dense și mai puțin întâlnite, dar au un comportament clinic asemănător. Formele maligne (liposarcom și fibrosarcom) sunt rar observate.

Tumorile de origine vasculară limfatică și sangvină sunt clasificate, de asemenea, ca neoplasme mezenchimale. Tumorile cu origine în vasele sangvine sunt hemangioame (capilare, cavernoase și venoase) și hemangiopericitoame maligne rare. Cea mai frecventă tumoră limfo-vasculară este limfangiomul (higrom chistic). Majoritatea tumorilor vasculare se prezintă ca formațiuni bine delimitate, adesea lobulate, cu o densitate uniformă pe radiografia toracică și apărând ca formațiuni chistice pe TC.

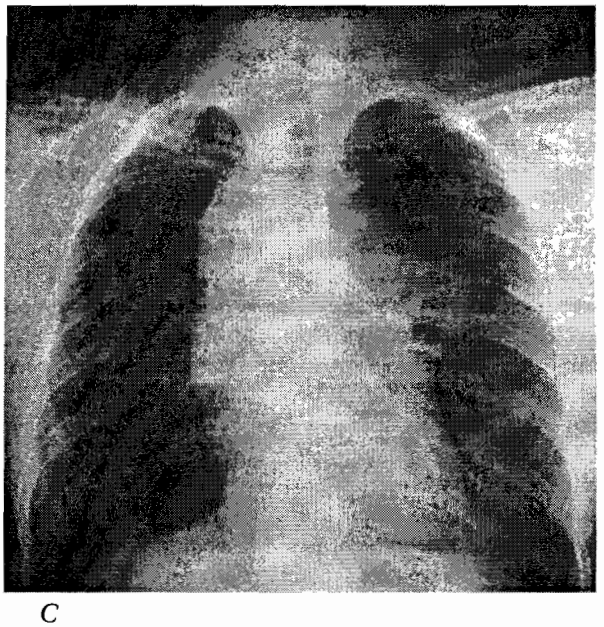
Lista completă a tumorilor mediastinale mezenchimale cuprinde și mezoteliomul, hamartomul, mixomul, mezenchimomul, leiomiomul și leiomiosarcomul, xantogranulomul și rabdomiosarcomul.

Tumori endocrine

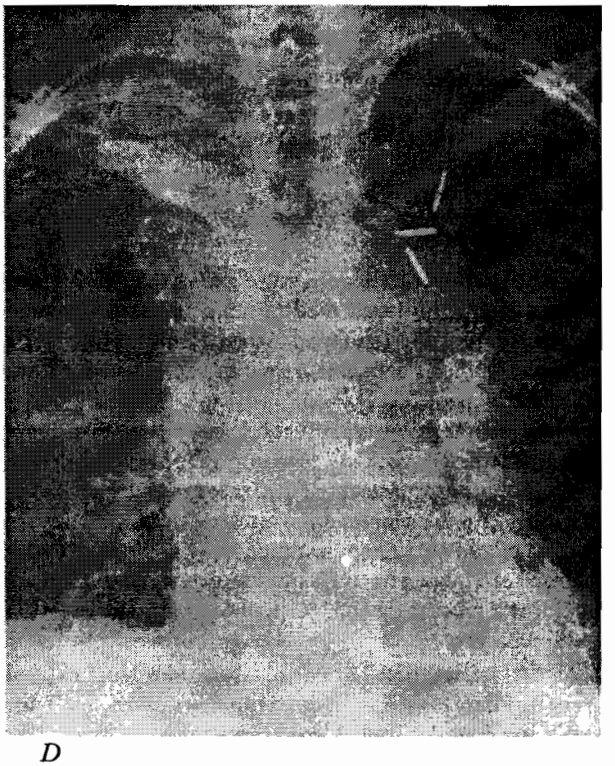
Tumorile tiroidiene și paratiroidiene care apar în mediastin sunt considerate adecvat în contextul manifestărilor lor cervicale obișnuite. Mai puțin de 10% din adenoamele paratiroidiene sunt localizate în mediastin, iar majoritatea sunt abordabile printr-o incizie cervicală. Datorită originii lor embriologice din al treilea arc branhial, ele se află în apropierea polului superior al timusului. Tumorile paratiroidiene se prezintă rar ca tumori mediastinale.

A

B

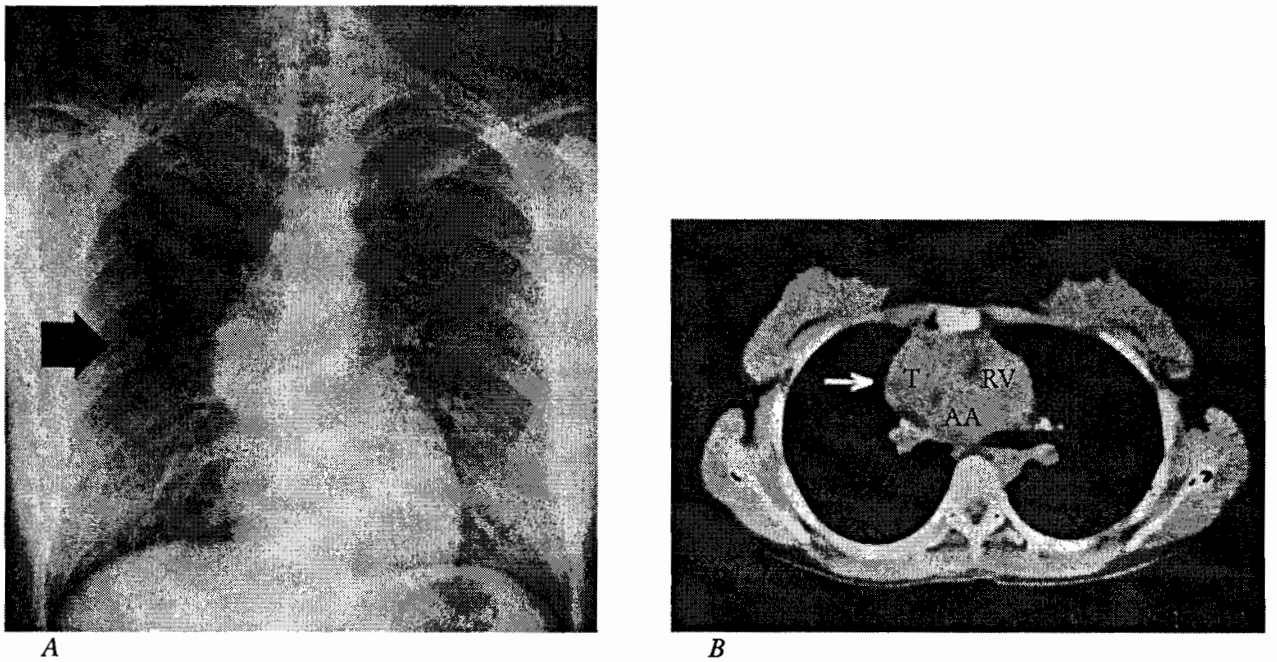


C



D

Fig. 16-108. Un timom malign la o femeie de 29 de ani care s-a prezentat cu obstrucția venei cave superioare și compresie traheală marcată. *A.* Radiografia toracică inițială arată o tumoră mediastinală imensă, proiectată în ambele hemitorace. *B.* Din incidența laterală formațiunea se observă în mediastinul anterior, comprimând și deplasând posterior traheea. Biopsia mediastinală a arătat timom. *C.* După ce pacienta a primit 2500 razi de radioterapie externă, radiografia toracică repetată a arătat o reducere semnificativă a dimensiunii tumorii. Simptomele s-au ameliorat. S-a efectuat o rezecție subtotală prin sternotomie mediană. S-a constatat că timomul invadează lobii superiori ai ambilor plămâni, pericardul și țesutul areolar din mediastin. Tumora reziduală a fost implantată cu ^{125}I. *D.* Radiografia toracică la o lună după intervenție arată reducerea suplimentară a dimensiunii tumorii. Markerii metalici ai izotopului implantat se observă pe toată aria tumorală. Pacienta s-a reîntors la serviciu și este asimptomatică, exceptând o tuse cronică.



A *B*

Fig. 16-109. Boală nodulară Hodgkin a mediastinului la o femeie de 18 ani. *A.* Radiografia toracică arată o formațiune mediastinală deaptă suprapusă pe joncțiunea vena cavă superioară – atriul dreapt. *B.* O secțiune a TC la nivelul tractului ventricular drept (RV) indică raportul apropiat al formațiunii (T) cu aorta ascendentă (AA).

Țesutul tiroidian mediastinal reprezintă, de obicei, extensia directă substernală a glandei cervicale. Țesutul tiroidian mediastinal aberant, cu agenezia glandei cervicale, este foarte rar, dar nu constituie un motiv pentru efectuarea unei scintigrame tiroidiene la orice pacient cu o formațiune mediastinală anterioară înaltă nediagnosticată.

Chisturi mediastinale

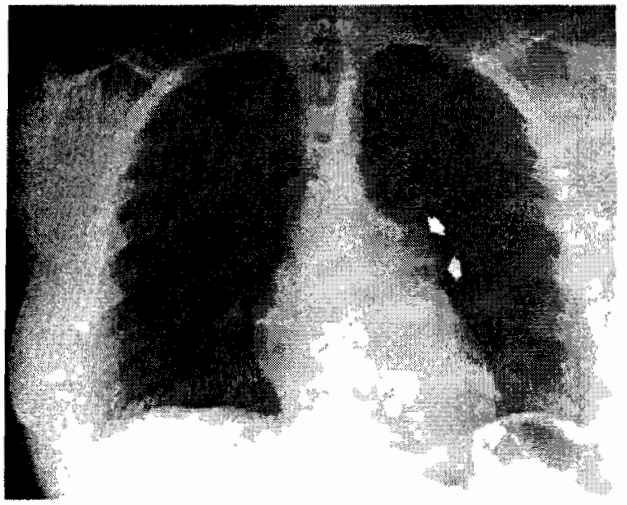
Chisturile congenitale constituie aproximativ 20% din toate formațiunile tumorale mediastinale și alcătuiesc marea majoritate a tumorilor primare din mediastinul mijlociu. Pe radiografia toracică ele apar ca opacități care nu se pot diferenția de neoplasme, exceptând localizarea tipică. Pe TC, o formațiune de intensitate apropiată de cea a apei, care apare într-un loc caracteristic, constituie un diagnostic efectiv și oferă un motiv puternic pentru utilizarea de rutină a TC în formațiunile mediastinale. Într-un articol recent despre experiența cu chisturile mediastinale la 34 de copii, Snyder și colaboratorii au constatat că acuratețea diagnosticului lor preoperator a crescut de la 50% înainte de utilizarea TC la 100% după aceea.

Chisturi pericardice. Aceste chisturi reprezintă cel mai frecvent tip care apare în mediastin. De obicei, ele sunt depistate incidental la un pacient asimptomatic și foarte des apar în unghiul costofrenic drept, ca o opacitate bine delimitată, de 3 până la 6 cm diametru. Conțin un fluid clar și uneori comunică cu pericardul. Histologic, ele sunt căptușite cu un singur strat de celule mezoteliale. Localizarea și aspectul chisturilor pericardice sunt atât de caracteristice, în special pe TC, încât observarea atentă a devenit o opțiune justificată, deși majoritatea sunt încă rezecate pentru diagnostic.

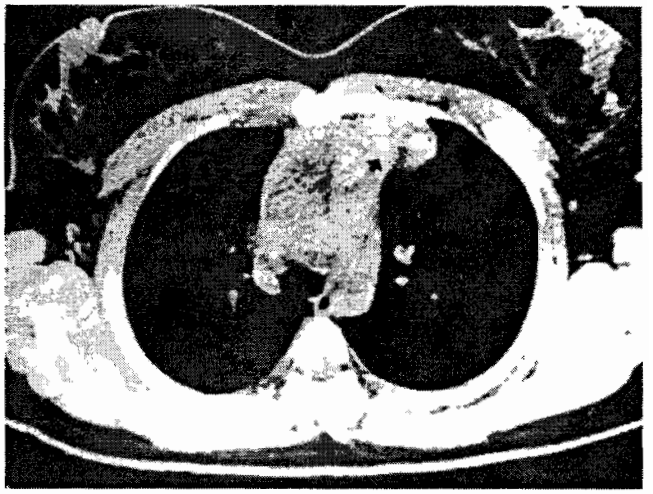
Chisturi bronșice. Chisturile bronșice sunt localizate cel mai frecvent imediat posterior de carină sau de trunchiul bronșic primitiv, deși se pot găsi oriunde în mediastin sau mai periferic, în plămân (Fig. 16-111). Poate apărea comunicarea cu arborele traheobronșic, producând un nivel de aer-fluid care ajută la diferențierea completă de chisturile pericardice, dar care, în unele cazuri, permite confuzia cu abcesul pulmonar sau mediastinal. Radiografia toracică și TC arată, în general, o formațiune chistică cu o localizare caracteristică, deși chisturile bronșice pot conține un fluid vâscos dificil de diferențiat de o formațiune solidă doar prin TC. O esofagogramă cu contrast arată compresiunea esofagului de către o formațiune anterioară. Histologic, ele sunt căptușite cu epiteliu respirator ciliat și conțin o cantitate variabilă de cartilaj, mușchi neted și glande mucoase. Cel mai frecvent sunt simptomatice la copii, determinând tuse, dispnee și stridor, la mai mult de jumătate. Toate chisturile bronșice trebuie rezecate și, de obicei, sunt abordate prin toracotomie posterolaterală. Când s-a constituit comunicarea cu arborele traheobronșic, infecția cronică ce rezultă frecvent poate face rezecția foarte dificilă, din cauza aderențelor inflamatorii dense.

Chisturi enterice. Chisturile enterice sunt localizate în mediastinul posterior, adiacent esofagului. Uneori sunt încastrate în musculara esofagului, dar rareori comunică cu lumenul esofagian. Chisturile au un perete neted alcătuit dintr-un strat muscular exterior și un strat interior identificat ca mucoasă intestinală, deși poate fi ciliat, și conțin un lichid mucos clar, incolor. Când sunt căptușite cu mucoasă gastrică aberantă, ulcerația peptică poate conduce la perforarea bronhiei sau a esofagului adiacent, determinând hemoptizie sau hematemeză, iar eroziunea în plămânul adiacent determină un abces pulmonar. A fost descrisă o asociere rară cu malformații vertebrale, în care chistul enteric este atașat de meningele măduvei spinării, iar traiectul patent care poate exista este demonstrat prin mielografie.

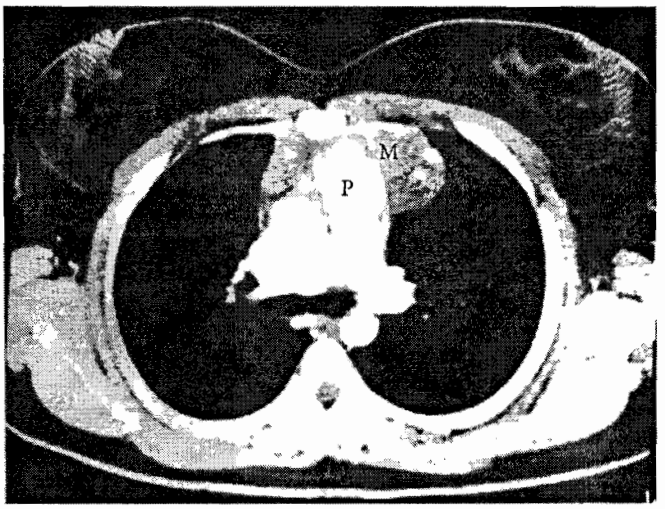
Aproximativ 60% din chisturile enterice sunt identificate la pacienții sub 1 an când simptomele compresiunii traheale și esofagiene devin evidente. Mai puțin de o treime din copiii cu chisturi enterice sunt asimptomatici. Evaluarea completă



A



B



C

Fig. 16-110. *A.* Radiografia toracică a unei femei asimptomatice de 19 ani care arată o opacitate de-a lungul marginii stângi a cordului, în vecinătatea hilului stâng (vezi săgeți). Incidența laterală (nearătată) sugerează că tumora se află în mediastinul anterior. *B.* O TC fără substanță de contrast arată o opacitate cu mici insule de calcificare situată în mediastinul anterior, în fața inimii stângi. Există o slabă transparență care arată că pericardul separă tumora de inimă. *C.* TC cu substanță de contrast arată că tumora (M) este adiacentă, dar separată de artera pulmonară (P) și ventriculul drept. Printr-o sternotomie mediană s-a îndepărtat ușor un teratom benign, împreună cu lobul stâng al timusului. (*Courtesy of Alfred Jaretzki III.*)

a unui copil cu un tablou clinic sugestiv include radiografia toracică și esofagograma, urmate de TC cu substanță de contrast în esofag. Întotdeauna este indicată rezecția. Leziunile sunt abordate prin toracotomie posterolaterală, alegerea părții fiind determinată de nivelul de implicare și aspectul proiecției în fiecare hemitorace.

Mediastinite

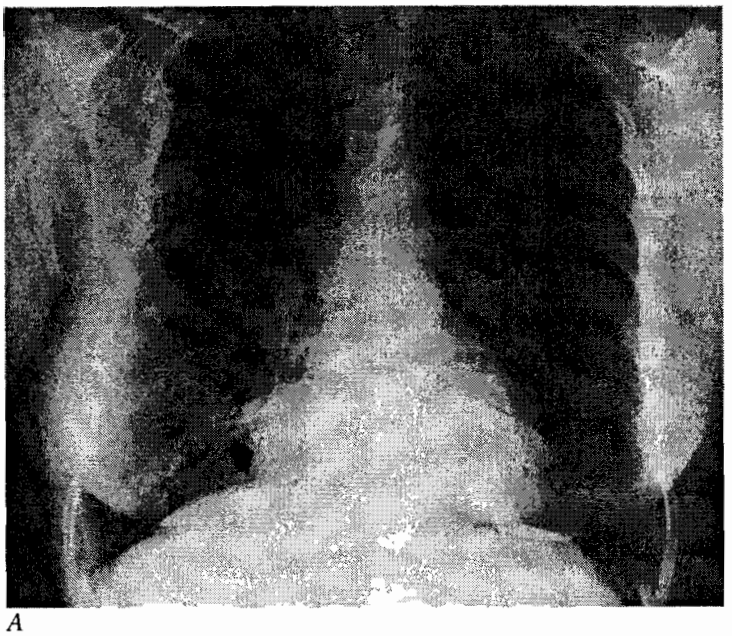
Mediastinita acută

Mediastinita acută reprezintă un proces infecțios fulminant cu o morbiditate și mortalitate înalte, care este caracterizat de diseminarea rapidă prin planurile areolare ale mediastinului. Pleura mediastinală limitează procesul la mediastin doar temporar, în majoritatea cazurilor perforarea apărând în una sau ambele cavități pleurale, devreme în evoluția infecției, după care presiunea negativă din spațiul pleural favorizează răspândirea rapidă a infecției peste tot. Diseminarea rapidă a infecției este promovată prin câțiva factori. Unul este separarea planurilor tisulare produsă prin intrarea forțată a acrului în țesuturile moi adiacente unui organ cavitar perforat, cel mai frecvent esofagul, favorizată suplimentar de acțiunea digestivă a enzimelor salivare și gastrice. Altul, este gradientul de presiune stabilit de la presiunea atmosferică la cea negativă a spațiului pleural o dată ce pleura a fost perforată, răspândind infecția prin mediastin și în spațiul pleural. Al treilea factor este prezența planurilor fasciale natural continue care conectează compartimentele cervicale profunde cu mediastinul, de-a lungul căruia se răspândește infecția orofaringiană.

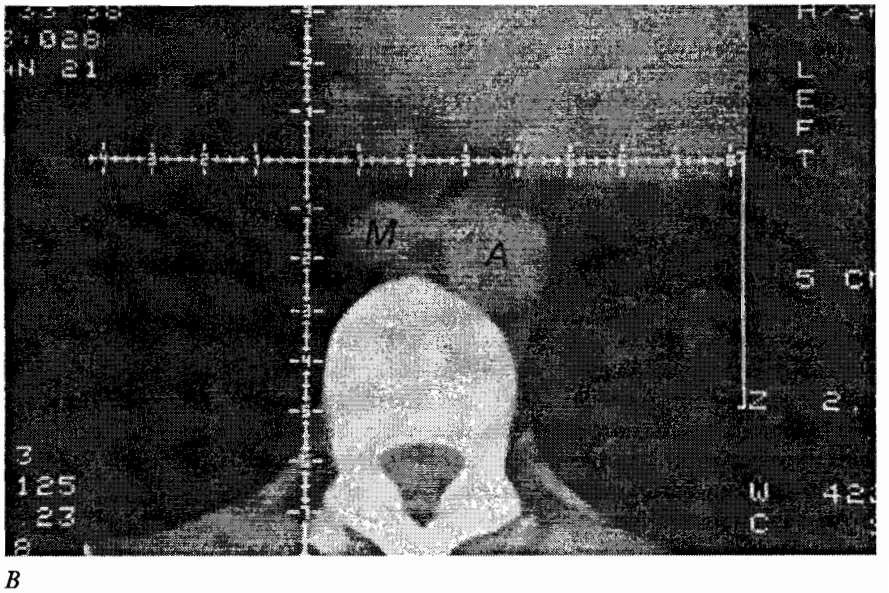
Infecția este inițiată cel mai frecvent prin perforarea esofagului, produsă de instrumente, traumatism, corp străin, dezunirea suturii sau ruptura spontană postemetică (sindrom Boerhaave). Ruptura traheală sau perforarea constituie o cauză mai rară, în care diseminarea acrului prin țesuturile moi este masivă, iar infecția se dezvoltă secundar. Diseminarea directă necrotizantă sau infectarea fără ruptura unui viscer intratoracic se observă mai des în infecțiile orofaringiene agresive care implică spațiul cervical profund, dar a fost descrisă și în asociere cu infecțiile coastelor, sternului și vertebrelor.

Durerea toracică, disfagia, disfuncția respiratorie și crepitațiile subcutanate cervico-toracice superioare sunt principalele caracteristici ale procesului în stadiile precoce de infecție, când este foarte importantă diagnosticarea afecțiunii și începerea tratamentului. Dovada unei infecții sistemice fulminante apare sigur în 24 de ore, iar sepsisul florid cu instabilitate hemodinamică survine rapid la pacienții netratați.

Radiografia toracică poate fi normală în procesul incipient, deși la majoritatea pacienților devine aparent acrul medi-



A

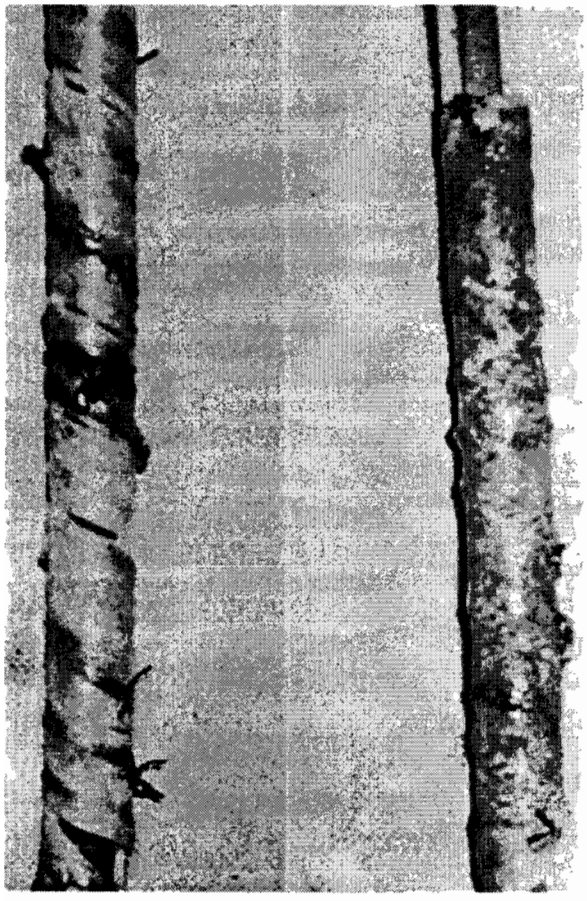


B

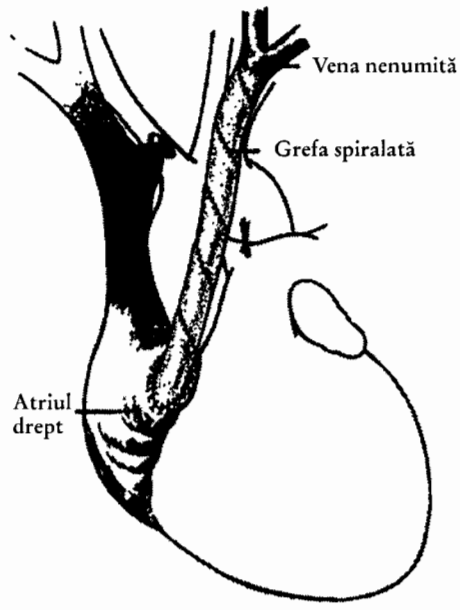
Fig. 16-111. Această femeie de 41 de ani a efectuat o radiografie toracică în timpul unei afecțiuni respiratorii ușoare. Altfel, ea era asimptomatică.
A. O formațiune bine delimitată este vizibilă de-a lungul marginii drepte a inimii, lângă unghiul pericardofrenic, iar din incidență laterală se situează în mediastinul mijlociu (vezi săgeți).
B. O imagine amplificată a TC arată o formațiune (M) de densitate intermediară situată imediat anterior de coloana vertebrală și la dreapta aortei (A). Tumora a fost rezecată printr-o toracotomie posterolaterală dreaptă și s-a constatat că era un chist bronșic căptușit de epiteliu respirator. (*Courtesy of DM Carberry.*)

astinal și subcutanat. Conturul mediastinal este de obicei larg, iar revărsatul pleural cu sau fără pneumotorax apare foarte frecvent. O esofagogramă cu contrast, pentru care se recomandă o substanță de contrast solubilă în apă, este esențială când perforația esofagiană este cunoscută sau suspectată. Esofagoscopia este rar indicată în perforarea acută. Infecțiile care rezultă din perforarea esofagului și cele descendente dintr-o sursă periorală sunt determinate de un amestec de microorganisme gram-pozitive și gram-negative aerobe și anaerobe, reprezentând spectrul florei orale. Spectrul antibiotic inițial trebuie să fie destul de larg pentru a acoperi toate posibilitățile, până când sunt disponibile culturile.

Tratamentul trebuie să fie precoce și intensiv, deoarece mortalitatea este direct proporțională cu intervalul de timp de la traumatism până la repararea sau derivația esofagiană. Antibioticele și reechilibrarea hidrică se încep imediat. Pentru pneumotorax sau revărsat se plasează tuburi toracice. Problema principală, cum este perforarea esofagiană, se tratează conform cu principiile convenționale, fie separat, fie în combinație cu proceduri de drenaj. Pentru păstrarea esofagului cervical, este necesar drenajul direct al gâtului, prin intrarea în spațiul cervical profund printr-o incizie paralelă cu mușchiul sternocleidomastoidian și retractarea mușchiului lateral pentru a expune teaca carotidei și spațiile pretraheal și retrovisceral. Perforațiile esofagului toracic sunt abordate prin toracotomie, care permite repararea primară a locului perforării și susținerea acestei zone cu țesut adiacent bine vascularizat (de exemplu, mușchi intercostal sau țesut adipos pericardic). Toracotomia trebuie efectuată prin spațiul pleural prin care s-a drenat perforarea esofagului, de obicei partea dreaptă pentru perforațiile esofagului mijlociu sau toracic superior și partea stângă pentru perforațiile esofagului dis-



A



B

Fig. 16-112. Tehnica grefei venoase spiralate pentru by-passul obstrucției venei cave superioare. *A.* Grefa venoasă spiralată este construită dintr-o venă safenă care s-a deschis de la un capăt la celălalt și s-a înfășurat în jurul unui stent tubular (stânga). Marginile opuse ale venei sunt suturate împreună, într-o spirală continuă, cu o sutură fină cu monofilament (dreapta). *B.* Grefa spiralată conectează vena nenumită la urechiușa atrială dreaptă. (După: *Doty DB, Baker WH: Bypass of the superior vena cava with spiral vein graft. Ann Thorac Surg 22:492, 1976, cu permisiunea.*)

tal. Debridarea atentă și drenajul spațiului pleural și al mediastinului împreună cu închiderea perforației sunt esențiale. Derivația esofagiană prin esofagostomie cervicală, gastrostomie și ligaturarea sau secționarea joncțiunii gastroesofagiene este necesară doar dacă închiderea primară nu a reușit sau nu a putut fi efectuată din cauza inflamației mediastinale severe datorată întârzierii diagnosticului (de obicei 48 de ore sau mai mult).

Mediastinita după chirurgia cardiacă deschisă se observă la 1-4% din pacienți și constituie o proporție din ce în ce mai mare din toate cazurile de mediastinită, pe măsură ce procedurile pe cord deschis cresc ca frecvență. Ea urmează o evoluție mai lentă față de entitățile discutate mai sus, este rar asociată cu crepitații și aer mediastinal pe radiografia toracică și are spectrul bacteriologic al altor infecții ale plăgii, predominând *S. aureus* și *Streptococcus epidermidis*. Câteva tehnici au îmbunătățit tratamentul acestei complicații, dintre care fac parte debridarea și reînchiderea sternală, cu irigarea mediastinală pentru infecțiile diagnosticate precoce, iar pentru infecțiile mai severe – rotarea bilaterală de lambouri musculare de pectoral mare în defectul sternal.

Mediastinita cronică

Se consideră că inflamația cronică și fibroza mediastinului (mediastinită sclerozantă, mediastinită fibrozantă) rezultă cel mai frecvent din infecțiile granulomatoase de tipul tuberculozei sau histoplasmozei, deși la unii pacienți este rară identificarea unui microorganism. S-a postulat că procesul începe ca o reacție inflamatorie în țesuturile care înconjoară ganglionii limfatici implicați. Este posibil ca procesul să rămână mut clinic dacă nu progresează, producând obstrucția esofagului, căilor aeriene, venei cave superioare sau altor structuri vasculare mediastinale. Radiografia toracică arată lărgirea mediastinului, dar frecvent este normală. Pentru a defini procesul, poate fi necesară TC combinată cu angiografia. Explorarea chirurgicală este adesea necesară pentru a stabili diagnosticul și pentru a elibera obstrucția. Într-un studiu pe 22 de pacienți, tratamentul medical cu agentul antifungic ketoconazol a fost surprinzător de eficient în controlul progresiunii bolii, când s-a asociat cu intervenția chirurgicală.

Obstrucția venei cave superioare

În 85% din cazuri, obstrucția venei cave superioare este produsă de carcinomul bronșic. În rest, cauza este constituită de altă tumoră mediastinală, mediastinita fibrozantă, anevrismul de aortă toracică sau tromboza cavei secundară cateterelor sau instrumentelor inserate cronic. Cel puțin 40% din carcinoamele bronșice care determină obstrucția venei cave superioare sunt tumori cu celule mici. Sindromul clinic produs este ușor de recunoscut, constând în distensie venoasă, edem facial și pletoră, acompaniate frecvent de cefalee și simptome respiratorii. La unii pacienți, compresiunea asociată a căilor aeriene sau edemul laringian pot fi periculoase pentru viață, însă, pe de altă parte, există puține dovezi care susțin conceptul clasic tipic conform căruia obstrucția venei cave superioare este periculoasă prin ea însăși. Convulsiile, tromboza venoasă intracraniană și alte consecințe cerebrale nespecifice sunt rare și asociate în special cu prezența metastazelor cerebrale. Supraviețuirea la pacienții cu obstrucție datorată carcinomului este măsurată, de obicei, în săptămâni sau luni și este dificil să separăm prognosticul întunecat și comportamentul agresiv al bolii primare de efectele doar ale obstrucției venei cave superioare. Ca în orice altă obstrucție venoasă din organism, colateralele venoase compensatorii se dezvoltă prompt și ameliorează mult starea, un fapt care complică evaluarea obiectivă a modalităților de tratament.

Diagnosticul vascular poate fi confirmat prin venografie, dar TC cu substanță venoasă de contrast este la fel de eficientă și oferă informații în plus cu privire la structurile înconjurătoare, date care pot fi importante ca diagnostic. Procedurile de diagnostic invazive de tipul mediastinoscopiei, bronhoscopiei și biopsia ganglionilor limfatici sunt mai dificil de efectuat din cauza presiunii venoase crescute. Pot apărea complicații respiratorii legate de angorjarea venoasă și edemul mucoasei traheobronșice, dar sunt aproape întotdeauna controlabile de un anestezist atent. Tradiția clinică a utilizării terapiei iradiante de urgență pentru sindromul clinic, înaintea efectuării biopsiei, nu mai este acceptată. Înainte de începerea tratamentului trebuie obținut un țesut diagnostic.

Deoarece majoritatea cazurilor sunt determinate de un neoplasm incurabil, iradierea paliativă cu sau fără combinarea chimioterapiei constituie de departe cea mai frecventă modalitate de tratament. Rarele cazuri de etiologie benignă sunt tratate uneori prin by-pass venos, dar fără a se raporta numere mari de catetere patente. By-passurile din vena jugulară spre atriu sau spre vena cavă superioară distală se realizează prin vena femurală și cu o grefă spiralată construită din vena safenă excizată (Fig. 16-112). S-a descris, de asemenea, by-passul safeno-jugular, în care vena safenă este direcționată spre gât printr-un tunel subcutanat și atașată la bulbul safenei pentru eflux. Toate tratamentele invazive au în comun dificultatea de a prezice care pacienți nu vor fi capabili să dezvolte de-a lungul timpului colaterale venoase suficiente, fără intervenție.

Bibliografie

Introducere și istoric

Meade RH: *A History of Thoracic Surgery.* Springfield, IL, Charles C Thomas, 1961.

Meyer JA: Tuberculosis, the Adirondacks, and coming of age for thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 52:881, 1991.

Naef AP: *The Story of Thoracic Surgery: Milestones and Pioneers.* Bern, Switzerland, Hogrefe & Huber, 1990.

Ravitch MM: *A Century of Surgery, 1880-1980.* Philadelphia, Lippincott, 1981.

Samson PC, Buford TH, et al: The management of war wounds of the chest in a base center. *J Thorac Surg* 15:1, 1946.

Tuttle WM, Langston HT, Crowley RT: The treatment of organizing hemothorax by pulmonary decortication. *J Thorac Surg* 16:117,1947.

Anatomia toracelui și a pleurei

Anderson JE: *Grant's Atlas of Anatomy,* ed. a 8-a, Baltimore, Williams & Wilkins, 1983.

Netter FH: *Atlas of Human Anatomy.* Summit, NJ, CIBA-GEIGY Corp., 1989.

Shields TW (ed): *General Thoracic Surgery,* ed. a4-a, Philadelphia, Lea & Febiger, 1994.

Incizii toracice

Bains MS, Ginsberg RJ, et al: The clamshell incision: An improved approach to bilateral pulmonary mediastinal tumor. *Ann Thorac Surg* 58:30, 1994.

Carlens E: Mediastinoscopy: A method of inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis Chest* 36:343, 1959.

Ginsberg RJ: Alternative (muscle-sparing) incisions in thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 56:752, 1993.

Hazelrigg SR, Landreneau RJ, et al: Thoracoscopic stapled resection for spontaneous pneumothorax. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105:389, 1993.

Landreneau RJ, Mack MJ, et al: Video-assisted thoracic surgery: Basic technical concepts and intercostal approach strategies. *Ann Thorac Surg* 54:800, 1992.

Lewis RJ, Sisler GE, et al: Mediastinoscopy in advanced superior vena cava obstruction. *Ann Thorac Surg* 32:458, 1981.

Lewis RJ, Sisler GE, et al: Repeat mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg* 37:147, 1984.

Luke WP, Todd TRJ, Cooper JD: Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91:53, 1986.

Macchiarini P, Dartevelle P, et al: Technique for resecting primary and metastatic nonbronchogenic tumors of the thoracic outlet. *Ann Thorac Surg* 55:611, 1993.

Martinez-Sanz R, Fleitas MG, et al: Submammary median sternotomy. *J Cardiovasc Surg* 31:578, 1990.

McNeill TM, Chamberlain JM: Diagnostic anterior mediastinotomy. *Ann Thorac Surg* 2:532, 1966.

Moores DWO, Foster ED, McKneally MF: Incisions, in Pearson FG, Deslauriers J, et al (eds): *Thoracic Surgery.* New York, Churchill Livingstone, 1995.

Urschel HC Jr, Razzuk MA: Median sternotomy as a standard approach for pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 41:130, 1986.

Evaluarea pacientului

Ali MK, Mountain CF, et al: Predicting loss of pulmonary function after pulmonary resection for bronchogenic carcinoma. *Chest* 77:337, 1980.

Bechard D, Wetstein L: Assessment of exercise oxygen consumption as preoperative criterion for lung resection. *Ann Thorac Surg* 44:344, 1987.

Dales RE, Dionne G, et al: Preoperative prediction of pulmonary complications following thoracic surgery. *Chest* 104:155, 1993.

Duhaylongsod FG, Lowe VJ, et al: Detection of Primary and Recurrent Lung Cancer by means of F-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG PET). *J Thorac Cardiovasc Surg* 110:130-140, 1995.

Epstein SK, Faling JL, et al: Predicting complications after pulmonary resection: Preoperative exercise testing vs a multifactorial cardiopulmonary risk index. *Chest* 104:694, 1993.

Feinsilver SH, Fein AM (eds): *Textbook of Bronchoscopy*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995.

Ferguson MK, Little L, et al: Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 96:894, 1988.

Fraser RG, Pare JAP, et al: *Diagnosis of Disease of the Chest*, ed. a 3-a, vol. 1-4. Philadelphia, PA, WB Saunders, 1988-1991.

Ginsberg RJ: Invasive and noninvasive technique of staging in potentially operable lung cancer. *Semin Surg Oncol* 6:244, 1990.

Goldman L: Cardiac risk and complications of noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 98:504, 1983.

Julio ER, Persson AV: Preoperative evaluation of high-risk patient. *Surg Clin North Am* 65:3, 1985.

Mangano DT: Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 72:153, 1990.

Martini N, Heelan R, et al: Comparative merits of conventional, computed tomographic, and magnetic resonance imaging in assessing mediastinal involvement in surgically confirmed lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 90:639, 1985.

Miller JI: Preoperative evaluation. *Chest Surg Clin North Am* 4:701, 1992.

Morice RC, Peters EJ, et al: Exercise testing in the evaluation of patints at high risk for complications from lung resection. *Chest* 101:356, 1992.

Niederman MS, Clemente PG, et al: Benefits of a multidisciplinary pulmonary rehabilitation program. *Chest* 99:798, 1991.

Olsen GN: The evolving role of exercise testing prior to the lung resection. *Chest* 95:218, 1989.

Pate P, Tenholder MF, et al: Preoperative assessment of the high-risk patient for lung resection. *Ann Thorac Surg* 61:1494, 1996.

Tao V, Todd TRJ, et al: Exercise oximetry versus spirometry in the assessment of risk prior to lung resection. *Ann Thorac Surg* 60:603, 1995.

Templeton PA, Caskey CI, Zerhouni EA: Current uses of CT and MR imaging in the staging of lung cancer. *Radiol Clin North Am* 28:631, 1990.

Tisi M: preoperative evaluation of pulmonary function. *Am Rev Respir Dis* 119:295, 1979.

Valk PE, Punds TR, et al. Staging non-small cell lung cancer by whole-body positron emission tomographic imaging. *Ann Thorac Surg* 60:1573, 1995.

Weiner P, Man A, et al: The effect of incentive spirometry and inspiratory muscle training on pulmonary function after lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113:552, 1997.

Considerații postoperatorii

Amar D, Roistacher N, et al: Effects of diltiazem versus digoxin on dysrhythmias and cardiac function after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 63:1374, 1997.

Asamura H, Naruke T, et al: What are the risk factors for arrhythmias after thoracic operations? *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:1104,1993.

Brodsky JB, Chaplan SR, et al: Continuous epidural hydromorphone for postthoracostomy pain relief. *Ann Thorac Surg* 50:888, 1990.

Chan VW, Chung F, et al: Analgesic and pulmonary effects of continuous intercostal nerve block following thoracotomy. *Can J Anaesth* 38:733, 1991.

Craig DEB: Postoperative recovery of pulmonary function. *Anesth Analg* 60:46, 1981.

Deslauries J, Ginsberg RJ, et al: Current operative morbidity associated with elective surgical resection for lung cancer. *Can J Surg* 32:335, 1989.

Ginsberg RJ, Hill LD, et al: Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86:654, 1983.

Ilves R, Cooper JD, et al: Prospective, randomized, double-blind study using prophylactic cephalothin for major, elective, general thoracic operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 81:813, 1981.

Kohman LJ, Meyer JA, et al: Random versus predictable risks of mortality after thoracotomy for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91:551, 1986.

Nagasaki, Flehinger BJ, Martini N: Complications of surgery in the treatment of carcinoma of the lung. *Chest* 82:25, 1982.

Olak J, Jeyasingham K, et al: Randomized trial of one-dose versus six-dose cefazolin prophylaxis in elective general thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 51: 956, 1991.

Salomaki TE, Laitinen JO, Nuutinen LS: A randomized double-blind comparison of epidural versus intravenous fentanyl infusion for analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology* 75:790, 1991.

Ziomek S, Read RC, et al: Thromboembolism in patiens undergoing thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 56:223, 1993.

Traumatisme toracice

Albers JE, Rath RK, et al: Severity of intrathoracic injuries associated with first rib fractures. *Ann Thorac Surg* 33:614, 1982.

Baumgartner F, Sheppard B, et al: Tracheal and main bronchial disruptions after blunt chest trauma. *Ann Thorac Surg* 50:569, 1990.

Beal SL, Oreskovich MR: Long-term disability associated with flail chest injury. *Am J Surg* 150:324, 1985.

Blaisdell FW, Lewis FR Jr: *Respiratory Distress Syndrome of Shock and Trauma.* Philadelphia, WB Saunders, 1977.

Borg UR, Stoklosa JC, et al: Prospective evaluation of combined high-frequency ventilation in post-traumatic patiens with adult respiratory distress syndrome refractory to optimized conventional ventilatory management. *Crit Care Med* 17:1129, 1989.

Cooper JD, Todd TRJ, et al: Use of the silicone tracheal T-tube for the management of complex tracheal injuries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 82:559,1981.

Coselli JS, Mattox KL, et al: Reevaluation of early evacuation of clotted hemothorax. *Am J Surg* 148:786,1984.

Deslauries J, Beaulieu M, et al: Diagnosis and long-term follow-up of major bronchial disruptions due to nonpenetrating trauma. *Ann Thorac Surg* 33:32, 1982.

Hastings RH, Marks JD: Airway management for trauma patients with potential cervical spine injuries. *Anesth Analg* 73:471,1991.

Johnson JA, Cogbill TH, et al: Determinants of outcome after pulmonary contusion. *J Trauma* 26:695, 1986.

Lang-Lazdunski L, Mouroux J, et al: Role of videothoracoscopy in chest trauma. *Ann Thorac Surg* 63:327, 1997.

Lazrove S, Harley DP, et al: Should all patients with first rib fracture undergo arteriography? *J Thorac Cardiovasc Surg* 83:532, 1982.

Shorr RM, Crittenden M, et al: Blunt thoracic trauma. *Ann Surg* 206:200, 1987.

Zakharia AT: Cardiovascular and thoracic battle injuries in the Lebanon war. *J Thorac Cardiovasc Surg* 89:723, 1985.

Malformații congenitale

Bailey PV, Tracy T Jr, et al: Congenital bronchopulmonary malformations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 99:597, 1990.

Brown SE, Wright PW, et al: Staged bilateral thoracotomies for multiple pulmonary arteriovenous malformations complicating hereditary hemorrhagic telangiectasis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 83: 285, 1982.

Dines DE, Arms RA, et al: Pulmonary arteriovenous fistulas. *Mayo Clin Proc* 49:460, 1974.

FitzGerald MX, Keelan PJ, et al: Long-term results of surgery for bulous emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 68:566, 1974.

Haller JA Jr, Golladay ES, et al: Surgical management of lung bud anomalies: Lobar emphysema, bronchogenic cyst, cystic adenomatoid malformation, and intralobar pulmonary sequestration. *Ann Thorac Surg* 28:33, 1979.

John PR, Beasley SW, Mayne V: Pulmonary sequestration and related congenital disorders. *Pediatr Radiol* 20:597, 1990.

LaQuaglia MP: Congenital anomalies, in FG Pearson, J Deslauries, et al (eds): *Thoracic Surgery*. New York, Churchill Livingstone, 1995.

Lewis JE Jr: Pulmonary and bronchial malformations, in KW Ashcraft, TM Holder (eds): *Pediatric Surgery*. Philadelphia, WB Saunders, 1993.

Neilson IR, Russo P, et al: Congenital adenomatoid malformation and prognosis. *J Pediatr Surg* 26:975, 1991.

Wesley JR, Heidelberger KP, et al: Diagnosis and management of congenital cystic disease of the lung in children. *J Pediatr Surg* 21:202, 1986.

Peretele toracic

Ala-Kulju K, Ketonen P, et al: Primary tumours of the ribs. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 22:97, 1988.

Brodsky JT, Gordon MS, et al: Desmoid tumors of the chest wall. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104:900, 1992.

Burt M, Fulton M, et al: Primary bony and cartilaginous sarcomas of chest wall: Results and therapy, *Ann Thorac Surg* 54:226, 1992.

Burt M, Karpeh M, et al: Medical tumors of the chest wall. Solitary plasmacytoma and Ewing's sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105:89, 1993.

Cavanaugh DG, Cabellon S Jr, Peake JB: A logical approach to chest wall neoplasms. *Ann Thorac Surg* 41:436, 1986.

Devereux DF, Wilson RE, et al: Surgical treatment of low grade soft tissue sarcomas. *Am J Surg* 143:490, 1982.

Hasse J: Surgery for primary, invasive and metastatic malignancy of the chest wall. *Eur J Cardiothorac Surg* 5:346, 1991.

Heise HW, Myers MH, et al: Recurrence-free survival time for surgically treated soft tissue sarcoma patients. Multivariate analysis of five prognostic factors. *Cancer* 57:172, 1986.

King RM, Pairolero PC, et al: Primary chest wall tumors: Factors affecting survival. *Ann Thorac Surg* 41:597, 1986.

Martini N, Huvos AG, et al: Predictors of survival in malignant tumors of the sternum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111:96, 1996.

Pairolero PC, Arnold PG: Thoracic wall defects: Surgical management of 205 consecutive patients. *Mayo Clin Proc* 61:557, 1986.

Perry RR, Venzon D, et al: Survival after surgical resection for high-grade chest wall sarcomas. *Ann Thorac Surg* 49:363, 1990.

Sabanathan S, Salama FD, et al: Primary chest wall tumors. *Ann Thorac Surg* 39:4, 1985.

Bolile pleurei: Generalități

Agostini E: Mechanics of the pleural space. *Physiol Rev* 52:57, 1972.

Hartman DL, Gaither JM, et al: Comparison of insufflated talc under thoracoscopic guidance with standard tetracycline and bleomycin pleurodesis for control of malignant pleural effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105:743, 1993.

Hausheer FH, Yarbro JW: Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion. *Sem Oncol* 12:54, 1985.

Kennedy L, Rusch VW, et al: Pleurodesis using talc slurry. *Chest* 106:342, 1994.

Martini N, Bains MS, Beattie EJ Jr: Indications for pleurectomy in malignant effusion. Cancer 35:734, 1975.

Milsom JW, Kron IL, et al: Chylothorax: An assessment of current surgical management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 89:221, 1985.

Petou M, Kaplan D, Goldstraw P: Management of recurrent malignant pleural effusions. *Cancer* 75:801, 1995.

Robinson LA, Fleming WH, Gailbraith TA: Intrapleural doxycycline control of malignant pleural effusions. *Ann Thorac Surg* 55:1115, 1993.

Ruckdeschel JC, Moores D, et al: Intrapleural therapy for malignant pleural effusions. *Chest* 100:1528, 1991.

Sahn SA: The pleura. *Am Rev Respir Dis* 138:184, 1988.

Seibert AF, Haynes J Jr, et al: Tuberculous pleural effusion. *Chest* 99:883, 1991.

Tsang V, Fernando HC, Goldstraw P: Pleuroperitoneal shunt for recurrent malignant pleural effusions. *Thorax* 45:369, 1990.

Webb WR, Ozmen V, et al: Iodized talc pleurodesis for the treatment of pleural effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103:881, 1992.

Weissberg D, Ben-Zeev I: Talc pleurodesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:689, 1993.

Bolile pleurei: Mezoteliomul

Boutin C, Rey F, Viallat J-R: Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in pacients with pleural mesothelioma. *Chest* 108:754, 1995.

Boutin C, Rey F, et al: Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: A prospective study of 188 consecutive patients. *Cancer* 72:394, 1993.

Butchart EG, Ashcroft T, et al: Pleuropneumonectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. *Thorax* 31:14, 1976.

DaValle MJ, Faber LP, et al: Extrapleural pneumonectomy for diffuse, malignant mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 42:612, 1986.

Martini N, McCormack PM, et al: Pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 43:113, 1987.

Ong ST, Vogelzang NJ: Chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: A review. *J Clin Oncol* 14:1007, 1996.

Rusch VW: Treatment of malignant pleural mesothelioma. *Sem Respir Crit Care Med* 18:363, 1997.

Rusch VW, The International Mesothelioma Interest Group: A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 108:1122, 1995.

Rusch VW, Venkatraman E: The importance of surgical staging in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111:815, 1996.

Rusch VW, Piantadosi S, Holmes EC: The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 102:1, 1991.

Sugarbaker DJ, Garcia JP, et al: Extrapleural pneumonectomy in the multimodality therapy of malignant pleural mesothelioma. *Ann Surg* 224:288, 1996.

Bolile pleurei: Empiemul

Ali I, Unruh H: Management of empyema thoracis. *Ann Thorac Surg* 50:355, 1990.

Arnold PG, Pairolero PC: Intrathoracic muscle flaps: An account of their use in the management of 100 consecutive patients. *Ann Surg* 21:656, 1990.

Aye RW, Froese DP, Hill LD: Use of purified streptokinase in empyema and hemothorax. *Am J Surg* 161:560, 1991.

Barker WL: Thoracoplasty. *Chest Surg Clin North Am* 4:593, 1994.

Karmy-Jones R, Sorenson V, et al: Rigid thoracoscopic debridement and continous pleural irrigation in the management of empyema. *Chest* 111:272, 1997.

Light RW: Management of parapneumonic effusions. *Chest* 100:892, 1991.

Magovern CJ, Rusch VW: Parapneumonic and post-traumatic pleural space infections. *Chest Surg Clin North Am* 4:561, 1994.

Smith JA, Mullerworth MH, et al: Empyema thoracis: 14-year experience in a teaching center. *Ann Thorac Surg* 51:39, 1991.

Wong PS, Goldstraw P: Post-pneumonectomy empyema. *Eur J Cardiothorac Surg* 8:345, 1994.

Bolile pleurei: Pneumotoraxul spontan

Alfageme I, Moreno L, et al: Spontaneous pneumothorax: Long-term results with tetracycline pleurodesis. *Chest* 106:347, 1994.

Almind M, Lange P, Viskum K: Spontaneuos pneumothorax: Comparison of simple drainage, talc pleurodesis, and tetracycline pleurodesis. *Thorax* 44:627, 1989.

Delius RE, Farouck N, et al: Catheter aspiration for simple pneumothorax. *Arch Surg* 124:833, 1989.

Deslauries J, Beaulieu M, et al: Transaxillary pleurectomy for treatment of spontaneous pneumothorax. *Ann Thorac Surg* 30:569, 1980.

Inderbitzi RGC, Leiser A, et al: Three years' experience in video-assisted thoracic surgery (VATS) for spontaneous pneumothorax. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107:1410, 1994.

Murray KD, Matheny RG, et al: A limited axillary thoracotomy as primary treatment for recurrent spontaneuos pneumothorax. *Chest* 103:137, 1993.

Bolile pleurei: Chilotoraxul

Cerfolio RJ, Allen MS, et al: Postoperative chylothorax. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112:1361, 1996.

Le Coultre C, Oberhansli I, et al: Postoperative chylothorax in children different between vascular and traumatic origin. *J Pediatr Surg* 25:519, 1991.

Patterson GA, Todd TRJ, et al: Supradiaphragmatic ligation of the thoracic duct in intractable chylous fistula. *Ann Thorac Surg* 32:44, 1981.

Robinson CLN: The management of chylothorax. *Ann Thorac Surg* 39:90, 1985.

Shirai T, Amano J, Takabe K: Thoracoscopic diagnosis and treatment of chylothorax after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 52:306, 1991.

Plămânul: Anatomie

Jackson CL: Segmental bronchi and the bronchopulmonary segments. *Am J Surg* 89:319, 1955.

Laros CD, Westermann CJJ: Dilatation, compensatory growth, or both after pneumonectomy during childhood and adolescence. *J Thorac Cariovasc Surg* 93:570, 1987.

Milloy FJ, Wragg LE, Anson BJ: The pulmonary arterial supply to the right upper lobe of the lung based upon a study of 300 laboratory and surgical specimens. *Surg Gynecol Obstet* 116:35, 1963.

Milloy FJ, Wragg LE, Anson BJ: The pulmonary arterial supply to the upper lobe of the lung. *Surg Gynecol Obstet* 126:811, 1968.

Murray GF, Mendes OC, Wilcox BR: Bronchial carcinoma and the lymphatic sump: The importance of bronchoscopic findings. *Ann Thorac Surg* 34:634, 1982.

Sealy WC, Connally SR, Dalton ML: Naming the bronchopulmonary segments and the development of pulmonary surgery. *Ann Thorac Surg* 55:184, 1993.

Weinberg JA: Identification of regional lymph nodes in the treatment of bronchiogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 22:517, 1951.

Wragg LE, Milloy FJ, Anson BJ: Surgical aspects of the pulmonary arterial supply to the middle and lower lobes of the lung. *Surg Gynecol Obstet* 127:531, 1968.

Plămânul: Afecțiuni congenitale

Bailey PV, Tracy T Jr, et al: Congenital bronchopulmonary malformations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 99:597, 1990.

Brown SE, Wright PW, et al: Staged bilateral thoracotomies for multiple pulmonary arteriovenous malformations complicating hereditary hemorrhagic telangiectasis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 83.285, 1982.

Dines DE, Arms RA, et al: Pulmonary arteriovenous fistulas. *Mayo Clin Proc* 49:460, 1974.

Haddon MJ, Bowen AD: Bronchopulmonary and neurenteric forms of foregut anomalies. *Radiol Clin North Am* 29:241, 1991.

Haller JA Jr, Golladay ES, et al: Surgical management of lung bud anomalies: lobar emphysema, bronchogenic cyst, cystic adenomatoid malformation, and intralobar pulmonary sequestration. *Ann Thorac Surg* 28:33, 1979.

John PR, Beasley SW, Mayne V: Pulmonary sequestration and related congenital disorders. *Pediatr Radiol* 20:597, 1990.

Neilson IR, Russo P, et al: Congenital adenomatoid malformation and prognosis. *J Pediatr Surg* 26:975, 1991.

WesleyJR, Heidelberger KP, et al: Diagnosis and management of congenital cystic disease of the lung in children. *J Pediatr Surg* 21:202, 1986.

Plămânul: Emfizemul

Brantigan OC, Kress MC, Mueller EA: The surgical approach to pulmonary emphysema. *Dis Chest* 39:485, 1961.

Cooper JD, Trulock EP, et al: Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 109:106, 1995.

Deslauries J, Mehran RJ: Surgery for emphysema. *Chest Surg Clin N Am* 5:717, 1995.

Fitzgerald MX, Keelan PJ, et al: long-term results of surgery for bullous emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 68:566, 1974.

Gaensler EA, Jederlinic PJ, Fitzgerald MX: Patient workup for bullectomy. *J Thorac Imaging* 1:75, 1986.

Iwa T, Watanabe Y, et al: Simultaneous bilateral operations for bullous emphysema by median sternotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 81:732, 1981.

KlingmanRR, Angelillo A, Demeester TR: Cystic and bullous lung disease. *Ann Thorac Surg* 52:576, 1996.

MacArthur AM, Fountain SW: Intracavity suction and drainage in the treatment of emphysematous bullae. *Thorax* 32:668, 1977.

Morgan MDL, Dennison DM, Strickland B: Value of computed tomography for selecting patients with bullous lung disease for surgery. *Thorax* 41:855, 1986.

Shah SS, Goldstraw P: The surgical treatment of bullous emphysema: Experience with the Brompton technique. *Ann Thorac Surg* 58.1452, 1994.

Tenholder MF, Jones PA, et al: Bullous emphysema: Progressive incremental exercise testing to evaluate for bullectomy. *Chest* 77:802, 1980.

Infecții pulmonare

Busillo CP, Lessnau K-D, et al: Multidrug resistant *mycobacterium tuberculosis* in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest* 102:797, 1992.

Cunningham RT, Einstein H: Coccidioidal pulmonary cavities with ruptures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 84:172, 1982.

Daly RC, Pairolero PC, et al: Pulmonary aspergilloma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 92:981, 1986.

Edson RS, Keys TF: Treatment of primary pulmonary blastomycosis. *Mayo Clin Proc* 56:683, 1981.

Fang GD, Fein M, et al: New and emerging etiologies for community-aquired pneumonia with implications for therapy: A prospective multicenter study of 259 patients. *Medicine* (Baltimore) 69:307, 1990.

Fuller J, Levinson MM, et al: Legionares' diseas after heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 39:308, 1985.

Garrett HE Jr, Roper CL: Surgical intervention in histoplasmosis. *Ann Thorac Surg* 42:711, 1986.

Golden N, Cohen H, et al: Thoracic actinomycosis in childhood. *Clin Pediatr* 24:646, 1985.

Hsie M-J, Liu H-P, et al: Thoracic actinomycosis. *Chest* 104:366, 1993.

Jackson M, Flower CDR, Shneerson JM: Treatment of symptomatic pulmonary aspergillomas with intracavitary instillation of amphotericin B through an indwelling catheter. *Thorax* 48:928, 1993.

Kato R, Kakizaki T, et al: Bronchoplastic procedures for tuberculous bronchial stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:1118, 1993.

Massard G, Roeslin N, et al: Pleuropulmonary aspergilloma: Clinical spectrum and results of surgical treatment. *Ann Thorac Surg* 54:1159, 1992.

Mathisen DJ, Grillo HC: Clinical manifestations of mediastinal fibrosis and histoplasmosis. *Ann Thorac Surg* 54:1053, 1992.

Miller WT Jr, Sais GJ, et al: Pulmonary aspergillosis in patients with AIDS. *Chest* 105:37, 1994.

Newsom BD, Hardy JD: Pulmonary fungal infections. *J Thorac Cardiovasc Surg* 83:218, 1982.

Pomerantz M, Madsen L, et al. Surgical management of resistant mycobacterial tuberculosis and other mycobacterial pulmonary infections. *Ann Thorac Surg* 52:1108, 1991.

Reed CE: Pneumonectomy for chronic infection: Fraught with danger? *Ann Thorac Surg* 59:408, 1995.

Reed CE, Parker EF, Crawford FA Jr: Surgical resection for complications of pulmonary tuberculosis. *Ann Thorac Surg* 48:165, 1989.

Solomon NW, Osborne R, et al: Surgical manifestations and results of treatment of pulmonary coccidioidomycosis. *Ann Thorac Surg* 30:433, 1980.

Sterling RP, bradlez BB, et al: Comparison of biopsy-proven *Pneumocystis carinii* pneumonia in acquired immune deficiency syndrome patients and renal allograft recipients. *Ann Thorac Surg* 38:494, 1984.

Temek BK, Venzon DJ, et al: Thoracotomy for pulmonary mycoses in non-HIV-immunosuppressed patients. *Ann Thorac Surg* 58:333, 1994.

Treasure RL, Seaworth BJ: Current role of surgery in *Mycobacterium tuberculosis*. *Ann Thorac Surg* 59:1405, 1995.

Urschel HC Jr, Razzuk MA, et al: Sclerosing mediastinitis: Improved management with histoplasmosis titer and ketoconazole. *Ann Thorac Surg* 50:215, 1990.

Young VK, Maghur HA, et al: Operation for cavitating invasive pulmonary aspergillosis in immunocompromised patients. *Ann Thorac Surg* 53:621, 1992.

Abcesul pulmonar

Delarue NC, Pearson FG, et al: Lung abscess: Surgical implications. *Can J Surg* 23:297, 1985.

Lambiase RE, Deyoe L, et al: Percutaneous drainage of 335 consecutive abscesses: Results of primary drainage with 1-year follow-up. *Radiology* 184:167, 1992.

Penner C, Maycher B, Long R: Pulmonary gangrene: A complication of bacterial pneumonia. *Chest* 105:567, 1994.

Reich JM: Pulmonary gangrene and the air crescent sign. *Thorax* 48:70, 1993.

Rice TW, Ginsberg RJ, Todd TRJ: Tube drainage of lung abscesses. *Ann Thorac Surg* 44:356,1987.

Yang PC, Luh KT, et al: Lung Abscesses: US examination and US-guided transthoracic aspiration. *Radiology* 180:171, 1991.

Bronșiectaziile

Amnest LS, Knatz JM, et al: Current results of treatment of bronchiectasis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 83:546, 1982.

Dogan R, Alp M, et al: Surgical treatment of bronchiectasis: A collective review of 487 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 37:183, 1989.

Laros CD, Van den Bosch JMM, et al: Resection of more than 10 lung segments. *J Thorac Cardiovasc Surg* 95:119, 1988.

Munro NC, Cooke JC, et al: Comparison of thin section computed tomography with bronchography for identifying bronchiectatic segment in patients with chronic sputum productions. *Thorax* 45:135, 1990.

Wilson JK, Decker AM: The surgical management of childhood bronchiectasis: A review of 96 consecutive pulmonary resections in children with non-tuberculous bronchiectasis. *Ann Surg* 195:354, 1982.

Young K, Asperstrand F, Kolbenstvedt A: High resolution CT and bronchography in the assessment of bronchiectasis. *Act Radiol* 32:439, 1991.

Sindromul de imunodeficiență dobândită

Bonfils-Roberts EA, Nickoderm A, Nealon TF Jr: Retrospective analysis of the efficacy of open biopsy in acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Thorac Surg* 49:115, 1990.

Gerein AN, Brumwell ML,et al: Surgical management of pneumothorax in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Surg* 126:1272, 1991.

Hodder RV, Cameron R, Todd TRJ: Pulmonary bacterial infections, in Pearson FG, Deslauries J, et al (eds): *Thoracic Surgery*. New York, Churchill Livingstone, 1995.

Stover DE, Rivera MP: Pulmonary infections in the immunocompromised host, in Pearson FG, Deslauries J, et al (eds): *Thoracic Surgery*. New York, Churchill Livingstone, 1995.

Plămânul: Cancerul pulmonar cu celule non-mici

Albain KS, Rusch VW, et al: Concurrent cisplatin/etoposide + chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIa (N2) and IIIb non-small cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group Phase II study 8805. *J Clin Oncol* 13:1880, 1995.

Cellerino R, Tummarello, et al: A randomized trial of alternating chemotherapy versus best supportive care in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 9:1453, 1991.

Cox JD, Azarnia N, et al: A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60,0 Gy to 79,2 Gy: Possible survival benefit with X 69,6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small cell lung carcinoma: Report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. *J Clin Oncol* 8:1543, 1990.

Daly RC, Trastek VF, et al: Bronchoalveolar carcinoma: Factors affecting survival. *Ann Thorac Surg* 51:368, 1991.

Deslauries J, Gaulin P, et al: Long-term clinical and functional results of sleeve lobectomy for primary lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 92:871, 1986.

Edell ES, Cortese DA: Bronchoscopic phototherapy with hematoporphyrin derivate for treatment of localized bronchogenic carcinoma: A 5-year experience. *Mayo Clin Proc* 62:8, 1987.

Faber LP, Jensik RJ, Kittle CF: Results of sleeve lobectomy for bronchogenic carcinoma in 101 patients. *Ann Thorac Surg* 37:279, 1984.

Ginsberg RJ, Golberg M, Waters P: Surgery for non-small cell lung cancer, in: Roth J, Ruckdeschel J, Weisenburger T (eds), *Thoracic Oncology*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995.

Ginsberg RJ, Martini N, et al: The influence of surgical resection and intraoperative brachytherapy in the management of superior sulcus tumor. *Ann Thorac Surg* 57:1440, 1994.

Grover FL, Piantadosi S: Recurrence and survival following resection of bronchioloalveolar carcinoma of the lung: The Lung Cancer Study Group experience. *Ann Surg* 209:779, 1989.

Holmes EC: Adjuvant treatment in resected lung cancer. *Semin Surg Oncol* 6:263, 1990.

Immerman SC, Vanecko RM, et al: Site of recurrence in patients with stages I and II carcinoma of the lung resected for cure. *Ann Thorac Surg* 32:23, 1981.

Jensik RJ, Faber LP, et al: Segmental resection for bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 28:475, 1979.

Jensik RJ, Faber LP, et al: Survival following resection for second primary bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 82:658, 1981.

Komaki R, Mountain CF, et al: Superior sulcus tumors: Treatment and results for 85 patients without metastasis at presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:31, 1990.

Libshitz HJ, McKenna Rj Jr, et al: Patterns of mediastinal metastases in bronchogenic carcinoma. *Chest* 90:229, 1986.

Lung Cancer Study Group (prepared by Ginsberg RJ, Rubinstein LV): Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 60:615, 1995.

Martini N, Bains MS, et al: Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109:120, 1995.

Martini N, Flehinger BJ, et al: Prospective study of 455 lung carcinoms with mediastinal lymph node metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 80:390, 1980.

Martini N, Kris MG, et al: The effects of preoperative chemotherapy on the resectability of non-small cell lung carcinoma with mediastinal lymph node metastases (N2 M0). *Ann Thorac Surg* 45:370, 1988.

Martini N, Zaman MB, et al: Treatment and prognosis in bronchial carcinoids involving regional lymph nodes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107:1, 1994.

McCaughan BC, Martini N, et al: Chest wall invasion in carcinoma of the lung: Therapeutic and prognostic implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 89:836, 1985.

Miller JI, Philips TW: Neodymium: YAG laser and brachytherapy in the management of inoperable bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 50:190, 1990.

Mountain CF, Dresler CM: Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 111:1718, 1997.

Non-Small Cell Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 311:899, 1995.

Patchell RA, Tibbs PA, et al: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 322: 494, 1990.

Paulson DL: Carcinomas in the superior pulmonary sulcus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 70(6): 1095, 1975.

Rapp E, Pater JL, et al: Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small cell lung cancer: report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 6:633, 1988.

Roth JA, Fossella F, et al: A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIa non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 86:673, 1994.

Rosell R, Gomez-Codina J, et al: A Randomized Trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *New Engl J Med* 330:153, 1994.

Rush VW: Surgical treatment of patients with N2 disease. *Semin Radiat Oncol* 6:76, 1996.

Rusch VW, Klimstra DS,Venkatraman ES: Molecular markers help characterize neuroendocrine lung tumors. *Ann Thorac Surg* 62:798, 1996.

Siegelman SS, Khouri NF, et al: Solitary pulmonary nodules: CT Assessment. *Radiology* 160:307, 1986.

Warren WH, Gould VE, et al: Neuroendocrine neoplasms of the bronchopulmonary tract: A classification of the spectrum of carcinoid to small cell carcinoma and intervening variants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 89:819, 1985.

Weick JK; Crowley J, et al: A randomized trial of five cisplatin-containing treatments in patients with metastatic non-small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 9:1157, 1991.

Weisenburger TH, Holmes, EC, et al: Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and III epidermoid cancer of the lung. *N Engl J Med* 315:1377, 1986.

Plămânul: Cancerul pulmonar cu celule mici

Albain KS, Crowley JJ, et al: Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: An analysis of the 2580-patient Southwest Oncology Group data base. *J Clin Oncol* 8:1563, 1990.

Bondy PK, Gilby ED: Endocrine function in small cell undifferentiated carcinoma of the lung. *Cancer* 50:2147, 1982.

Ginsberg RJ, Shepherd FA: Surgery for small cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 5:40, 1995.

Heyne KH, Lipman SM, et al: The incidence of second primary tumors in long-term survivors of small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 10:1519, 1992.

Meyer JA: Five-year survival in treated stage I and II small cell carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 42:668, 1986.

Shah SS, Thompson J, Goldstraw P: Results of operation without adjuvant therapy in the treatment of small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 54:498, 1992.

Shepherd FA, Ginsberg R, et al: Is there ever a role for salvage operations in limited small cell lung cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg* 101:196, 1991.

Shepherd FA, Ginsberg RJ, et al: A prospective study of adjuvant surgical resection after chemotherapy for limited small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 97:177, 1989.

Shields TW, Higgins GA Jr, et al: Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 84:481, 1982.

Plămânul: Tumori metastatice

Anyanwu E, Krysa S, et al: Pulmonary metastasectomy in secondary treatment for testicular tumors. *Ann Thorac Surg* 57:1222, 1994.

Brenner PC, Herr HW, et al: Simultaneous retroperitoneal, thoracic and cervical resection of postchemotherapy residual masses in patients with metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Clin Oncol* 14:1765, 1996.

Girard P, Baldeyrou P, et al: Surgical resection of pulmonary metastases. Up to what number? *Am J Respir Crit Care Med* 149:469, 1994.

Logothetis CJ, Samuels ML, et al: The growing teratoma syndrome. *Cancer* 50:1629, 1982.

McCormack PM, Burt ME, Bains MS: Lung resection for colorectal metastases: Ten year results. *Arch Surg* 127:1403, 1992.

Mountain CF, McMurtrey MJ, et al: Surgery for pulmonary metastasis: A 20-year experience. *Ann Thorac Surg* 38:323, 1984.

Pastorino U, Valente M, et al: Median sternotomy and multiple lung resections for metastatic sarcomas. *Eur J Cardiothorac Surg* 4: 477, 1990.

Pastorino U, Valente M, et al: Results of salvage surgery for metastatic sarcomas. *Ann Oncol* 1:269, 1990.

Pogrebniak HW, Roth JA, et al: Reoperative pulmonary resection in patients with metastatic soft tissue sarcoma [see comments]. *Ann Thorac Surg* 52:197, 1991.

Roth JA, Pass HI, et al: Comparison of median sternotomy and thoracotomy for resection of pulmonary metastases in patients with adult soft-tissue sarcomas. *Ann Thorac Surg* 42:134, 1986.

Rusch VW: Pulmonary metastasectomy: Current indications. *Chest* 107:322S, 1995.

Snyder CI, Saltzman DA, et al: A new approach to the resection of pulmonary osteosarcoma metastases. Results of aggressive metastasectomy. *Clin Orthop* 270:247, 1991.

The International Registry of Lung Metastases Writing Committee: Long-term results of lung metastasectomy: Prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113:3, 1997.

Venn GE, Sarin S, Goldstraw P: Survival following pulmonary metastasectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 3:105 [discussion 110], 1989.

Wood Jr DP, Herr HW, et al: Surgical resection of solitary metastases after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors and elevated serum tumor markers. *Cancer* 70:3254, 1992.

Traheea

Cavaliere S, Foccoli P, Farina PL: Nd:YAG laser bronchoscopy. *Chest* 94:15, 1988.

Chow DC, Komaki R, et al: Treatment of primary neoplasms of the trachea. The role of radiation therapy. *Cancer* 71:2946, 1993.

Curtis JL, Mahlmeister M, et al: Helium-oxygen gas therapy. Use and availability for the emergency treatment of inoperable airway obstruction. *Chest* 90:455, 1986.

Ein SH, Friedberg J, et al: Tracheoplasty: A new operation for complete congenital tracheal stenosis. *J Pediatr Surg* 17:872, 1982.

El-Baz N, Jensik R, et al: One-lung high-frequency ventilation for tracheoplasty and bronchoplasty: A new technique. *Ann Thorac Surg* 34:564, 1982.

Grillo HC: Carinal reconstruction. *Ann Thorac Surg* 34:356, 1982.

Grillo HC: Surgical treatment of postintubation tracheal injuries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 78:860, 1979.

Grillo HC, Mathisen DJ: Primary tracheal tumors: Treatment and results. *Ann Thorac Surg* 49:69, 1990.

Grillo HC, Zannini P: Management of obstructive tracheal disease in children. *J Pediatr Surg* 19:414, 1984.

Grillo HC, Suen HC, et al: Resectional management of thyroid carcinoma invading the airway. *Ann Thorac Surg* 54:3, 1992.

Kimura K, Mukohara N, et al: Tracheoplasty for congenital stenosis of the entire trachea. *J Pediatr Surg* 17:869, 1982.

LoCicero J III, Costello P, et al: Spiral CT with multiplanar and three-dimensional reconstructions acurately predicts tracheobronchial pathology. *Ann Thorac Surg* 62:811, 1996.

Maddaus MA, Toth JLR, et al: Subglottic tracheal rsection and synchronous laryngeal reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104:1443, 1992.

Mathisen DJ, Grillo HC, et al: Management of acquired nonmalignant tracheal esophageal fistula. *Ann Thoac Surg* 52:759, 1991.

Maziak DE, Todd TRJ, et al: Adenoid cystic carcinoma of the airway: Thirty-two year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112:1522, 1996.

Newton JR Jr, Grillo HC, Mathisen DJ: Main bronchial sleeve resection with pulmonary conservation. *Ann Thorac Surg* 52:1272, 1991.

Nori D, Allison R, et al: High dose-rate intraluminal irradiation in bronchogenic carcinoma. *Chest* 104:1006, 1993.

Regnard JR, Fourquier P, et al: Results and prognostic factors in resections of primary tracheal tumors: A multicenter retrospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111:808, 1996.

Shah H, Garbe L, et al: Benign tumors of the tracheobronchial tree. Endoscopic characteristics and role of laser resection. *Chest* 107:1744, 1995.

Tsugawa C, Kimura K, et al: Congenital stenosis involving a long segment of the trachea: Further experience in reconstructive surgery. *J Pediatr Surg* 23:471, 1988.

Tsugawa C, Nishijima E, et al: The use of omental flap for tracheobronchial reconstruction in infants and children. *J Pediatr Surg* 26:762, 1991.

Mediastinul

Allan A, Sethia B, et al: Investigation of superior vena caval obstruction. *Thorax* 39:878, 1984.

Baron RL, Levitt RG, et al: Computed tomography in the evaluation of mediastinal widening. *Radiology* 138:107, 1981.

Berry DF, Buccigrossi D: Pulmonary vascular occlusion fibrosing mediastinitis. *Chest* 89:296, 1986.

Lack EE, Weinstein HJ, et al: Mediastinal germ cell tumors in childhood. *J Thorac Cardiovasc Surg* 89:826, 1985.

Lewis BD, Hurt RD, et al: Benign teratomas of the mediastinum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86:727, 1983.

Livesay JJ, Mink JH, et al: The use of computed tomography to evaluate suspected mediastinal tumors. *Ann Thorac Surg* 27:305, 1979.

Siegel MJ, Sagel SS, et al: The value of computed tomography in the diagnosis and management of pediatric mediastinal abnormalities. *Radiology* 142:149, 1982.

Snyder ME, Luck SR, et al: Diagnostic dilemmas of mediastinal cysts. *J Pediatr Surg* 20:810, 1985.

Wychulis AR, Payne Ws, et al: Surgical treatment of mediastinal tumors. A 40-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 62:379, 1971.

Mediastinul: Tumori cu celule germinale

Aygun C, Slawson RG, et al: Primary mediastinal seminoma. *Urology* 23:109, 1984.

Dulmet EM, Macchiarini P, et al: Germ cell tumors of the mediastinum: A 30-year experience. *Cancer* 72:1894, 1993.

Kubota K, Yamada S, et al: PET imaging of primary mediastinal tumours. *Br J Cancer* 73:882, 1996.

Lemarié E, Assouline PS, et al: Primary mediastinal germ cell tumors: Results of a French retrospective study. *Chest* 102:1477, 1992.

Loehrer PJ, Mandelbaum I, et al: Resection of thoracic and abdominal teratoma in patients after cisplatin-based chemotherapy for germ cell tumor. *J Thorac Cardiovasc Surg* 92:676, 1986.

Mediastinul: Timusul

Detterbeck FC, Scott WW, et al: One hundred consecutive thymectomies for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 62:242, 1996.

Economopoulos GC, Lewis JW Jr, et al: Carcinoid tumors of the thymus. *Ann Thorac Surg* 50:58, 1990.

Jaretzki A III, Wolf M: „Maximal" thymectomy for myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 96:711, 1988.

Masaoka A, Monden Y, et al: Folow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 48:2485, 1981.

Rea F, Sartori F, et al: Chemotherapy and operation for invasive thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:543, 1993.

Regnard J-F, Magdeleinat P, et al: Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: A series of 307 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112:376, 1996.

Ruffini E, Mancuso M, et al: Recurrence of thymoma: Analysis of clinicopathologic features, treatment and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113:55, 1997.

Suster S, Rosai J: Thymic carcinoma: A clinicopathologic study of 60 cases. *Cancer* 67:1025, 1991.

Mediastinul: Tumori mezenchimale

St-Georges R, Deslauriers J, et al: Clinical spectrum of bronchogenic cysts of the mediastinum and lung in the adult. *Ann Thorac Surg* 52:6, 1991.

Mediastinul: Mediastinite

Urschel HC, Razzuk MA, et al: Sclerosing mediastinitis: Improved management with histoplasmosis titer and ketoconazole. *Ann Thorac Surg* 50:215, 1990.

Mediastinul: Sindromul de obstrucție a venei cave superioare

Doty DB, Doty JR, Jones KW: Bypass of superior vena cava. *J Thorac cardiovasc Surg* 99:889, 1990.

Dyet JF, Nicholson AA, Cook AM: The use of the Wallstent endovascular prosthesis in the treatment of malignant obstruction of the superior vena cava. *Clin Radiol* 48:318, 1993.

Moore WM Jr, Hollier LH, Pickett TK: Superior vena cava and central venous reconstruction. *Surgery* 110:35, 1991.

CAPITOLUL 17

Bolile cardiace congenitale

Aubrey C. Galloway, Mitchel Artman şi Stephen B. Colvin

Consideraţii generale
- Introducere
- Clasificare
- Fiziopatologie
- Examen clinic
- Examene paraclinice

Principiile terapiei preoperatorii, intraoperatorii şi postoperatorii

Leziuni obstructive ale cordului stâng
- Coarctaţia de aortă
- Arcul aortic întrerupt
- Stenoza aortică (valvulară/subvalvulară/ supravalvulară)
- Bolile congenitale ale valvei mitrale
- Cor triatriatum

Flux sangvin pulmonar crescut (şunturi stânga-dreapta)
- Persistenţa canalului arterial
- Fereastra aortopulmonară
- Defectele septale ventriculare
- Defectele septale atriale
- Defectele septale atrioventriculare incomplete
- Defectele septale atrioventriculare complete

Leziuni cianogene
- Şunturile paleative
- Tetralogia Fallot
- Stenoza pulmonarei/Atrezia pulmonară cu sept ventricular intact
- Atrezia de tricuspidă
- Complexul ventriculului unic
- Anomalia Ebstein
- Transpoziţia marilor vase
- Ventriculul drept cu dublă cale de ieşire
- Trunchiul arterial comun

Alte malformaţii complexe
- Sindromul cordului stâng hipoplazic
- Întoarcerea venoasă pulmonară total anormală
- Transpoziţia corectată

Alte anomalii
- Originea anormală a arterei coronare stângi
- Inelele vasculare
- Origine încrucişată a arterei pulmonare

CONSIDERAŢII GENERALE

Introducere

Malformaţiile structurale congenitale ale cordului şi ale marilor vase constituie cea mai comună formă de maladie cardiacă la copii. Incidenţa bolii cardiace congenitale este de aproape un procent din nou-născuţii vii (aproximativ 8/1000). În ciuda marilor progrese ale ultimei decade privind diagnosticul, tratamentul medicamentos şi cel chirurgical, maladia congenitală cardiacă reprezintă o cauză importantă de morbiditate şi mortalitate la nou-născuţi şi copii. Procentul cel mai important din decesele în primul an de viaţă prin defecte de la naştere este atribuit maladiilor cardiace congenitale. Deşi acest capitol se axează pe studierea malformaţiilor congenitale, la copii pot apărea şi maladii dobândite, incluzând reumatismul articular acut (regurgitarea mitrală şi aortică), boala Kawasaki (anevrisme ale arterelor coronare) şi altele care ar putea necesita intervenţie operatorie.

Dată fiind complexitatea dezvoltării embrionare a inimii şi a sistemului cardiovascular, nu este surprinzător faptul că malformaţiile structurale survin frecvent. Un sistem cardiovascular funcţional este indispensabil pentru supravieţuirea fătului, prin urmare inima şi vasele se dezvoltă de timpuriu în timpul gestaţiei. Majoritatea structurilor cardiace fetale se formează între a treia şi a opta săptămână de sarcină. Tubul cardiac primitiv scindat suferă pe parcursul acestei perioade de 4-5 săptămâni o curbare, aceasta fiind prima ruptură în simetria embrionului în formare, şi o septare de o manieră foarte ordonată şi strict controlată, pentru a forma un cord tetracameral funcţional. Determinismul celular, diferenţierea şi migrarea sunt procese controlate genetic, putând fi afectate de factori de mediu şi influenţe epigenetice. Pe parcursul dezvoltării sale, cordul primeşte contribuţii importante din partea derivatelor crestei neurale, iar semnale provenite din matricea extracelulară sunt probabil implicate în dirijarea migrării celulare. Sistemul arcurilor branhiale în formare contribuie la dezvoltarea aortei şi a canalului arterial. Tulburări ale oricăruia din aceste procese pot avea efecte profunde asupra structurii finale a inimii şi a marilor vase după încheierea organogenezei. Spectrul larg al defectelor cardiace congenitale scoate în evidenţă complexitatea acestor procese normale ale dezvoltării cardiovasculare.

Este din ce în ce mai evident că afectarea mecanismelor organogenezei este cel mai probabil responsabilă de majoritatea defectelor cardiace congenitale. Erori de dezvoltare

elementare, la nivelul genelor care controlează dezvoltarea cardiacă duc la malformații primare care pot fi letale pentru embrion. Defectele pot apărea prin influența factorilor de mediu în timpul dezvoltării intrauterine, ca teratogeni (de exempu acidul retinoic), agenți toxici, infecții și alterări ale fluxului sangvin. Embrionii cu malformații severe nu sunt viabili si numai o parte din embrionii cu malformații cardiovasculare supraviețuiesc la naștere. O mare parte a defectelor cardiace congenitale pot avea drept cauză mutații la nivelul unei singure gene. Rolul anomaliilor cromozomiale ca trisomia 21, sindromul Down, cu frecvente defecte septale atrioventriculare, este cunoscut de câtva timp, dar gena (genele) implicate trebuie încă să fie determinate. Exemple de maladii recunoscute ca fiind produse de alterări ale unei singure gene sunt sindromul Marfan, stenoza aortică supravalvulară, sindromul intervalului QT lung, cardiomiopatia hipertrofică familială, sindromul Williams, sindromul Holt-Oram și sindromul Noonan. Un interes considerabil a fost acordat găsirii unei relații strânse între monosomia unui locus de pe cromozomul 22 și malformațiile conotruncale. Deleții în regiunea 22q11 au fost asociate cu sindromul DiGeorge, sindromul velocardiofacial (sindromul Shprintzen) și sindromul anomaliei conotruncale a feței. Aceste sindroame prezintă caracteristici comune, iar anomaliile fenotipice constituie un spectru de maladii care se pot pune pe seama unui defect al unei anumite regiuni cromozomiale. Pacienții cu microdeleții ale cromozomului 22q11 prezintă o serie de anomalii conotruncale și ale arcului aortic precum trunchiul arterial, arcul aortic întrerupt și tetralogia Fallot. Deși genele specifice implicate urmează să fie identificate, studiile de genetică moleculară asupra bolilor congenitale de cord oferă mari perspective pentru ameliorarea înțelegerii, diagnosticului și tratamentului copiilor afectați.

Circulația fetală prezintă mai multe trăsături distincte, ce permit fătului o creștere și o dezvoltare normale pe parcursul vieții intrauterine, chiar dacă este purtător al unui defect cardiac congenital care, netratat, este letal după naștere. În timpul dezvoltării fetale, plămânii sunt colabați și au o rezistență vasculară crescută, iar fluxul sangvin pulmonar este scăzut. O mare parte din sângele oxigenat, care circulă dinspre placentă prin vena cavă inferioară în atriul drept, trece prin foramen ovale în atriul stâng și apoi în ventriculul stâng. Majoritatea sângelui expulzat de ventriculul drept în artera pulmonară este șuntat prin canalul arterial în aorta toracică descendentă. Fetușii cu obstrucție severă a tractului de expulzie al ventriculului drept sau stâng, cu defecte septale ventriculare sau anomalii ale arcului aortic au o evoluție normală in utero. Imediat după naștere, pattern-ul circulator se schimbă, ca o consecință a tranziției normale la viața extrauterină. În timpul acestei perioade de tranziție devin manifeste multe dintre anomaliile structurale congenitale. La naștere, plămânii se expansionează pentru a îndeplini funcția de oxigenare. Există în mod normal o scădere rapidă a rezistenței vasculare pulmonare și canalul arterial se închide în primele câteva zile după naștere. Canalul rămâne permeabil numai la un număr mic de indivizi, aceasta fiind una dintre cele mai obișnuite forme de boală congenitală cardiacă. Foramen ovale se închide din punct de vedere funcțional în primele zile sau săptămâni după naștere, putând rămâne deschisă anatomic câteva luni. Foramen ovale este o comunicare sub formă de despicătură, care se închide atunci când presiunea din atriul stâng o depășește pe cea din atriul drept. Persistența comunicării prin foramen ovale, un defect inofensiv de obicei, se întâlnește probabil la 10 până la 20 de procente din adulți și a fost implicată ocazional în etiologia unor accidente vasculare tromboembolice. La creșterea din orice cauză a presiunii atriale drepte peste valoarea celei din atriul stâng, foramen ovale poate fi forțat să se deschidă și se creează astfel un șunt dreapta-stânga din atriul drept în cel stâng. Șuntarea dreapta-stânga poate fi suficient de mare pentru a produce cianoză prin pătrunderea sângelui neoxigenat în circulația sistemică la sugarii cu stenoză critică a valvei pulmonare.

Deși s-au evidențiat și descris o gamă largă de defecte congenitale cardiace, în clinicile mari de cardiologie pediatrică se consideră că malformațiile cel mai frecvent întîlnite cuprind majoritatea anomaliilor existente. Defectul septal ventricular izolat este cea mai frecventă anomalie, survenind la 20 de procente sau mai mult dintre toți pacienții. Alte malformații relativ frecvente (fiecare apărând la 10 până la 15 procente din pacienți) sunt persistența canalului arterial, defectul septal atrial, stenoza pulmonară, stenoza aortică, coarctația de aortă, tetralogia Fallot și transpoziția marilor vase.

Clasificare

Bolile congenitale cardiace pot fi clasificate în funcție de tipul anomaliei anatomice prezente, care la rândul ei produce o tulburare distinctă a fiziologiei. Există cinci clase majore: (1) *leziuni obstructive ale cordului stâng,* care reduc debitul sangvin sistemic; (2) leziuni care produc *creșterea debitului sangvin pulmonar* prin șuntarea stânga-dreapta a sângelui printr-un defect cardiovascular; (3) leziuni care produc *cianoză* prin șuntarea dreapta-stânga din plămân în circulația sistemică; (4) *malformații complexe cu fiziologie mixtă;* și (5) *origine anormală a vaselor și inelele vasculare.*

Fiziopatologie

Consecințele fiziologice ale maladiei congenitale cardiace variază de la ușoare la severe, în funcție de anatomia acesteia. Cele mai ușoare forme constau în anormalități constatate la examenul fizic, cu afectare minimă a fiziologiei. În unele cazuri, cum ar fi stenoza ușoară a pulmonarei sau defectul septal ventricular mic, tratamentul poate să nu fie necesar sau poate fi amânat pentru mai târziu în timpul vieții. Defectele mai severe sunt însoțite de simptome mai importante. Alterările datelor fiziologice precum gradientele presionale transvalvulare în cazul valvelor stenozate, șunturile prin defectele septale și presiunea crescută în artera pulmonară pot fi decelate prin echocardiografie sau măsurate prin cateterism cardiac. Pacienții netratați pot dezvolta insuficiență cardiacă congestivă sau hipoxemie severă. Eventualele alterări ale datelor fiziologice se agravează, antrenând modificări anatomice corespunzătoare, ca hipertrofia cardiacă, disfuncția ventriculară ireversibilă sau boala vasculară pulmonară.

Leziunile obstructive ale cordului stâng. Cele mai frecvente afecțiuni sunt stenoza aortică valvulară și coarctația de aortă. Aceste leziuni împiedică golirea cavității ventriculului stâng, ducând la supraîncărcare presională sistolică și la hipertrofie ventriculară consecutivă. În cazul în care răspunsul ventricular constă predominant în hipertrofie concentrică, creșterea în dimensiuni a cordului poate fi dificil de decelat prin examinare clinică, iar radiografia toracică poate fi normală sau numai ușor alterată. Electrocardiograma (ECG) este utilă în identificarea prezenței hipertrofiei ventriculare. Echocardiografia poate atât să evalueze grosimea pereților și masa miocardică, cât și să furnizeze o estimare

noninvazivă a gradientului presional transvalvular al valvei aortice stenozate. Informații similare pot fi obținute cu ajutorul tehnicilor de rezonanță magnetică nucleară (RMN). RMN este utilă în precizarea anatomiei aortei în cazul coarctației de aortă. RMN furnizează adesea imagini ale aortei de calitate superioară, în special la copiii mai mari și la adolescenți, la care imaginile echocardiografice ale arcului aortic și aortei descendente sunt limitate în cazul abordărilor transtoracice convenționale.

O dată cu progresia hipertrofiei ventriculare stângi, crește și susceptibilitatea la aritmii ventriculare, iar moartea subită poate surveni la pacienții cu stenoză aortică, adesea în timpul efortului fizic, atunci când cererea miocardică de oxigen crește disproporționat față de ofertă. Nou-născuții cu stenoză aortică critică pot dezvolta insuficiență cardiacă severă, amenințătoare de viață. În aceste cazuri este indicată intervenția de urgență. În contrast, insuficiența cardiacă este rară la copiii mai mari, iar atunci când este prezentă constituie în mod obișnuit o manifestare tardivă și preterminală. Intervenția chirurgicală trebuie să fie programată la timp, pentru a se preveni dezvoltarea hipertrofiei severe și a disfuncției ventriculare. Leziunile obstructive ale cordului stâng sunt abordate în strânsă colaborare cu cardiologul intervenționist, cu scopul de a se asigura un tratament chirurgical optim, bazat pe date de cateterism.

Șunturile stânga-dreapta. Direcția și amplitudinea fluxului printr-un defect septal ventricular nerestrictiv sau prin canalul arterial permeabil depind de rezistențele vasculare relative în circulația sistemică și pulmonară. Deoarece rezistența vasculară sistemică este în mod normal mai mare decât rezistența vasculară pulmonară, un defect al septului interventricular sau o conexiune între aortă și artera pulmonară (de exemplu canalul arterial permeabil) duce la o șuntare a sângelui oxigenat din circulația de pe partea stângă în cea din dreapta (de aici termenul de șunt stânga-dreapta). Șuntarea printr-un defect septal atrial necomplicat este de asemenea stânga-dreapta din cauza diferențelor dintre complianțele ventriculare, care favorizează fluxul spre atriul drept și circulația pulmonară. Un șunt stânga-dreapta duce la o creștere a fluxului sangvin pulmonar. Debitul sangvin sistemic este adesea prezervat, în afara cazului în care există o marcată creștere a debitului sangvin pulmonar, cu simptome și semne caracteristice pentru insuficiența cardiacă congestivă. Cianoza nu este o trăsătură a șunturilor izolate stânga-dreapta. Cele mai comune defecte care produc șunturi stânga-dreapta sunt defectul septal ventricular, defectul septal atrial, persistența canalului arterial și defectele septale atrioventriculare.

Congestia pulmonară. Un șunt stânga-dreapta devine semnificativ din punct de vedere fiziopatologic atunci când debitul sangvin pulmonar este cu 50 de procente până la de două ori mai mare decât debitul sistemic (vezi și paragraful „Cateterismul cardiac", pentru calcularea raportului Qp/Qs). Șunturile mari pot produce un debit sangvin pulmonar de trei până la patru ori mai mare (sau mai mult) decât debitul sangvin sistemic, cu o valoare care poate depăși 10-15 L/min/m² de suprafață corporală. În timpul primului an de viață și al primei copilării, congestia pulmonară rezultată crește efortul de respirație și consumul bazal de energie. Sugarii cu șunturi mari stânga-dreapta pot obosi în timp ce sunt alimentați, devenind incapabili de a-și asigura un aport caloric suficient pentru o creștere normală. Motivul principal al consultării medicului în timpul primului an de viață este creșterea insuficientă, cu semne de efort respirator crescut. Congestia pulmonară este asociată cu creșterea susceptibilității la infecții a tractului respirator inferior, episoade recurente de pneumonie putând apărea în primii ani de viață. După prima copilărie, debitele sangvine pulmonare mari produc totuși adesea invalidări surprinzător de modeste, pentru o perioadă de timp. La chestionarea atentă a familiei, se precizează adesea scăderea toleranței la efort a copilului, cu ușoară fatigabilitate în comparație cu tovarășii lui de joacă. Uneori afectarea este subtilă și numai după corecția chirurgicală familia recunoaște retrospectiv modificarea capacității de exercițiu a copilului.

O dată cu creșterea debitului sangvin pulmonar, se produce o creștere de volum a ventriculului stâng, din cauza creșterii întoarcerii venoase în atriul stâng, iar ventriculul drept devine supraîncărcat de volum în prezența unui defect atrial mare. Supraîncărcarea de volum produce mai degrabă dilatarea cavității decât hipertrofia acesteia, care poate fi recunoscută prin examinare clinică sau pe radiografia toracică. Modificările electrocardiografice sunt adesea mai puțin evidente decât cele întâlnite la hipertrofia concentrică. Echocardiografia este utilă pentru evaluarea mai precisă a mărimii cavităților.

Abordarea medicală a șunturilor mari stânga-dreapta însoțite de congestie pulmonară include terapia diuretică și vasodilatatoare, adesea asociate cu digoxină, deși eficiența acesteia este incertă până la apariția insuficienței ventriculare stângi. Reducerea postsarcinii ventriculului stâng cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei duce la scăderea șuntării stânga-dreapta, în timp ce diureticele scad retenția hidrică și limitează congestia pulmonară prin reducerea supraîncărcării de *volum*. În multe cazuri, amploarea șuntării stânga-dreapta se diminuează pe măsură ce copilul crește și defectul devine mai mic. Nu toți copiii cu șunt stânga-dreapta necesită intervenție chirurgicală, terapia medicală putându-se folosi pentru temporizare. Totuși, dacă un copil prezintă deficit de creștere în ciuda terapiei medicale sau dacă apar complicații cauzate de un șunt mare stânga-dreapta, intervenția chirurgicală este indicată.

Rezistența vasculară pulmonară crescută. Este important să se facă diferența între hipertensiunea pulmonară și boala vasculară pulmonară. Sugarii și copiii cu defecte septale nerestrictive ventriculare mari au în esență presiuni egale în cei doi ventriculi, deoarece aceștia sunt conectați funcțional prin defectul septal. În consecință, presiunile în ventriculul drept și arterele pulmonare sunt crescute la nivelul celor sistemice, situație definită în sens strict ca hipertensiune pulmonară. Rezistența vasculară pulmonară este în mod normal scăzută și există un debit sangvin pulmonar marcat crescut, cu toate că pacientul are hipertensiune pulmonară. Din punct de vedere fiziopatologic și prognostic, este mult mai semnificativă caracterizarea unui pacient în funcție de rezistența vasculară pulmonară a acestuia decât de presiunea în artera pulmonară.

Creșterea fluxului sangvin și a presiunii în artera pulmonară duce în cele din urmă la modificări ale vascularizației pulmonare, rezultând o creștere progresivă a rezistenței vasculare pulmonare. Rezistența vasculară pulmonară se calculează cu următoarea formulă (în care Qp este măsurat în L/min/m² suprafață corporală):

$$\text{PVR} = \frac{\text{presiunea arterială pulmonară medie}}{\text{Qp (debitul sangvin pulmonar)}} - \frac{\text{presiunea în atriul stâng}}{\text{Qp (debitul sangvin pulmonar)}}$$

Rezistența vasculară pulmonară normală este mai mică de 2,5 unități Wood cu această formulă. Hipertensiunea pulmonară dată de o creștere a debitului sangvin pulmonar revine la normal imediat ce defectul cauzator al creșterii de debit este corectat. Rezistența vasculară pulmonară crescută revine la normal în timp, întrucât este dată de o reactivitate anormală a patului vascular pulmonar, cu îngroșarea intimei și a mediei. Corectată la timp, progresia bolii vasculare pulmonare este stopată și modificările vasculare pulmonare pot regresa. În cazul neaplicării tratamentului, copiii și adolescenții cu șunturi mari stânga-dreapta pot dezvolta boală vasculară pulmonară ireversibilă. Atunci când rezistența vasculară pulmonară depășește 10 unități Wood, iar șuntul este bidirecțional sau devine predominant dreapta-stânga, condiție cunoscută sub numele de sindrom Eisenmenger, riscul operator devine extrem de ridicat. În evaluarea hipertensiunii pulmonare este semnificativă din punct de vedere fiziopatologic determinarea gradului de afectare a rezistenței vasculare pulmonare, calculată prin relația dintre debit și presiune, și nu nivelul absolut al presiunii din artera pulmonară. În cazul în care rezistența pulmonară este crescută, este util să se determine dacă vasele sunt reactive sau nu la oxigen, oxid nitric sau alți vasodilatatori pulmonari. Chiar dacă rezistența de bază este crescută, un copil poate fi considerat un bun candidat pentru chirurgie în cazul în care patul vascular pulmonar a rămas reactiv și este capabil să se dilate ca răspuns la stimuli adecvați.

Se întâmplă rar ca modificările vasculare pulmonare permanente să survină înaintea vârstei de 2 ani în cazul defectelor septale ventriculare necomplicate și persistenței canalului arterial, însă există variații genetice individuale semnificative în ceea ce privește susceptibilitatea de a dezvolta aceste modificări. Unii copii cu defecte ventriculare mari și creștere importantă a debitului sangvin pulmonar nu dezvoltă deloc creșteri ale rezistenței vasculare pulmonare, în timp ce alții, cu defecte mai mici, manifestă precoce alterări vasculare pulmonare semnificative. Sugarii cu trisomie 21 și defect septal ventricular sau defect septal atrioventricular au risc crescut de a dezvolta precoce boală vasculară pulmonară stabilă, de aceea se recomandă repararea defectului la vârsta de aproximativ 2-3 luni. În mod similar, defecte ca trunchiul arterial comun și transpoziția marilor vase cu defect septal ventricular pot produce boală vasculară pulmonară permanentă la unii sugari înaintea vârstei de 6 luni. Majoritatea leziunilor asociate cu o creștere a rezistenței vasculare pulmonare trebuie să fie corectate în primele 3 până la 12 luni de viață. Defecte mai complexe, ca transpoziția sau trunchiul arterial necesită în general intervenție în primele câteva luni de viață. În cazul unui defect septal atrial simplu, nu apare aproape niciodată boală vasculară pulmonară de timpuriu, iar intervenția în primul an de viață nu este în general necesară.

Leziuni cianogene. Șuntarea dreapta-stânga a sângelui venos sistemic înapoi în circulația sistemică duce la hipoxemie arterială și cianoză. Cianoza apare de obicei ca o consecință a combinației dintre o obstrucție anatomică, având ca rezultat *scăderea debitului sangvin pulmonar*, și un defect intracardiac ce permite șuntarea dreapta-stânga a sângelui neoxigenat. Exemplul clasic este al tetralogiei Fallot, o combinație între un defect septal ventricular și obstrucție a tractului de ejecție a ventriculului drept. Alte leziuni cianogene cu debit cardiac pulmonar scăzut sunt atrezia pulmonarei cu sept interventricular intact, atrezia de tricuspidă și, în multe cazuri, anomalia Ebstein. Multe alte malformații complexe ca transpoziția marilor vase, ventriculul drept cu dublă cale de ieșire, trunchiul arterial și ventriculul unic produc „amestecarea" sângelui oxigenat cu cel neoxigenat, cu șuntare bidirecțională și cianoză, în ciuda debitului sangvin pulmonar crescut.

Cianoza rezultată din șuntarea semnificativă dreapta-stânga produce un număr mare de alterări ale fiziologiei, din cauza anoxiei tisulare date de hipoxemia cronică. Majoritatea tulburărilor survin din cauza aportului deficitar de oxigen la țesuturile organismului. Insuficiența cardiacă este rară la un pacient cianotic fără complicații, în contrast cu apariția ei mai frecventă la pacienții cu șunturi mari stânga-dreapta. Asocierea insuficienței cardiace și a cianozei poate apărea în cazul leziunilor complexe care produc amestecarea sângelui și care nu prezintă restricție a debitului sangvin pulmonar. Aceste leziuni includ transpoziția marilor vase, ventriculul drept cu dublă cale de ieșire, trunchiul arterial și ventriculul unic.

Gradul cianozei depinde de gradul anoxiei și de concentrația hemoglobinei în sânge, întrucât intensitatea observabilă a cianozei este determinată de valoarea hemoglobinei reduse în circulație. S-a estimat că este nevoie de aproximativ 5 g de hemoglobină redusă pentru a se produce cianoză vizibilă. În mod normal, în capilare există în jur de 2,25 g de hemoglobină redusă. La o concentrație medie de hemoglobină de 15 g/dl este necesară o scădere a saturației arteriale a oxigenului de la valoarea normală situată în jur de 95% la o valoare de 75 de procente pentru a se evidenția cianoza. În prezența anemiei este nevoie de anoxie mai severă pentru a apărea cianoza, în timp ce în cazul policitemiei și al unei concentrații de hemoglobină de 20g/dl sau mai mult, cianoza severă apare la valori mai reduse ale anoxiei. Cianoza este dificil de decelat la nou-născuți din cauza nivelurilor fiziologice crescute ale hemoglobinei fetale.

Cianoza centrală este produsă de un defect de oxigenare a sângelui în plămân sau printr-un șunt dreapta-stânga intracardiac. Cianoza produsă de o afectare pulmonară poate fi suspectată în general în prezența semnelor și simptomelor de boală respiratorie. Cianoza cauzată de o maladie pulmonară se atenuează în general dacă pacientul respiră oxigen 100%. Acesta este un test rapid și util de efectuat în cazul unui nou-născut cu cianoză. O creștere a presiunii parțiale arteriale a oxigenului peste 150 mmHg face improbabil diagnosticul de boală congenitală cardiacă cianogenă, neexcluzându-l însă. În laboratorul de cateterism, boala pulmonară poate fi suspectată dacă saturația în oxigen a sângelui din venele pulmonare este sub 95 de procente. Insuficiența pulmonară de cauză cardiacă apare numai în cazul congestiei pulmonare severe din insuficiența cardiacă sau din boala vasculară pulmonară avansată.

Spre deosebire de cianoza de cauză pulmonară, cianoza prin șunt intracardiac, rezultată prin trecerea directă a sângelui venos în circulația sistemică, este neresponsivă (sau minim responsivă) la creșterea fracției oxigenului în aerul inspirat. Intensitatea cianozei este dependentă de volumul debitului sangvin pulmonar și, în cele din urmă, de proporțiile relative ale sângelui neoxigenat și oxigenat în circulația arterială. Chiar dacă este prezent un șunt intracardiac mare, o creștere a debitului sangvin pulmonar, care duce la creșterea aportului de sânge oxigenat, poate reduce în mod substanțial cianoza și poate ameliora aportul de oxigen. Aceasta este rațiunea șunturilor arteriale paleative sistemico-pulmonare realizate pentru creșterea debitului sangvin pulmonar.

Aspectele clinice ale cianozei cronice sunt mult mai rar întâlnite acum, de când diagnosticul precoce și tratamentul chirurgical eficient sunt disponibile pentru majoritatea formelor de boală congenitală cardiacă cianogenă. Încă există copii care scapă diagnosticării precoce, prezentând multe dintre semnele clasice ale cianozei cronice. Cele două modificări distinctive care apar în cazul cianozei cronice sunt hipocratismul digital și policitemia, iar triada cianoză, hipocratism, policitemie este obișnuită la copiii cu maladie congenitală cardiacă. Hipocratismul digital sau osteoartropatia hipertrofică reprezintă o modificare a aspectului și a structurii digitale, constând în rotunjirea vârfului degetelor membrelor superioare și inferioare, asociată cu depunerea de țesut fibros. În plus, poate apărea o accentuare a convexității unghiilor. Din punct de vedere histologic, degetele au un număr crescut de capilare, cu un număr mare de microanevrisme arteriovenoase. Hipocratismul copilului cianotic nu este de obicei pronunțat până la vârsta de 1-2 ani, dar în unele cazuri de hipoxemie severă poate să se dezvolte în câteva săptămâni. Hipocratismul retrocedează treptat după corectarea defectului intracardiac.

Policitemia constituie un răspuns fiziologic normal al măduvei osoase la anoxie. Acest răspuns este benefic până la un punct, creșterea numărului de hematii și a concentrației de hemoglobină ducând la creșterea capacității sângelui de a livra oxigen. Valori ale hematocritului de 60-70 de procente nu sunt neobișnuite în cianoza cronică; valori peste 80% au fost menționate în cazuri extreme. Se înregistrează o creștere a vâscozității sangvine, cu reducere consecutivă a debitului sangvin pe măsură ce hematocritul crește. La un nivel al hematocritului ce depășește 75-80 de procente, vâscozitatea crescută a sângelui poate constitui un risc semnificativ pentru dezvoltarea trombozei venoase cerebrale și a injuriei neurologice. În policitemia cronică pot apărea alterări ale coagulării, cu afectarea mai multor componente ale mecanismului coagulării. Acești pacienți au susceptibilitate crescută de a sângera după proceduri chirurgicale.

Scăderea toleranței la efort, cu dispnee de efort, reprezintă o trăsătură caracteristică a bolii cardiace cianogene, deoarece sistemul circulator este incapabil să crească aportul de oxigen în timpul efortului. Severitatea invalidării și progresia acesteia pot fi măsurate prin teste de efort formale. Copiii cianotici învață repede că dispneea la mers poate fi ușurată prin adopterea unei poziții ghemuite (squatting). Studiile fiziologice indică faptul că squatting-ul produce o creștere a rezistenței vasculare periferice, cu creștere corespunzătoare a debitului sangvin pulmonar prin diminuarea gradului de șunt dreapta-stânga. Squatting-ul este observat mai ales la copiii mai mari cu tetralogie Fallot necorectată, dar poate apărea și în alte afecțiuni cianogene.

Episoadele periodice de pierdere a stării de conștiență, denumite *crize hipercianotice*, sunt un semn de anoxie cerebrală. Acestea apar adesea în lunile a III-a, a IV-a de viață, la sugarii cu cianoză severă. Aceste episoade survin în mod caracteristic aleator în timp, nefiind asociate întotdeauna cu efortul și evoluând ca atacuri de plâns, cianoză profundă și pierdere a conștienței ce durează de la câteva minute la câteva ore. Tratamentul de urgență pentru îmbunătățirea conținutului de oxigen al sângelui arterial este indicat la apariția crizelor hipercianotice. Tratamentul medical constă în plasarea copilului în poziția cu genunchii la piept, administrarea de oxigen, morfină ca sedativ și fenilefrină pentru creșterea rezistenței sistemice și reducerea magnitudinii șuntului dreapta-stânga. Plasarea pe cale chirurgicală a unui șunt sistemico-pulmonar sau corectarea precoce și totală a defectului sunt indicate de urgență în cazul apariției crizelor hipercianotice. În cazuri selecționate, debitul sangvin pulmonar poate fi crescut prin dilatarea valvei pulmonare stenozate, în laboratorul de cateterism cardiac.

O altă cauză de afectare neurologică la copiii cianotici o reprezintă abcesul cerebral. Susceptibilitatea crescută poate fi parțial pusă pe seama accesului direct al bacteriilor în circulația arterială din cea venoasă prin șuntul dreapta-stânga, în contextul policitemiei și îngreunării fluxului capilar. Un infarct localizat, cu infectare bacteriană consecutivă, poate explica apariția abcesului la unii pacienți. Injuria cerebrală poate fi cauzată și de trombembolismul paradoxal printr-un defect intracardiac. În această situație, un trombus care migrează din circulația venoasă și care în mod normal ar ajunge în vasele pulmonare, trece prin defectul intracardiac și ajunge în circulația cerebrală.

La copiii mai mari cu cianoză severă există o creștere frapantă la nivelul circulației bronșice prin dezvoltarea vaselor colaterale aortopulmonare, ca un răspuns compensator la scăderea cronică a debitului sangvin pulmonar. Multitudinea vaselor colaterale, constituind adesea o masă de varicozități în mediastin, au semnificație din punct de vedere chirurgical din cauza riscului de sângerare intraoperatorie și pentru că pot produce hiperperfuzarea plămânului dacă sunt lăsate pe loc după crearea unui șunt chirurgical. În acest context devine utilă corelarea intervenției chirurgicale cu ocluzia vaselor colaterale aortopulmonare în laboratorul de cateterism. Utilizarea unor dispozitive în spirală (*coils*), plasate prin intermediul unui cateter, concepute special pentru a obstrua vasele colaterale importante, poate reduce durata intervenției chirurgicale și poate minimaliza inundarea pulmonară care ar apărea după crearea șuntului chirurgical. La pacienții supuși intervenției de reparare chirurgicală totală definitivă, ocluzia preoperatorie a vaselor colaterale aortopulmonare importante simplifică procedura operatorie și reduce inundarea zonei în timpul bypass-ului cardiopulmonar.

Examen clinic

Anamneza. O anamneză minuțioasă și un examen fizic meticulos sunt componente importante ale evaluării unui sugar, copil sau adolescent cu maladie cardiacă suspectată sau cunoscută. Părinții sau cei care îngrijesc copilul sunt sursele celor mai multe informații esențiale legate de sănătatea copilului. Familia este adesea foarte îngrijorată, din cauza lipsei de informații sau a deținerii unei percepții inexacte privind prognosticul bolii cardiace la copil. Ideea supunerii copilului la o intervenție chirurgicală cardiacă provoacă familiei o anxietate extremă. Este esențial să se stabilească un raport bun și o comunicare strânsă cu pacientul și cu părinții, pentru a reduce această anxietate și pentru a se asigura un tratament și o complianță adecvate. Majoritatea părinților doresc să fie bine informați, pentru a participa la luarea deciziilor ce le-ar putea afecta decisiv copilul.

Informațiile anamnestice inițiale trebuie să se refere la date materne sau familiale utile. Starea generală a sănătății mamei în timpul sarcinii trebuie evaluată prin întrebări privind consumul de medicamente, infecțiile și stilul de viață. O anamneză familială atentă poate oferi indicii esențiale pentru o posibilă maladie ereditară. Istoricul perinatal trebuie să includă date despre greutatea la naștere, probleme la naștere, durata ședерii în spital după naștere și dacă s-au decelat sufluri sau cianoză în maternitate.

Bolile cardiace congenitale semnificative se manifestă adesea încă din perioada de sugar, o analiză atentă a primelor săptămâni sau luni de viață fiind esențială. De multe ori, prezența bolii cardiace la sugar poate trece neobservată, din cauza lipsei de specificitate a semnelor acesteia. De exemplu, dificultatea la alimentare poate fi cauzată de numeroase condiții, altele decât insuficiența cardiacă congestivă. Desaturarea arterială semnificativă poate fi prezentă fără a exista cianoză evidentă. Dacă sugarul este primul copil al familiei, proaspeții părinți pot să nu sesizeze comportamentul anormal al copilului, întrucât nu au o experiență prealabilă cu un copil normal. Este important să se obțină date specifice despre alimentație, incluzând tipul acesteia (formulă sau lapte matern), frecvența meselor, cantitatea consumată la fiecare masă (sau timpul petrecut la fiecare sân) și durata fiecărei mese. Trebuie stabilită evoluția creșterii copilului (înălțime, greutate și circumferința craniană). Este utilă raportarea parametrilor de creștere ai copilului la o curbă de creștere adecvată, pentru a se determina pattern-ul creșterii. Se va nota vârsta la care a fost decelat pentru prima dată un suflu cardiac. Momentul apariției cianozei este semnificativ, ca și aprecierea evoluției în timp a gradului cianozei.

Scăderea toleranței la efort, manifestată prin dispnee de efort, este un simptom obișnuit și un indice de severitate a bolii. Această reducere poate fi discretă, de aceea este important să se ceară părinților să compare nivelul de activitate a copilului cu acela al tovarășilor lui de joacă. Uneori școala poate oferi informații utile. Adesea părinții afirmă că pacientul nu manifestă intoleranță la efort, dar la o chestionare mai amănunțită devine evident faptul că activitatea copilului este autolimitată și că acesta evită să se angajeze în modalități de joacă mai solicitante. Așezarea frecventă a copilului în poziția ghemuită în timpul jocului poate fi ușor identificată de către părinți, aceștia putând-o considera chiar un lucru normal la copilul lor și de obicei nu oferă această informație. Copiilor mai mari și adolescenților trebuie să li se permită participarea la întrevederea pentru luarea anamnezei și să li se adreseze întrebări referitoare la toleranța la efort. Copiii mai mari pot fi întrebați despre prezența unor semne precum dificultatea la respirație, durerea în piept, palpitații, presincopă și sincopă. Semnele și simptomele anterioare de afectare neurologică, precum crizele hipercianotice, embolismul cerebral, abcesul cerebral sau alte semne de injurie neurologică trebuie menționate. Se va investiga prezența infecțiilor precum pneumonia, endocardita bacteriană sau reumatismul articular acut.

Examenul clinic. Inspecția generală se va realiza cu scopul de a aprecia aspectul global al copilului, căutându-se trăsături fenotipice caracteristice unor sindroame asociate cu maladii cardiace congenitale (de exemplu trisomia 21, sindroamele Turner, Noonan, velocardiofacial sau Williams). Examinatorul trebuie să urmărească dacă sunt prezente cianoza, dificultatea la respirație (frecvența respiratorie, efortul și folosirea mușchilor accesori), diaforeza și dacă pacientul se odihnește confortabil. Abordarea examenului fizic depinde de vârsta pacientului. Adesea este de mare ajutor examinarea bebelușului în timp ce acesta este ținut de mama sau de tatăl său, pentru a i se oferi o atmosferă familiară, caldă și confortabilă. Se va face totul pentru a nu deranja copilul, deoarece plânsul îngreunează auscultația cardiacă.

Semnele vitale, incluzând presiunea arterială, vor fi înregistrate. Înălțimea, greutatea și circumferința craniană vor fi măsurate cu atenție. La examinarea ariei precordiale se va urmări orice deformare a hemitoracelui stâng, indicând o mărire a cordului de lungă durată. Palparea se va efectua pentru decelarea activității precordiale și a prezenței unui freamăt. Un freamăt palpabil este deosebit de important, indicând o patologie cardiacă subiacentă semnificativă. Prin plasarea unui deget în fosa suprasternală se poate decela freamătul asociat obstrucției tractului de ejecție al ventriculului stâng. Este obligatorie palparea atentă a pulsului la cele patru extremități, ca și palparea simultană a pulsului extremităților superioare și inferioare. Uneori este mai ușor de apreciat la sugar pulsul pedioasei decât cel al femuralei. Diminuarea intensității pulsului la extremitățile inferioare constituie un argument pentru coarctația de aortă. Pulsul amplu, săltăreț sugerează persistența canalului arterial sau insuficiența aortică. Cianoza poate fi evidentă sau poate necesita o observare atentă pentru a fi decelată. Inspecția patului unghial este mai demnă de încredere atunci când este făcută în lumină naturală. Degetele vor fi inspectate cu atenție, de deasupra și dinspre lateral pentru evidențierea hipocratismului.

Auscultația trebuie efectuată într-o manieră consistentă și sistematică. Este necesară răbdare la sugari și la copiii mici. Trebuie auscultată întreaga arie precordială, ca și ambele arii ale toracelui posterior și ariile axilare medii bilateral. Primul și al doilea zgomot cardiac trebuie caracterizate, menționându-se prezența sau absența zgomotelor supraadăugate. Adesea, un zgomot II unic este depistat în atrezia valvei pulmonare și în tetralogia Fallot. Accentuarea marcată a zgomotului II semnifică hipertensiune pulmonară sau transpoziție a marilor vase. În prezența unui suflu audibil, se vor descrie tipul, intensitatea, localizarea și iradierea acestuia. Multe defecte cardiace sunt însoțite de sufluri caracteristice. De exemplu, un suflu holosistolic rugos, audibil maxim parasternal stâng inferior este tipic pentru defectul septal ventricular. Un suflu sistolic ejecțional parasternal stâng superior cu iradiere spre plămâni și precedat de clic de ejecție este diagnostic pentru stenoza valvei pulmonare. Suflul ejecțional în focarul pulmonar, cu dedublare largă și fixă a zgomotului II este caracteristic pentru defectul septal atrial. Suflurile diastolice sunt mult mai rare la copii, dar atunci când sunt prezente sunt foarte sugestive. O uruitură diastolică de debit poate fi cauzată de creșterea debitului sangvin pulmonar printr-un defect septal ventricular mare. Suflul ce însoțește canalul arterial permeabil prezintă în mod tipic o componentă diastolică. Mai rar, un suflu diastolic poate fi cauzat de o regurgitare aortică sau pulmonară.

Auscultația plămânilor este de obicei normală la sugari și copii în absența infecției pulmonare, chiar și în cazul insuficienței cardiace congestive cauzate de șunturi mari stânga-dreapta. Prezența ralurilor de stază la copii sugerează afectarea funcției ventriculului stâng, cu presiuni pulmonare venoase și capilare crescute. În mod caracteristic, nu se decelează anomalii pulmonare în cazul șunturilor dreapta-stânga cianogene. Semnul clinic cheie al insuficienței cardiace congestive la copil este hepatomegalia, care se dezvoltă sau regresează rapid, dependent de gradul modificărilor de insuficiență circulatorie produse de tratament. Aprecierea prezenței și a gradului hepatomegaliei este de o deosebită importanță. Spre deosebire de formele de boală cardiacă ale adultului, la care se evidențiază cu precădere ralurile sau edemele periferice, la copil apare mai frecvent hepatomegalia. Dacă un sugar sau copil prezintă edeme periferice, acestea sunt mai probabil cauzate de o maladie renală (sindrom nefrotic de exemplu) decât de un defect structural cardiac.

Examene paraclinice

Utilizarea examenelor paraclinice trebuie să fie țintită, bazată pe anamneză și pe examenul clinic. Radiografia toracică, electrocardiograma și echocardiografia nu se folosesc ca teste de screening din cauza lipsei de sensibilitate și specificitate (radiografia toracică și electrocardiograma) și a costului ridicat (echocardiografia). Echocardiografia și-a dobândit un rol esențial în diagnosticul și managementul bolii cardiace la copil, dar și radiografia toracică și electrocardiograma continuă să rămână utile.

Radiografia toracică. Pe radiografia toracică se urmăresc poziția cordului, mărimea, contururile, poziția arcului aortic și vascularizația câmpurilor pulmonare. Se vor examina plămânii și spațiile pleurale. În unele sindroame pot apărea anomalii osoase sau acestea pot fi secundare unor proceduri operatorii toracice anterioare. La copiii mai mari purtători de coarctație de aortă se pot evidenția eroziuni costale produse de circulația colaterală. Mărimea cordului este caracterizată cel mai bine prin indicele cardio-toracic, valoarea acestuia peste 0,5 (0,6 la sugari) sugerând cardiomegalia. Poate fi estimată și mărirea de volum a fiecărei cavități cardiace, dar acest lucru se face mai precis cu ajutorul echocardiografiei. Mărirea de volum a atriului stâng apare în insuficiența mitrală, defectul septal ventricular, persistența canalului arterial sau în orice altă formă de insuficiență ventriculară stângă. Mărirea ventriculului stâng este caracteristică bolii aortice, insuficienței mitrale, coarctației de aortă, canalului arterial permeabil și defectului septal ventricular. Mărirea atriului drept este evidențiată în mod special în anomalia Ebstein, dar apare și în atrezia de tricuspidă. Mărirea selectivă a ventriculului drept este observată frecvent în defectul septal atrial.

În unele malformații pot apărea modificări caracteristice ale conturului cardiac. Inima în formă de „galoș" din tetralogia Fallot rezultă din hipertrofia ventriculului drept, asociată cu stenoza tractului de ejecție al ventriculului drept. Inima în formă de „ou" din transpoziția marilor vase este cauzată de mărirea de volum a atriului și ventriculului drept, asociată cu umbră mediastinală îngustă dată de orientarea antero-posterioară a aortei și a arterei pulmonare. În cazul conexiunii anormale a venelor pulmonare în vena cavă superioară a fost descris un aspect caracteristic de „cifră 8" sau „om de zăpadă". Mărimea vaselor pulmonare și gradul vascularizației pulmonare sunt de asemenea importante. În cazul șunturilor stânga-dreapta care produc o creștere semnificativă a debitului pulmonar, vasele pulmonare sunt proeminente, cu încărcarea câmpurilor pulmonare. Aspectul diferă net de cel întâlnit în cazurile cu debit pulmonar normal sau scăzut, ca în tetralogia Fallot.

Electrocardiograma. Electrocardiograma este cel mai bun mijloc pentru determinarea ritmului cardiac. ECG normală se modifică semnificativ în timpul primelor zile și săptămâni după naștere, modificare ce continuă până în adolescență. Este important să se interpreteze ECG într-o manieră adaptată vârstei, întrucât ceea ce ar putea părea total anormal pentru un adult poate fi complet normal pentru un copil. Un aport considerabil de informație poate fi obținut prin evidențierea prezenței și a gradului hipertrofiei, deși ECG la sugari și copii nu este de mare sensibilitate. Hipertrofia selectivă a ventriculului stâng din stenoza aortică valvulară sau hipertrofia selectivă a ventriculului drept din stenoza valvulară pulmonară pot fi identificate și corelate grosier cu gradul stenozei. Un defect septal ventricular larg produce în general un aspect electrocardiografic de hipertrofie biventriculară. Un defect septal atrial produce de obicei semne de mărire a ventriculului drept. Aspecte de modificări ischemice sau infarct pot fi evidențiate pe ECG, în special atunci când sunt disponibile trasee seriate pentru comparare în dinamică.

Echocardiografia. Echocardiografia reprezintă piatra de rezistență a evaluării noninvazive a sugarilor și copiilor cu maladie congenitală cardiacă. Echocardiograma bidimensională și evaluarea Doppler completă oferă date despre structura și activitatea cordului. Spre deosebire de adulți, sugarii și copiii prezintă ferestre acustice excelente, astfel încât abordarea convențională transtoracică oferă informații diagnostice de bună calitate. Adesea imaginile obținute prin abord subcostal sunt extrem de folositoare, fapt care nu este valabil în cazul adultului. Pacientul trebuie să fie calm în timpul examinării, la sugar și la copilul mic fiind necesară uneori sedarea pentru a se putea obține imagini diagnostice. Datorită faptului că abordul subcostal și cel transtoracic aduc în general toate informațiile necesare, echocardiografia transesofagiană nu este atât de necesară la copil ca în cazul adultului.

În sala de operații, în timpul chirurgiei cardiace pediatrice, echografia transtoracică a devenit un mijloc important de confirmare a diagnosticului preoperator, de monitorizare a funcției ventriculare și de evaluare a acurateței rezolvării chirurgicale a defectului. Cu ajutorul sondelor mai noi, mai mici, echocardiografia transesofagiană poate fi aplicată cu ușurință la sugarii cântărind cel puțin 3 kg. Echocardiografia transesofagiană intraoperatorie a devenit o practică acceptată în majoritatea centrelor mari unde se efectuează chirurgie cardiacă la sugari și copii. Echocardiografia fetală este utilă pentru detectarea înainte de naștere a defectelor structurale cardiace congenitale. Aceasta s-a dovedit a fi utilă în pregătirea abordării imediate a nou-născutului cu boală congenitală cardiacă. Tehnicile mai noi de echocardiografie tri- sau tetradimensională sunt folosite în cazuri selectate, urmând să-și câștige o aplicabilitate mai largă.

Echocardiografia și studiul Doppler pot da în general informații privitoare la anatomia cordului și a vaselor mari, incluzând poziția inimii, concordanța atrioventriculară, concordanța ventriculoarterială, grosimea pereților ventriculari și septali, mărimea și configurația cavităților, mărimea arterelor aortică și pulmonară. Evaluarea Doppler este utilă pentru decelarea și cuantificarea șunturilor intracardiace sau ale vaselor mari și a prezenței și severității regurgitărilor și stenozelor valvelor semilunare sau atrioventriculare. Gradientul presional printr-o valvă stenozată sau prin coarctație se corelează bine cu valorile presionale obținute prin cateterism. Mărimea unui șunt stânga-dreapta poate fi estimată prin mai multe mijloace. În prezența unui defect septal ventricular sau a persistenței canalului arterial, estimarea presiunii sistolice din ventriculul drept și a presiunii arteriale pulmonare este relativ fidelă. Mulți copii prezintă un mic grad de regurgitare tricuspidiană, adesea inaudibilă, dar detectabilă prin Doppler și care permite estimarea convenabilă a presiunii din ventriculul drept.

Datorită faptului că echocardiografia este o metodă diagnostică demnă de încredere, precisă și comod de aplicat, mulți sugari și copii pot fi tratați, chirurgical sau medical, fără să fie nevoie de studii invazive (exemplu: cateterism cardiac). Se înscriu adesea în această categorie pacienții cu leziuni obstructive clare, defect septal atrial, defect ventricular sau persistență a canalului arterial. Chiar și sugarii cu malformații

complexe, precum transpoziția marilor vase, defectul septal atrioventricular, sindromul cordului stâng hipoplazic, trunchiul arterial comun sau arcul aortic întrerupt sunt aduși de obicei în sala de operație fără să fie supuși cateterismului cardiac. RMN poate fi utilă pentru precizarea anatomiei, în special a structurilor extracardiace (arc aortic, coarctație, artere pulmonare, conexiunea venelor sistemice și pulmonare).

Cateterismul cardiac. Cateterismul cardiac pediatric a devenit mai mult o procedură intervențională decât una diagnostică tradițională. În majoritatea centrelor, proporția cateterismelor diagnostice se reduce în favoarea celor intervenționale. Cateterismul cardiac este utilizat din ce în ce mai frecvent la copii pentru diagnosticul și tratamentul aritmiilor simple sau complexe (ablația prin cateter cu radiofrecvență). Multe malformații obișnuite pot fi tratate eficient și în siguranță în laboratorul de cateterism. Dilatația cu balon este în general tratamentul preferat pentru stenoza valvulară pulmonară izolată și necomplicată. Persistența canalului arterial este în general tratată prin obturarea cu un dispozitiv în spirală (*coil*) a ductului în laboratorul de cateterism. Deși nu sunt încă aprobate pentru utilizare generală, tehnicile de cateterism vor fi probabil folosite în viitorul apropiat pentru repararea majorității defectelor septale atriale de tip ostium secundum. Dilatația cu balon a arterelor pulmonare stenozate (inclusiv plasarea de stent-uri în arterele pulmonare) joacă un rol important în abordarea cuprinzătoare a pacienților cu leziuni complexe. Rolul procedurilor intervenționale continuă să fie precizat pentru cazuri mai complicate precum stenoza aortică, stenoza mitrală și coarctația de aortă. Pentru asigurarea unei îngrijiri optime a sugarilor și copiilor cu maladie cardiacă sunt necesare coordonarea și planificarea demersurilor complementare, bazate pe cateterism, și a celor chirurgicale.

Cateterismul cardiac cu viză diagnostică poate fi util atunci când, de exemplu, este necesară determinarea exactă a rezistenței vasculare pulmonare. Prin cateterism pot fi determinate presiunile intracardiace și gradientele presionale prin leziunile obstructive, pot fi calculate amplitudinile șunturilor, pot fi vizualizate morfologiile ventriculare și vasculare și pot fi calculate rezistențele vasculare. Cateterismul diagnostic trebuie luat în considerare în cazuri postoperatorii dificile, precum sugarii pregătiți pentru stadiile 2 și 3 de reconstrucție în sindromul de cord stâng hipoplazic, pacienți la care există incertitudini privitoare la statusul cardiac.

În cordul normal, în funcție de vârsta copilului, presiunea sistolică în atriul drept este sub 5 mmHg, presiunea sistolică în ventriculul drept se situează între 15 și 30 mmHg, presiunea atrială stângă și diastolică a ventriculului stâng au fiecare valoarea cuprinsă între 5 și 10 mmHg, iar presiunea sistolică a ventriculului stâng se situează între 80 și 120 mmHg. Cuantificarea precisă a șunturilor intracardiace se bazează pe principiul lui Fick. Debitul sangvin pulmonar (Qp) este în mod normal egal cu cel sistemic (Qs), raportul Qp:Qs fiind 1. La pacienții cu șunturi stânga-dreapta, raportul Qp:Qs este crescut.

$$Qp/Qs = \frac{\text{Saturația în oxigen a sângelui aortic – saturația în oxigen a sângelui venos amestecat}}{\text{Saturația în oxigen a sângelui venos pulmonar – saturația în oxigen a sângelui arterial pulmonar}}$$

Un raport Qp:Qs de 1,5 sau mai mic este asociat cu tulburări ușoare ale fiziologiei și poate să nu necesite intervenție chirurgicală. Un raport Qp:Qs cuprins între 1,5 și 1,8 este la limită, iar o valoare mai mare de 1,8-2 constituie indicație de intervenție chirurgicală. În momentul evaluării unui pacient în vederea stabilirii indicației chirurgicale, este important să se țină cont de toate datele, în special de rezistența vasculară pulmonară, și nu numai de presiunea în artera pulmonară sau de raportul Qp:Qs.

Evaluarea fiziologică a gradului stenozei valvulare se obține prin calcularea ariei funcționale în secțiune transversală a orificiului valvular stenozat. Aceasta se realizează prin măsurarea valorii debitului și a diferenței de presiune de-a lungul valvei interesate. Un diametru valvular redus cu mai mult de 50-75 de procente față de valoarea normală prezisă pentru suprafața corporală a copilului este marcat scăzut. De exemplu, valoarea normală a ariei valvei aortice în secțiune transversală este de 2 cm^2/m^2 suprafață corporală, în timp ce o valoare mai mică de 0,5 cm^2/m^2 suprafață corporală reprezentând o stenoză aortică severă. Un calcul similar este posibil pentru valva mitrală, care are o valoare normală între 2,5 și 3 cm^2/m^2. Simptome semnificative survin la un gradient diastolic transmitral peste 10 mmHg și la o arie valvulară mitrală sub 0,8 cm^2/m^2.

PRINCIPIILE TERAPIEI PREOPERATORII, INTRAOPERATORII ȘI POSTOPERATORII

Îngrijirea preoperatorie. În cazul nou-născuților cu boală congenitală cardiacă amenințătoare de viață, diagnosticul inițial este pus de obicei în spitalul unde se naște copilul, prin echocardiografie în mod obișnuit. Inițierea imediată a terapiei preoperatorii adecvate în acest spital și transportul atent al pacientului sunt esențiale pentru obținerea de rezultate optime. Se va acorda atenție sporită bunei oxigenări, statusului acido-bazic și hidric, temperaturii corporale și dinamicii respiratorii înaintea și pe timpul transportului. Acidoza metabolică trebuie imediat corectată la bolnavii cu restricție severă a debitului sangvin sistemic și pulmonar. Pacienților dependenți de menținerea patenței canalului arterial li se va administra intravenos perfuzie cu prostaglandina E1 (0,05 μg/kgc/min). Tratamentul cu digitală, diuretice și agenți inotropi este de asemenea frecvent necesar. Dacă pacientul hipoventilează sau prezintă tahipnee severă cu alterarea respirației, trebuie inițiată ventilația mecanică. Se va acorda o atenție sporită temperaturii corporale, saturației arteriale a oxigenului și mecanicii respiratorii pe timpul transportului.

Odată ajuns în unitatea de îngrijire intensivă cardiacă neonatală sau pediatrică, pacientul în stare gravă va fi supus unei reanimări agresive. Nu mai este recomandată aducerea în grabă a pacientului în sala de operație atâta vreme cât acesta prezintă o condiție instabilă. Se va realiza în schimb în primele 2-3 zile corectarea insuficienței cardiace subiacente și a dezechilibrelor metabolice, îmbunătățindu-se perfuzia, corectându-se acidoza și stabilizând hemodinamic pacientul înaintea intervenției. Aceste demersuri permit copilului să intre în sala de operație stabil din punct de vedere metabolic și hemodinamic, reducându-se astfel semnificativ riscul operator.

Îngrijirea intraoperatorie. După intrarea în sală este indusă anestezia generală și sunt asigurate abordul venos central și monitorizarea presiunii arteriale. De obicei se inserează

un cateter venos central percutanat cu dublu lumen, în jugulara internă. Aborduri secundare pentru căi venoase centrale sunt venele subclavii sau femurale. În mod similar, dacă este posibil se instalează o linie percutanată în artera radială pentru monitorizarea presiunii arteriale. În caz contrar, se va realiza abordul arterei brahiale, radiale sau femurale prin secționare.

Pacientul se plasează în poziție supină, cu un rulou sau un sac cu nisip între umeri. Se montează o mică sondă Foley în vezica urinară și se instalează sonde pentru determinarea temperaturii rectale și a membranei timpanice. O atenție sporită va fi acordată temperaturii pacientului, statusului hidric și oxigenării. Echocardiografia transtoracică intraoperatorie se efectuează pentru confirmarea diagnosticului și pentru excluderea altor leziuni neașteptate.

După așezarea câmpurilor sterile se practică sternotomia. Canule pediatrice speciale sunt disponibile pentru canulare arterială și canulare separată a venelor cave. Bypass-ul cardiopulmonar este stabilit cu hipotermie moderată (22-25°C) sau profundă (15-17°C). Inima de obicei este oprită prin cardioplegie, pentru protecție miocardică, realizându-se apoi repararea defectului.

Un mare pas înainte, responsabil de rezultate excelente obținute în cazul corectării problemelor cardiace congenitale, îl constituie utilizarea frecventă a hipotermiei sistemice profunde în timpul bypass-ului cardiopulmonar. Temperatura scăzută asigură protecția organelor țintă și permite perfuzia acestora cu fluxuri sangvine mai mici. La pacienții cu anatomie complicată pot fi folosite hipotermia profundă și oprirea circulatorie totală, permițând chirurgului o vizualizare excelentă pentru realizarea unei reconstrucții intracardiace complexe și precise. Tehnicile folosite se bazează pe principiul conform căruia necesarul energetic și consumul de oxigen al organismului sunt reduse proporțional cu scăderea temperaturii corpului. Spre exemplu, în cazul normotermiei, debitul sangvin pe timpul bypass-ului cardiopulmonar trebuie să se apropie de indexul cardiac normal, adică 2,5-3,5 l/min/m^2 pentru a suplini nevoile de oxigen ale organismului. La 25°C, consumul total de oxigen al organismului se reduce cu mai mult de 50 de procente, iar un debit al pompei de 1,5-1,7 l/min/m^2 este suficient pentru perfuzia țesuturilor și organelor. Mai mult, la 15°C consumul de oxigen este mai mic de 25% din normal. La această temperatură sunt necesare debite mici ale pompei, de 1,0-1,5 l/min/m^2, iar întreruperea totală a fluxului sangvin (oprirea circulatorie) se face în siguranță pentru 45-60 de minute. Folosirea unor valori mici ale debitului sangvin sau oprirea circulatorie totală au permis o corectare intracardiacă mai precisă a anomaliilor complexe la nou-născuți și la copiii mici, prin asigurarea unui câmp operator nesângerând, uscat și „liniștit".

După repararea defectului cardiac pacientul este reîncălzit. Înainte de întreruperea bypass-ului se montează dacă este necesar catetere pentru monitorizarea presiunii venoase centrale, în atriul stâng sau în artera pulmonară. Sonde temporare de pacemaker sunt plasate de rutină în atriul și în ventriculul drept, adesea plasându-se două sonde atriale și două ventriculare atunci când este necesar un pacing atrioventricular. Agenții inotropi se utilizează atâta timp cât funcția cardiacă este afectată. În momentul în care toate accesoriile de monitorizare sunt instalate, iar copilul este cald și ventilat, bypass-ul poate fi întrerupt.

S-a constatat că hemodiluția și efectele inflamatorii sistemice ale bypass-ului cardiopulmonar duc la supraîncărcare volemică, din cauza pierderilor capilare. Acest fapt poate cauza disfuncție tranzitorie a inimii, plămânilor și rinichilor. Numeroase clinici susțin folosirea ultrafiltrării pentru prevenirea supraîncărcării volemice postoperatorii, minimalizarea edemelor și grăbirea recuperării funcției miocardice. Ultrafiltrarea efectuată imediat după sau în timpul bypass-ului cardiopulmonar îndepărtează apa în exces, rezultînd un nivel al hematocritului mai mare postoperator, scăderea sângerării, necesar transfuzional mai mic și îmbunătățirea funcției pulmonare. Ultrafiltrarea modificată îndepărtează excesul de fluide și activează complementul și citokinele, ducând la scăderea activării neutrofilelor, cu diminuarea injuriei mediate inflamator asupra celulei endoteliale și diminuarea afectării capilare. Ultrafiltrarea postoperatorie precoce agresivă îmbunătățește performanța cardiacă, complianța pulmonară și transportul oxigenului la nivel alveolar, reducând riscul insuficienței multiorganice.

Îngrijirea postoperatorie. Principiile importante ale terapiei intensive cardiace pediatrice postoperatorii sunt supravegherea constantă, monitorizarea electrocardiogramei, măsurarea continuă a presiunilor venoasă centrală, atrială stângă și arterială, monitorizarea continuă a saturației arteriale a oxigenului cu pulsoximetrul, măsurarea repetată a gazelor sangvine arteriale și în sângele venos amestecat, monitorizarea aportului de fluide, electroliți și a debitului urinar, și aplicarea ventilației mecanice și a terapiei respiratorii (Fig. 17-1).

Temperatura corporală a copilului trebuie păstrată constantă și o sondă nazogastrică trebuie plasată pentru prevenirea distensiei gastrice. Modificările stării clinice survin foarte rapid la nou-născuți și la copiii mici; reacția trebuie să fie rapidă și tratamentul precis pentru obținerea unor rezultat e optime. Îngrijirea postoperatorie pretinde o strânsă cola-

Fig. 17-1. Prematur în vârstă de 10 zile, cu greutatea de 1,8 kg, cu transpoziție a marilor vase, care a suferit o intervenție reușită de switch arterial la New York University Medical Center. Este plasată o sondă endotraheală, iar tuburi de dren toracice drenează fiecare cavitate pleurală și spațiul substernal. Electrozii ECG detectează activitatea cardiacă, iar electrozii pacemaker-ului temporar sunt plasați pentru cardiostimulare „backup". Sunt utilizate căi pentru monitorizarea presiunii venoase centrale, atriale stângi și arteriale, ca și pentru determinarea gazelor sangvine. Este montat cateter vezical pentru determinarea debitului urinar, iar o sondă rectală monitorizează continuu temperatura corporală, în timp ce lămpi plasate deasupra ajută la încălzire.

borare între chirurg, cardiologul pediatric, intensivist și asistentele de terapie intensivă.

Cele patru domenii cheie ale managementului postoperator sunt: (1) hemodinamica, (2) fluidele, electroliții și funcția renală, (3) aritmiile și (4) ventilația mecanică și problemele respiratorii.

Hemodinamica. Monitorizarea hemodinamică a pacientului postoperator necesită măsurarea continuă a presarcinii (presiunea venoasă centrală și atrială stângă), a presiunii arteriale sistemice, a saturației sistemice a oxigenului, a saturației oxigenului în sângele venos amestecat și a debitului urinar. Examenul clinic este de asemenea util în determinarea eficienței perfuziei, care se reflectă în temperatura extremităților. Extremitățile reci reflectă o reducere modestă a debitului cardiac, în vreme ce răcirea accentuată a plantelor și gambelor indică adesea o depresie severă a debitului cardiac. Saturația în oxigen a sângelui venos amestecat reflectă nivelul extracției periferice a oxigenului, exprimând indirect debitul cardiac. O saturație a sângelui venos amestecat mai mică de 40 de procente și presiunea parțială a oxigenului sub 25 mm Hg sugerează un debit cardiac semnificativ scăzut. Debitul cardiac poate fi măsurat direct în cazuri selectate utilizând un termistor și metode de termodiluție.

Presarcina cardiacă și statusul volumului intravascular trebuie evaluate prin monitorizarea presiunii venoase centrale sau atriale stângi, dacă este indicat. Aceste măsurători determină condițiile de încărcare ale ventriculilor. Monitorizarea separată a diverselor cavități este adesea necesară deoarece funcțiile cordului stâng și drept pot reacționa diferit după rezolvarea leziunilor congenitale complicate. Se vor depune eforturi pentru optimizarea presiunilor de umplere cardiacă. Dacă presarcina este scăzută și presiunile intracardiace sunt mici, se recomandă transfuzia sangvină dacă hematocritul pacientului este sub 40 de procente sau plasma proaspătă congelată dacă nivelul hematocritului este peste 40%, transfuzia continuând până la optimizarea presiunilor de umplere. Dacă presiunile intracardiace sunt crescute și debitul cardiac este scăzut, problema este la nivelul contractilității sau este prezentă tamponada cardiacă.

O cauză obișnuită de scădere a presarcinii și instabilitate hemodinamică în perioada postoperatorie precoce este sângerarea. Adesea, după chirurgia cardiacă la sugari se manifestă o tulburare de coagulare, cauzată cel mai frecvent de combinația dintre hipotermie, hemodiluție și disfuncție plachetară. Nu este neobișnuit ca timpul de protrombină să se ridice la 15 - 20 de secunde imediat postoperator, cu formare anormală a cheagului. Acest fapt necesită corecție imediată cu plasmă proaspătă congelată și trombocite. Dacă sângerarea persistă după normalizarea timpilor de coagulare trebuie suspectată o sursă chirurgicală a acesteia și luată în considerare o reexplorare chirurgicală.

Tamponada cardiacă trebuie suspectată de fiecare dată când starea hemodinamică se deteriorează la un pacient postoperator. Semnele clasice ale tamponadei sunt scăderea presiunii sangvine sistemice, pulsul paradoxal, presiunea venoasă centrală crescută și umbra mediastinală lărgită pe radiografia toracică. La mulți pacienți semnele clasice nu sunt prezente, tamponada trebuind să fie suspectată și exclusă oricând sunt prezente semne de debit cardiac scăzut.

În absența scăderii presarcinii și a tamponadei, scăderea debitului cardiac se datorează cel mai probabil scăderii contractilității miocardice, care poate apărea la orice pacient după chirurgie cardică. Cauze comune de scădere a contractilității sunt edemul miocardic secundar bypass-ului cardiopulmonar și ischemia-reperfuzia, protecția miocardică deficitară, hiperpotasemia, hipoxia, toxicitatea drogurilor și maladia cardiacă intrinsecă. Defectele intracardiace de natură mecanică trebuie de asemenea excluse. O dată excluse cauzele evidente și corectabile, pacientului cu scădere a contractilității i se va iniția suportul inotrop. Cei mai utilizați agenți inotropi sunt dopamina (între 5 și 20 μg/kg/min), dobutamina (între 5 și 20 μg/kg/min), adrenalina (între 0,05 și 0,5 μg/kg/min) și noradrenalina (între 0,05 și 0,5 μg/kg/min). Inhibitorii fosfodiesterazei ca amrinona și milrinona au fost de asemenea utilizați, însă aceștia acționează mai ales prin vasodilatație și scăderea postsarcinii, datorită faptului că la nou-născuți sistemul fosfodiesterază-AMP ciclic este slab dezvoltat. Agenții inotropi se vor administra întotdeauna printr-o linie venoasă centrală.

Fluidele, electroliții și funcția renală. Monitorizarea atentă a aportului de fluide și a eliminării acestora este esențială pentru pacienții postoperatori, aflați în stare critică. Adminiustrarea fluidelor și a sângelui trebuie să fie în echilibru cu debitul urinar, pierderile sangvine și cele insensibile. Procedura intraoperatorie este adesea cauza inițială a supraîncărcării volemice, fiind secundară hemodiluției din timpul bypass-ului cardiopulmonar. Combinația dintre bypass-ul cardiopulmonar și hipotermie poate de asemenea să inducă adesea un grad de disfuncție renală, limitând capacitatea pacientului de a elimina fluidele postoperator. Majorității nou-născuților și sugarilor care au suferit intervenții reparatorii intracardiace complexe sau stop circulator hipotermic li se inițiază dopamină în doze mici (între 3 și 5 μg/kg/min) imediat postoperator pentru creșterea debitului sangvin renal.

Fluidele perfuzate sunt de obicei glucoza 5% în ser fiziologic (D5/NS), restrângându-se aportul de sodiu și cel volemic. La nou-născuții mici se folosește frecvent glucoza 10% în ser fiziologic (D10/NS), pentru menținerea unei glicemii adecvate. Fluidele totale sunt restricționate pe timpul primelor 48 de ore. Necesarul de lichide normal se calculează ca 100 ml/kg/24 h pentru primele 10 kg, plus 50 ml/kg/24 h pentru următoarele 10 kg, plus 20 ml/kg/24 h pentru ceea ce depășește 20 kg. După operație copiii vor primi 50 până la 75 de procente din aceste valori de întreținere calculate. Potasiul este rareori suplimentat în perioada postoperatorie precoce, în afară de cazul în care valoarea acestuia este sub 3 mEq/l în prezența unui debit cardiac și urinar normale. Atunci când este cazul, clorura de potasiu se administrează în una sau două doze de 0,1 mEq/kg în timp de 30 de minute fiecare, după care nivelul potasiului seric este remăsurat.

Debitul urinar este un foarte bun indicator al perfuziei tisulare, un debit cardiac scăzut reflectându-se adesea în prăbușirea imediată a debitului urinar la sugari. Un oarecare grad de disfuncție renală apare adesea secundar bypass-ului cardiopulmonar. Majoritatea pacienților primesc dopamină în doze renale imediat după operație. Pacienților cu extremități reci, prost perfuzate, saturație scăzută a sângelui venos amestecat, scădere a debitului urinar li se inițiază suport inotrop. Pentru creșterea debitului urinar se administrează de asemenea diuretice (furosemid 0,2 până la 2 mg/kg). Un debit urinar orar sub 0,5 ml/kg trebuie să îngrijoreze, întrucât este reflectarea unui debit cardiac scăzut, ce face iminentă disfuncția renală, sau ambele. Deoarece problemele asociate supraîncărcării volemice, edemului miocardic și hiperpotasemiei sunt adesea fatale, terapia agresivă cu agenți inotropi și diuretice este critică. Dacă debitul urinar rămâne sub 0,5

ml/kg/h și pacientul nu răspunde în primele 1-3 ore, se recomandă dializa peritoneală precoce.

Aritmiile. Aritmiile cardiace după chirurgia defectelor congenitale nu sunt rare. Diagnosticul se pune cu ajutorul electrocardiogramei standard cu 12 derivații sau prin electrocardiograma atrială, în care electrodul de pacing atrial este conectat la o derivație precordială. Electrocardiograma oferă date despre frecvență, ritm, prezența undelor P, conducerea (sau disociația) atrioventriculară (A-V) și morfologia complexelor QRS. La unii pacienți, un bolus tranzitor de adenozină ajută în diagnostic și tratament. Orice aritmie serioasă trebuie tratată prompt, în colaborare cu intensivistul și cardiologul pediatric, deoarece majoritatea aritmiilor postoperatorii se însoțesc de scăderea debitului cardiac și compromitere progresivă a hemodinamicii.

Aritmiile postoperatorii pot fi clasificate în bradiaritmii, precum disfuncția nodului sinusal sau blocul atrioventricular de gradul III, și tahiaritmii, precum tahicardia atrială primară, tahicardia prin reintrare atrioventriculară, tahicardia ectopică joncțională sau cu punct de plecare fasciculul Hiss, tahicardia ventriculară sau fibrilația ventriculară.

Bradicardiile postoperatorii au două cauze principale. Prima, *disfuncția nodului sinusal*, este cauzată adesea de injuria asupra nodului sinoatrial (S-A). Pacienții cu disfuncție de nod S-A dezvoltă activitate atrială ectopică sau aceasta poate lipsi, apărând ritmuri de scăpare joncționale sau ventriculare. Acest ritm poate fi adesea suprastimulat și tratat prin pacing atrial. Bradicardia postoperatorie poate fi și secundară unui *bloc atrioventricular de gradul III*, care poate apărea în urma unei traume chirurgicale sau printr-o maladie intrinsecă. Pacienții cu bloc atrioventricular de gradul III și disociație atrioventriculară necesită pacing atrioventricular secvențial. Acești pacienți nu trebuie externați până la remisiunea blocului sau instalarea unui pacemaker permanent.

Tahicardia atrială poate avea ca origine un *focar ectopic atrial* (unda P este anormală) sau un *flutter atrial (tahicardia prin reintrare atrială).* Adenozina intravenos (100-300 μg/kg) poate ajuta la stabilirea diagnosticului și poate constitui tratamentul inițial. Aceste aritmii se tratează în general cu droguri care scad conducerea A-V, precum digoxina sau verapamilul, sau cu agenți antiaritmici de Clasa I sau II.

Tahicardia prin reintrare atrioventriculară survine în general în cazul existenței unor căi accesorii, precum sindromul Wolf-Parkinson-White. Tahicardia prin reintrare A-V poate necesita cardioversie și va fi tratată cu antiaritmice de Clasa I sau II.

O tahiaritmie a cărei recunoaștere este în creștere după chirurgia cardiacă congenitală o constituie *tahicardia prin automatism al fasciculului Hiss* sau *tahicardia ectopică joncțională (JET).* Această aritmie se caracterizează printr-o frecvență cardiacă rapidă (180-220) și disociație atrioventriculară, cu o morfologie a complexului QRS similară celei din timpul ritmului sinusal. În timp ce JET durează în mod frecvent numai 72-96 de ore, aceasta este din nefericire asociată în absența tratamentului prompt cu o rată înaltă a mortalității, care este consecința disfuncției cardiace progresive. Tratamentul include sedare pentru scăderea catecolaminelor endogene, minimalizarea utilizării catecolaminelor exogene, paralizie neuromusculară, răcire sistemică la 32-35°C și tratament intravenos al aritmiei cu amiodaronă. Amiodarona este un agent antiaritmic de Clasa a III-a care încetinește depolarizarea și repolarizarea. Doza de încărcare este de 5 mg/kg în timp de o oră, cu o doză de menținere de 5-7 μg/kg/h.

Tahicardia ventriculară sau *fibrilația ventriculară* pot apărea fără semne premonitorii, dar pot fi corectate dacă terapia este inițiată în primele 1-3 minute. Resuscitarea cardiopulmonară imediată (CRP) cu masaj toracic energic trebuie inițiată. Acești pacienți trebuie tratați prin cardioversie (2 watt-sec/kg) și cu antiaritmice de Clasa I (lidocaină, procainamidă) sau a III-a (bretilium, amiodaronă) intravenos. Trebuie excluse întotdeauna tulburările electrolitice prin determinarea potasemiei, magneziemiei, fosforemiei, sau alte anomalii.

Ventilația mecanică – probleme respiratorii. În îngrijirea postoperatorie a pacienților după chirurgia cardiacă congenitală este esențial un management excelent al respirației și al aspectelor legate de ventilația mecanică. Mulți dintre acești pacienți prezintă preoperator creștere a debitului sangvin pulmonar, insuficiență cardiacă congestivă sau edem pulmonar. Ingrijirea respiratorie poate fi complicată în plus de vascularizația pulmonară reactivă și de căile aeriene mici reactive existente la nou-născuți și la sugari. Efectele secundare ale bypass-ului cardiopulmonar constau în extravazare la nivelul capilarului pulmonar cu scăderea complianței pulmonare. În vreme ce detubarea precoce este frecvent recomandată la pacienții cu risc scăzut, majoritatea nou-născuților și a sugarilor cu leziuni complexe sunt ventilați pentru cel puțin 24 de ore postoperator.

Copiii sunt intubați în general cu sondă nazotraheală, care trebuie fixată cu mare grijă. Întrucât pasajul traheobronșic și sonda nazotraheală sunt înguste, secrețiile sunt dificil de îndepărtat, iar dislocarea sondei poate apărea cu ușurință. Aspirația meticuloasă este necesară. Una dintre cele mai frecvente cauze de stop cardiac și bradicardie survenite postoperator sunt hipoxemia acută și acidoza respiratorie cauzate de o sondă endotraheală obstruată sau dislocată. Echipa de terapie intensivă trebuie să-și dea imediat seama de existența acestei posibilități, iar dacă un copil ventilat dezvoltă hipoxemie acută sau bradicardie, acesta trebuie decuplat de la ventilator, ventilat cu balonul cu oxigen 100% și aspirat. Dacă zgomotele respiratorii nu se ascultă ulterior, trebuie luată în considerare schimbarea sondei de aspirație. Vor trebui excluse și alte cauze mecanice, precum atelectazia sau pneumotoraxul în tensiune.

Ventilația mecanică se realizează prin furnizarea unui volum curent de aproximativ 10 ml/kgc. Barotrauma constituie o mare problemă la copii, aceștia având plămâni imaturi și necomplianți, în acest sens avându-se grijă să nu se depășească o presiune inspiratorie maximă de 30-35 mmHg, deoarece se poate produce supradistensie alveolară cu injurie pulmonară consecutivă. În schimb, copiii cu vârsta de până la un an sunt dependenți de presiunea inspiratorie care menține alveolele deschise. Complianța pulmonară este scăzută postoperator, existând o tendință marcată de producere a atelectaziei. Aceasta poate fi prevenită de instituirea unei presiuni pozitive tele-expiratorii (PEEP), de obicei între 3 și 6 mmHg. În afara volumului curent și a presiunii inspiratorii, pot fi manipulate și valorile frecvenței ventilatorii și concentrației în oxigen a amestecului gazos inspirat.

Măsurătorile repetate ale gazometriei arteriale sunt esențiale pentru evaluarea oxigenării și a eficienței ventilării. Monitorizarea continuă a saturației în oxigen a sângelui periferic și a dioxidului de carbon end-tidal pot fi de asemenea utilizate. Saturația în oxigen care se dorește a fi obținută depinde de fiziologia cardiacă și de gradul de șunt rezidual. Trebuie determinat nivelul adecvat al fiecărui pacient, iar

nivelurile crescute ale concentrației oxigenului inspirator trebuie evitate, deoarece conduc la toxicitate a oxigenului și afectare a pneumocitelor de ordinul II. Nivelurile crescute ale P_{CO_2} arterial care depășesc 40-45 mmHg apar prin hipoventilație, producând acidoză și vasoconstricție pulmonară. La unii pacienți acest lucru este dezirabil, dar la majoritatea pacienților frecvența respiratorie și volumul curent trebuie ajustate pentru obținerea unui Pa_{CO_2} normal.

La pacienții cu fiziologie incomplet corectată sau șunt bidirecțional continuu, debitele sangvine sistemic și pulmonar sunt determinate de rezistențele relative ale paturilor vasculare sistemic și pulmonar. Exemplul extrem este acela al abordării pacientului cu sindrom de cord stâng hipoplazic și care a suferit o intervenție Norwood stadiul I (corectarea căii de ieșire prin conversia la fiziologie de ventricul unic prin șunt central sistemico-pulmonar pentru supleerea debitului sangvin pulmonar – vezi secțiunea de mai jos). Dacă saturația sistemică a oxigenului este prea mare și Pa_{CO_2} este scăzută, debitul sangvin pulmonar crește, iar plămânii sunt inundați pe seama scăderii debitului sangvin sistemic. Ideal, acești pacienți ar trebui să aibă debite sangvine pulmonar și sistemic echilibrate, fapt care se realizează optim cu o saturație sistemică a oxigenului de 75-85% (Pa_{O_2}=40 mmHg) și o Pa_{CO_2} de 40-45 mmHg. Pentru realizarea acestor parametri se poate adăuga în circuitul ventilatorului dioxid de carbon din exterior, evitându-se astfel hipoventilarea pacientului. Saturația în oxigen a sângelui sistemic și venos amestecat se monitorizează secvențial pentru evaluarea comparativă a debitelor sangvine sistemic (Q_s) și pulmonar (Q_p).

Criza pulmonară hipertensivă este o complicație severă care survine uneori postoperator la pacienții cu maladie vasculară pulmonară reactivă. Aceasta conduce în mod tipic la apariția unei presiuni suprasistemice în artera pulmonară și a unei presiuni sistemice scăzute. Presiunea venoasă centrală și presiunea arterială pulmonară sunt crescute, în timp ce presiunea în atriul stâng rămâne scăzută deoarece debitul sangvin prin plămân este redus. Prezintă risc pentru dezvoltarea unei crize hipertensive pulmonare pacienții cu șunturi mari stânga-dreapta, precum cei cu defect septal atrioventricular, transpoziție a marilor vase cu defect septal ventricular, trunchi arterial, întoarcere venoasă pulmonară total anormală și defect septal ventricular mare. Acești pacienți prezintă de obicei preoperator hipertensiune arterială pulmonară și rezistență vasculară pulmonară crescută secundară hipertrofiei mediei arteriolelor pulmonare. Cel mai bun tratament este prevenția atacului. Se va acorda atenție evitării hipoventilației și acidozei, menținându-se Pa_{O_2} peste 85-90 mmHg și Pa_{CO_2} între 34 și 38 mmHg, cu o ușoară alcaloză respiratorie. Hipoxia și acidoza de orice cauză constituie vasoconstrictori pulmonari puternici. Pacienții cu hipertensiune pulmonară și rezistență vasculară pulmonară crescută sunt curarizați și sedați cu fentanyl timp de 24-48 de ore pentru minimalizarea producției de catecolamine endogene. Se va practica o aspirare atentă a căilor aeriene, deoarece stimularea căilor sau hipoxia pe timpul aspirării pot precipita o criză. Se vor evita pe cât posibil catecolaminele exogene și agoniștii alfa-adrenergici. Medicamentele folosite pentru prevenirea și tratarea hipertensiunii pulmonare severe sunt isoproterenolul, nitroglicerina, nitroprusiatul, tolazolina, prostaciclina, amrinona sau milrinona și oxidul nitric inhalator. Oxidul nitric inhalator constituie un vasodilatator pulmonar potent, care s-a dovedit a fi foarte eficient la mulți pacienți.

LEZIUNI OBSTRUCTIVE ALE CORDULUI STÂNG

Coarctația de aortă

Coarctația constituie o malformație congenitală frecventă, apărând la 10 până la 15 procente din pacienții cu maladii cardiace congenitale. Este mai frecventă la sexul masculin (ratio 3:1). Coarctația de aortă reprezintă adesea un spectru de boli, de la obstrucția izolată adiacentă ligamentului arterial, până la hipoplazie difuză, extinsă proximal la arcul aortic. Clasic, coarctația preductală sau de „tip infantil" reprezintă o îngustare difuză a aortei între artera subclavie și canalul arterial, de obicei cu debit sangvin distal dependent de canalul arterial. Acești copii manifestă insuficiență cardiacă acută din prima lună de viață. Coarctația postductală sau de „tip adult" reprezintă o îngustare mai localizată la nivelul locului de inserție a ligamentului arterial. Pacienții cu coarctație localizată sunt frecvent asimptomatici, prezentând hipertensiune tardiv în copilărie. Extinderea și severitatea coarctației variază larg, de la o hipoplazie difuză a arcului aortic la o stenoză aortică izolată ușoară.

Ligamentul arterial este localizat la pacienții mai vârstnici pe suprafața medială a aortei, lângă locul de origine al coarctației. Zona stenotică poate avea două sau trei părți componente. Cea mai frecventă este o proeminență localizată, constând într-o pătrundere a mediei aortice în lumen. Aceasta se observă cel mai bine pe peretele aortic opus ligamentului arterial. În lumen poate fi prezentă o prelungire îngroșată a intimei, care poate crește severitatea stenozei.

Distal de coarctație, aorta este de obicei dilatată. La o mică parte din pacienții adulți, se poate forma un anevrism adevărat. Se evidențiază în special artere intercostale mari, dilatate, care întâlnesc aorta distală, acestea reprezentând circulația colaterală în jurul obstrucției. La pacienții mai vârstnici aceste artere mari produc eroziuni ale coastelor, care sunt vizibile pe radiografia toracică. Rar, pot deveni anevrismale sau se pot rupe.

Pacienții care prezintă coarctație de tip infantil au manifestări clinice precoce. La aceștia, aspectul obișnuit este al unei „hipoplazii tubulare" de diferite grade, constând într-o îngustare a aortei între coarctație și artera subclaviculară stângă, adesea extinsă proximal și cuprinzând arcul aortic distal. Această condiție clinică este fatală în lipsa tratamentului și este asociată în 75% din cazuri cu alte defecte cardiace, precum defectul septal ventricular, bicuspidia aortică și anomalii ale valvei mitrale. În acest caz, un duct arterial patent mare perfuzează aorta distală cu sânge din artera pulmonară. Coarctația este localizată proximal de acesta. Asocierea coarctației de aortă, stenozei subaortice, valvei mitrale „în parașută" și inelului atrial stâng supravalvular este cunoscută sub numele de complex Shone.

Fiziopatologie și manifestări clinice. Nou-născuții prezintă de obicei insuficiență cardiacă congestivă severă, care este exacerbată de prezența unui defect septal ventricular sau a unei leziuni valvulare adiționale. În cazul în care coarctația este severă, închiderea canalului arterial precipită acidoza extremă, insuficiența renală și congestia pulmonară. Acești pacienți trebuie resuscitați în mod viguros, adesea necesitând intubație, perfuzie cu prostaglandine, dopamină și furosemid intravenos și corecția acidozei înainte de intervenția de urgență.

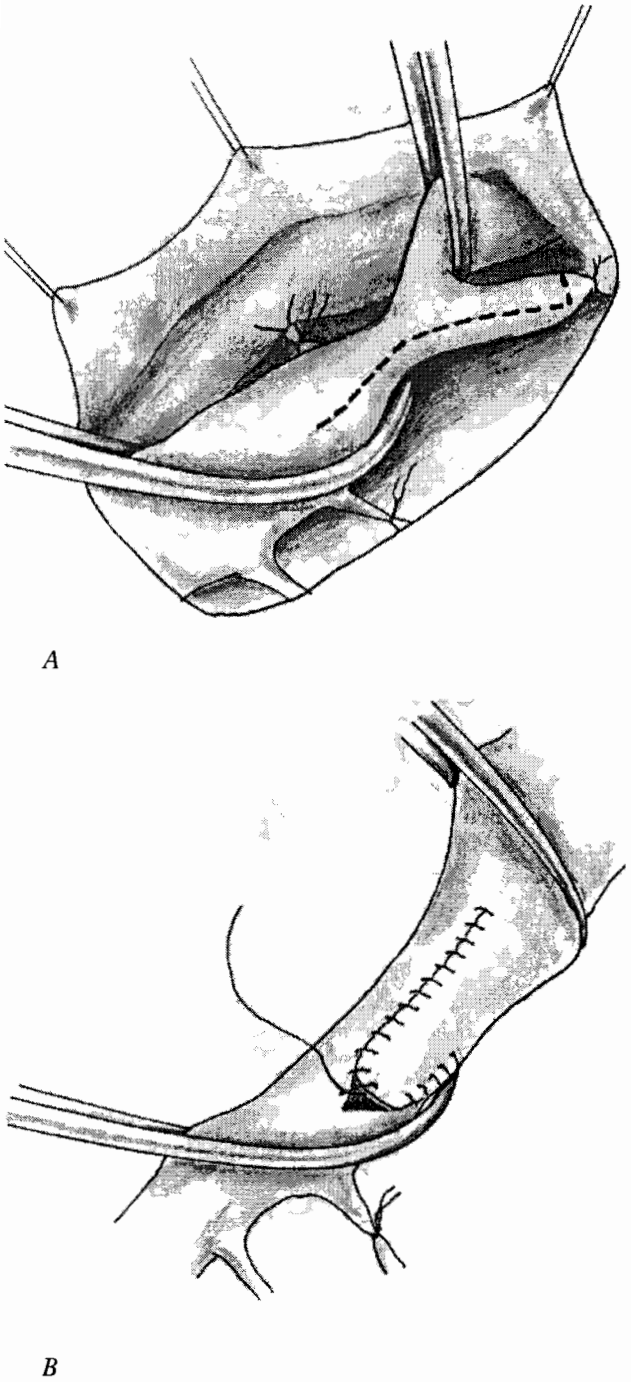


Fig. 17-2. Repararea coarctației de aortă prin aortoplastie cu lambou din subclavie. *A.* Se observă ligatura canalului arterial, a arterei subclavii distale și clamparea arcului aortic distal și a aortei toracice descendente în porțiunea superioară. *B.* Realizarea aortoplastiei cu lambou din subclavie.

După primul an de viață, insuficiența cardiacă congestivă apare rar înainte de vârsta de 20 de ani. Hipertensiunea devine totuși o problemă semnificativă. Adolescenții prezintă adesea hipertensiune importantă, cu modificări ale peretelui aortic, inclusiv formarea de anevrisme. Fără tratament, speranța medie de viață este de 30-40 de ani. Cele patru cauze obișnuite de deces la pacienții nesupuși intervenției chirurgicale sunt ruptura de aortă, insuficiența cardiacă, ruptura anevrismelor intracraniene și endocardita bacteriană.

Diagnosticul se pune de obicei prin depistarea unei hipertensiuni la o examinare fizică școlară de rutină. Cefaleea, epistaxisul și oboseala la mers sunt cele mai frecvente simptome. Claudicația membrelor inferioare este rară. Înaintea intervenției, acești pacienți trebuie tratați cu agenți betablocanți pentru a diminua tensiunea peretelui ventricular, a scădea valorile tensionale și a minimaliza riscul hipertensiunii postoperatorii de rebound.

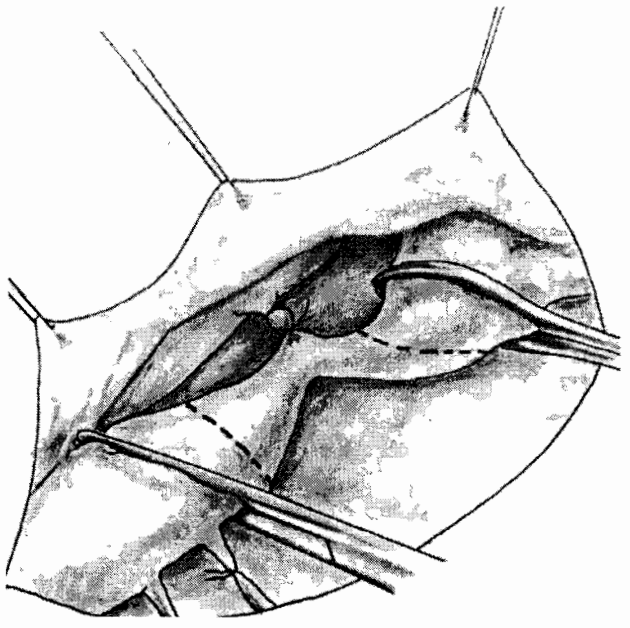
Combinația clasică dintre hipertensiunea la nivelul extremităților superioare cu absența sau diminuarea pulsului la nivelul extremităților inferioare ale copilului este puternic sugestivă pentru coarctație. Dacă sunt prezente pulsații femurale slabe, măsurarea directă a presiunii la nivelul extremităților superioare și inferioare este necesară pentru confirmarea diagnosticului. Pulsații ample cauzate de circulația colaterală pot fi vizibile la nivelul gâtului și mușchilor centurii scapulare. La auscultația hemitoracelui stâng este audibil de obicei un murmur sistolic.

În cazul coarctației neonatale, diagnosticul exact se stabilește cu ajutorul echocardiografiei, iar intervenția de urgență se practică în mod obișnuit doar în baza acestui examen. La pacienții de vârstă mai mare radiografia toracică poate fi utilă pentru stabilirea diagnosticului prin demonstrarea eroziunilor costale posterioare bilaterale. Eroziunile sunt neobișnuite la pacienții sub 6 ani, apărând în schimb aproape întotdeauna până la vârsta de 14 ani. Electrocardiograma arată în mod caracteristic semne de hipertrofie ventriculară stângă și adesea forțare ventriculară stângă. La majoritatea pacienților, diagnosticul poate fi pus exact cu ajutorul datelor clinice combinate cu echocardiograma. Rezonanța magnetică nucleară sau angiografia pot stabili diagnosticul cu certitudine și pot contura preoperator anatomia zonei.

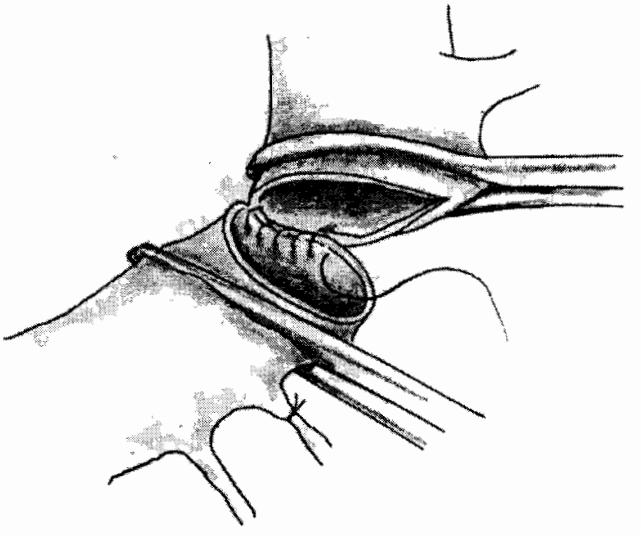
Indicații operatorii. Nou-născuții și sugarii sunt tratați în urgență, la momentul prezentării. De obicei sunt stabilizați în 24-48 de ore în unitatea de terapie intensivă pentru reducerea insuficienței cardiace congestive, corectarea acidozei și îmbunătățirea perfuziei renale. Defectele concomitente pot fi rezolvate în același timp cu reparația coarctației sau pot fi programate pentru un moment ulterior, în funcție de severitate. La copiii mai mari, vârsta ideală pentru operație este între 3 și 4 ani. Copiii care prezintă coarctație ușoară sau medie sunt tratați în momentul în care încep să se dezvolte hipertensiunea proximală sau hipertrofia ventriculară stângă. Deși dilatația cu balonaș a fost utilizată cu succes pentru tratamentul coarctației recurente, această tehnică este mai rar utilizată pentru rezolvarea coarctației primare, corecția chirurgicală rămânând tratamentul de elecție.

Tehnica operatorie. Se practică toracotomie posterolaterală în spațiul patru intercostal. Coarctația se evidențiază de obicei cu ușurință, prin amprentarea medială tipică la locul inserției ligamentului arterial și prin arterele intercostale mari, tortuoase care întâlnesc aorta distală. Se incizează pleura mediastinală, după care nervul vag este retractat medial, acordându-se atenție traseului nervului laringeu recurent care înconjoară ligamentul arterial. Se mobilizează pe rând arcul aortic proximal de artera subclaviculară stângă, artera subclaviculară stângă, ligamentul arterial și aorta distală. Arterele intercostale trebuie izolate și păstrate, sau dacă este necesar vor fi secționate.

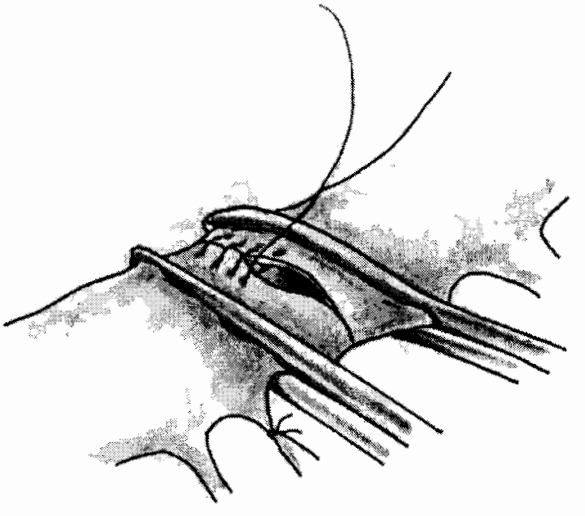
O dată ce vasele au fost mobilizate în mod adecvat, aorta proximală, artera subclavie stângă și aorta distală se ocluzionează prin clampare, după care se trece la reparația coarctației. Rezolvarea chirurgicală se efectuează prin una din următoarele



A



B



C

Fig. 17-3. Repararea coarctației de aortă prin rezecție și anastomoză cap-la-cap. *A.* Se observă ligaturarea ductului arterial și liniile de rezecție. *B.* și *C.* Anastomoza cap-la-cap cu sutură continuă monofilament.

trei tehnici: (1) arterioplastia cu lambou din subclavie (Fig. 17-2); (2) rezecție cu anastomoză cap la cap folosind suturi vasculare resorbabile pentru a fi permisă creșterea (Fig. 17-3); sau (3) rezecția largă cu anastomoză „în bie" a hemiarcurilor (Fig. 17-4). Tehnica folosită depinde de particularitatea anatomiei și de lungimea coarctației; tehnica anastomozei „în bie" a hemiarcurilor este utilizată la pacienții cu coarctație tubulară lungă și hipoplazie difuză a arcului aortic distal.

După ce aorta este clampată, se va măsura presiunea aortică distală pentru a se aprecia dacă fluxul prin vasele colaterale este adecvat. Acest lucru este mai puțin important la nou-născuți, dar este critic la copiii mai mari cu coarctație medie. O presiune aortică distală de peste 50-55 mm Hg sugerează un flux colateral adecvat. În această situație, durata clampării devine mai puțin critică, întrucât vasele colaterale oferă o perfuzie adecvată către măduva spinării distală. Dacă presiunea aortică distală este sub 45 - 30 mm Hg, copilul este expus riscului de ischemie medulară dacă durata clampării depășește 20 de minute. La acești pacienți operația trebuie plănuită și executată într-o manieră rapidă sau se va utiliza o formă de șunt distal.

Anastomoza se execută de obicei cu sutură continuă monofilament, absorbabil. Unii chirurgi susțin ideea unei suturi întrerupte la nivelul peretelui anterior al anastomozei pentru evitarea efectului „purse-string" și pentru a permite creșterea în continuare, dar noi considerăm că acest lucru nu este necesar în majoritatea cazurilor. După executarea anastomozei și declampare se va măsura presiunea sangvină distal și proximal de anastomoză pentru confirmarea absenței unui gradient semnificativ. Dacă intervenția se execută pentru coarctație neonatală asociată cu defect septal ventricular, presiunea în artera pulmonară se măsoară după reparația coarctației. Dacă presiunea pulmonară rămâne crescută, se va executa imediat un banding pe artera pulmonară pentru restrângerea

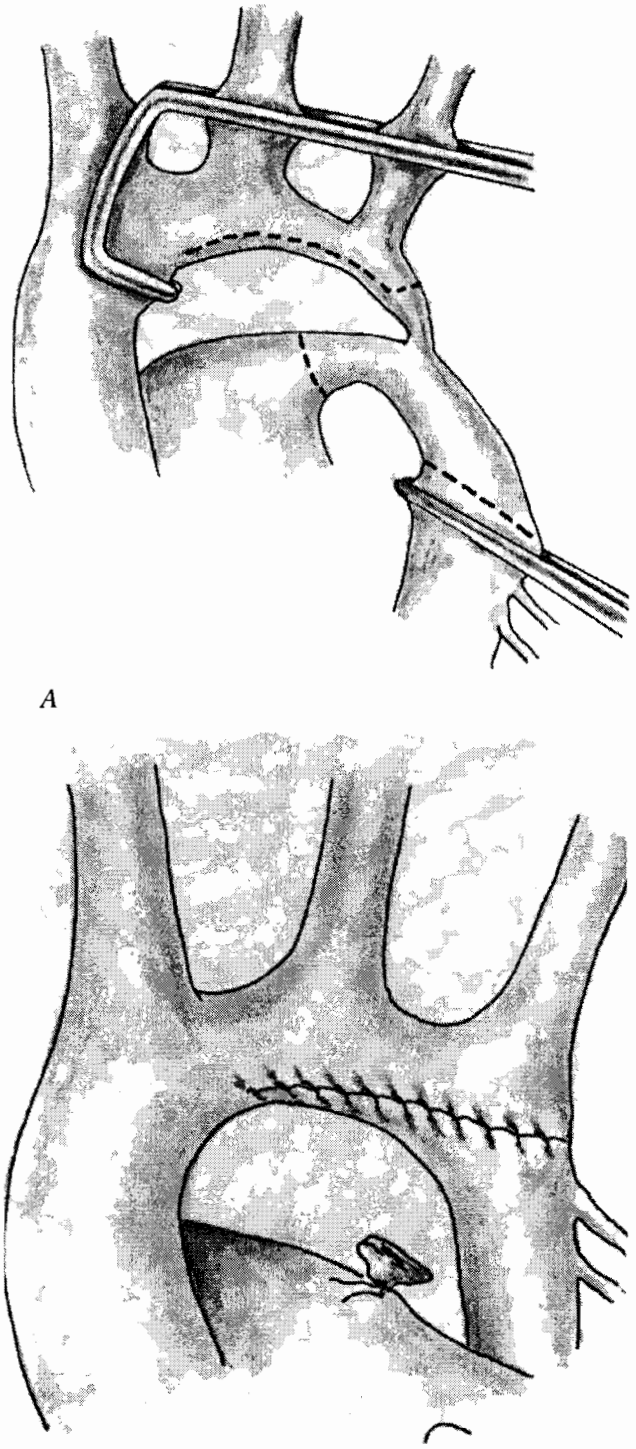


Fig. 17-4. Repararea coarctației de aortă și a hipoplaziei arcului aortic distal prin rezecție și anastomoză cap-la-cap în hemiarc. *A.* Se observă liniile de rezecție și incizia la nivelul arcului aortic distal hipoplazic. *B.* Anastomoza „în bie" a hemiarcurilor.

fluxului sangvin pulmonar sau, alternativ, reparația formală a defectului septal ventricular se execută în 7-10 zile.

La adulți, modificările degenerative extensive ale aortei, calcificările și fibroza, fac necesară inserția unui graft protetic în majoritatea cazurilor, deoarece anastomoza directă rar poate fi realizată. În aceste cazuri coarctația va fi excizată și se vor utiliza fie graft interpus cap-la-cap, fie un graft care să scurtcircuiteze zona coarctației, între arcul aortic distal și artera subclavie, la aorta de dincolo de locul coarctației.

Rezultate. Repararea coarctației izolate are mortalitate operatorie de 1 procent sau mai puțin, tinzând către zero la copiii mai mari. Rezolvarea coarctației neonatale la copiii cu leziuni cardiace asociate este mai dificilă, cu o mortalitate de 10-15 procente, depinzând de severitatea condițiilor asociate. Complicațiile constau în paraplegie (0-0,5%), insuficiență renală, sângerare, hipertensiune postoperatorie paradoxală cu ischemie intestinală, chilothorax și reintervenție ulterioară pentru coarctație recurentă.

Hipertensiunea paradoxală survine tipic în primele 48-72 de ore postoperator, de obicei la pacienții mai vârstnici care prezintă coarctații vechi, severe. Acești pacienți prezentau aproape întotdeauna hipertensiune severă preoperator. Sindromul este legat de o creștere a presiunii în arterele viscerale, care funcționau înainte cu o presiune medie mai scăzută. Acești pacienți pot dezvolta dureri abdominale severe și hipertensiune severă, persistentă postoperator. În cazuri extreme poate surveni necroza intestinală. Riscul acestei complicații este redus prin instituirea terapiei cu blocanți beta-adrenergici preoperator și continuarea acestora și a nitroprusiatului de sodiu postoperator pentru controlul strict al hipertensiunii, eliminând de obicei această complicație.

Un grad de hipertensiune reziduală persistentă este obișnuit la pacienții operați după vârsta de 5 ani și acesta crește cu vârsta. Acest fapt se datorează unei activări la nivelul sistemului renină-angiotensină. Hipertensiunea reziduală apare mai rar la pacienții operați înainte de vârsta de 3-4 ani.

Referitor la tehnica utilizată, coarctația recurentă survine la un număr mic de pacienți în primii 10-15 ani. Incidența variază între 2 și 15 procente, depinzând de vârsta pacientului și de severitatea coarctației la momentul intervenției inițiale. Dilatația cu balonaș a coarctației recurente este tratamentul inițial de elecție la acești pacienți, cu toate că reintervenția este realizabilă.

Arcul aortic întrerupt

Arcul aortic întrerupt (AAI) este un defect rar. Nou-născuții cu acest defect prezintă insuficiență cardiacă severă și acidoză, cu hipoperfuzia jumătății inferioare a corpului. Aceste simptome debutează la 2-3 zile după naștere, când ductul arterial patent începe să se închidă. În lipsa intervenției chirurgicale decesul survine în 7-10 zile. Aproximativ 30 de procente din pacienții cu AAI tip B au și sindrom Di George, manifestat prin absența țesutului timic, hipocalcemie și anomalii imunologice.

Anatomie patologică și fiziologie. Arcul aortic întrerupt se clasifică în funcție de locul anatomic al întreruperii aortice. În tipul A, care apare în 40% din cazuri, întreruperea este distal de artera subclavie stângă, similară ca localizare coarctației de tip infantil. Uneori este dificil de făcut diferența între coarctația severă de tip infantil și AAI tip A, deoarece sunt similare din punct de vedere fiziopatologic. Tipul B de AAI, forma cea mai frecventă (55%), constă în întreruperea completă a arcului aortic între artera carotidă stângă și artera subclavie stângă. Tipul C de AAI survine în numai 5% din cazuri și reprezintă o întrerupere situată proximal între artera nenumită și artera carotidă stângă.

Majoritatea pacienților cu AAI au și defect septal ventricular (DSV) mare. Există de asemenea o asociere între AAI

și alte leziuni obstructive ale cordului stâng. Acești pacienți prezintă adesea grade variate de hipoplazie a tractului de ejecție al ventriculului stâng (TEVS) și a aortei ascendente. Valva aortică este bicuspidă la 40-50% dintre pacienți, inelul aortic poate fi moderat sau sever hipoplazic și un număr semnificativ de pacienți cu AAI tip B au obstrucție subaortică.

Copiii cu AAI sunt total dependenți de fluxul prin canalul arterial pentru perfuzarea jumătății inferioare a corpului. Atâta timp cât acesta este deschis, maladia este frecvent inaparentă imediat după naștere. Când ductul arterial începe să se închidă copilul începe să manifeste o perfuzare deficitară a regiunii inferioare a corpului, cu acidoză metabolică rapid progresivă și insuficiență renală. Din cauza rezistenței la curgere impuse fluxului sangvin de către întreruperea aortică, se pot dezvolta rapid congestie pulmonară severă și insuficiență cardiacă. Congestia pulmonară este agravată de șuntul stânga-dreapta prin defectul septal ventricular.

Diagnostic. Diagnosticul și tratamentul prompt sunt esențiale, acești copii devenind rapid acidotici și decedând. Se estimează că aproximativ 10% din copiii cu AAI mor înaintea intervenției. Diagnosticul este pus aproape întotdeauna prin echocardiografie. RMN va fi folosită pentru determinarea locului întreruperii arcului și pentru aprecierea rudimentului aortei ascendente și a TEVS. Cateterismul cardiac este rar necesar.

Tratament. O dată pus diagnosticul de AAI, se va institui imediat perfuzie cu prostaglandină E1 pentru menținerea patenței ductale. Se va corecta acidoza și adesea se va începe terapia cu agenți inotropi pentru reducerea gradului insuficienței cardiace și creșterea perfuziei renale. Intubația și ventilația mecanică sunt frecvent necesare. După corectarea acidozei și îmbunătățirea debitului urinar se va realiza urgent intervenția chirurgicală.

Leziunile de tip A se corectează din partea stângă a toracelui printr-o incizie în spațiul patru intercostal, în mod similar rezolvării coarctației de aortă. Arcul aortic proximal, artera subclavie stângă și aorta distală sunt mobilizate larg. Rezecția și repararea „în bie" a hemiarcurilor se efectuează ca pentru coarctația neonatală cu hipoplazie tubulară de arc aortic. Dacă este prezent un defect septal ventricular trebuie luată în considerare plasarea unei benzi pe artera pulmonară sau copilului i se va permite recuperarea și se efectuează o reparație completă precoce. O rezolvare completă prin abord median poate fi luată în considerare la unii pacienți dacă DSV este mare.

Majoritatea copiilor cu AAI tip B și C vor fi supuși unei reparații precoce și complete, prin sternotomie mediană, cu hipotermie profundă și oprire circulatorie. Aorta este mobilizată, segmentul coarctat este rezecat și se realizează de obicei anastomoză primară cap-la-cap. Defectul septal ventricular asociat este rezolvat prin atriotomie dreaptă, corectându-se în acest timp și alte defecte cardiace. Atunci când este prezentă o obstrucție severă a TEVS în asociere cu AAI, obstrucția subvalvulară poate fi corectată prin miotomie septală și miomectomie. Dimensiunea aortei ascendente și a arcului va fi luată de asemenea în considerare la pacienții cu obstrucție la mai multe niveluri.

O mică parte dintre pacienți prezintă obstrucție a TEVS și subvalvulară atât de severe încât sunt considerați a intra sub incidența sindromului de cord stâng hipoplazic. La acest grup de pacienți diametrul inelului aortic este sub 4 mm, cu obstrucție severă subvalvulară. La aceste cazuri se va lua în considerare realizarea unei conversii către tipul de fiziologie a ventriculului unic și efectuarea unei proceduri Norwood, stadiul 1.

Rezultate. Mortalitatea operatorie în cazul tipului A de AAI este de 5-10%, depinzând de patologia cardiacă asociată. Repararea AAI de tip B sau C cu DSV are o mortalitate operatorie de 10-25%. Rata de supraviețuire la distanță este de 60-80% la 5 ani. Reintervenția pentru obstrucție recurentă la locul reparării poate fi necesară, iar pacienții cu obstrucție subaortică pot dezvolta obstrucție progresivă a TEVS. Stenoza recurentă la locul de refacere poate fi tratată prin dilatație cu balon, pe când obstrucția progresivă a TEVS necesită reintervenție.

Jonas și colaboratorii au raportat rezultatele unui studiu multicentric asupra rezolvării a 183 de cazuri de AAI cu DSV. Supraviețuirea a fost de 73% la o lună și de 63% la 4 ani. Riscul de deces a fost crescut de greutatea mică la naștere, vârsta mică, anatomia de tip B, DSV mai mic și obstrucția subaortică. Unele reintervenții au fost impuse de leziuni obstructive coexistente la 23% din pacienți în primii 3 ani. La pacienții cu niveluri multiple de obstrucție a tractului de ejecție al ventriculului stâng, lărgirea aortei ascendente și a arcului în timpul intervenției a avut un efect pozitiv asupra supraviețuirii.

Stenoza aortică (valvulară/subvalvulară/supravalvulară)

Categorii. *Stenoza aortică congenitală.* Stenoza aortică congenitală este o anomalie relativ frecventă, survenind la 8-10% din pacienții cu maladie cardiacă congenitală. Stenoza poate fi localizată sau poate cuprinde zone difuze ale tractului de ejecție al ventriculului stâng. Pacienții cu stenoză aortică neonatală critică pot avea fibroelastoză endocardică difuză la nivelul ventriculului stâng, care poate deveni în caz de severitate un adevărat sindrom de cord stâng hipoplazic. Stenoza aortică se asociază frecvent cu coarctația de aortă, stenoza pulmonară, anomalii de valvă mitrală, persistența canalului arterial și defect septal ventricular.

Stenoza aortică este de 3-4 ori mai frecventă la bărbați decât la femei. Nu se cunosc factori etiologici pentru stenoza valvulară. Varianta de stenoză supravalvulară pare cauzată de un linkage genetic, care duce la apariția unui țesut elastic anormal. Se știe că stenoza supravalvulară se asociază cu stenoza pulmonară periferică și sindromul Williams, care este caracterizat prin facies anormal, retard mental și hipercalcemie. Obstrucția subaortică poate fi rezultatul unei cardiopatii hipertrofice linkate genetic.

Insuficiența aortică congenitală este rară. Atunci când apare, ea este în general secundară altor anomalii ca defectul septal ventricular, sindromul Marfan sau alte maladii de țesut conjunctiv, stenoza congenitală cu insuficiență secundară sau boala reumatică.

Stenoza valvulară. Aproximativ 75% din pacienții cu stenoză valvulară congenitală prezintă valvă aortică bicuspidă cu diverse grade de hipoplazie anulară. Valva bicuspidă este o anomalie frecventă ce apare la aproape 2% din populația generală, de obicei fără stenoză semnificativă la începutul vieții. O caracteristică anatomică obișnuită este fuziunea cuspelor stângă și dreaptă, rezultând o comisură subdezvoltată reprezentată de un rafeu median care poate sau nu să se extindă la peretele ventricular. Ingroșarea cuspelor din țesut anormal este obișnuită și poate contribui la stenoză. Dilatația ușoară poststenotică a aortei ascendente este frecventă.

La sugarii cu stenoză valvulară severă apar anomalii mai severe, precum valva cu o singură cuspă, inelul valvular mic cu hipoplazie anulară și fibroelastoza ventriculară difuză.

În cazurile extrem de severe, ventriculul stâng poate fi atât de slab dezvoltat încât să devină de nerecuperat, pacientul fiind considerat a avea sindrom de cord stâng hipoplazic.

Stenoza subvalvulară este rară. Patologia merge de la inel discret fibros cu obstrucție localizată la obstrucție fibromusculară difuză. Există gradări ale anomaliei între aceste două extreme.

Stenoza discretă inelară este prezentă la aproximativ un sfert din pacienții cu obstrucție subvalvulară. La acești pacienți tractul de ejecție proximal muscular poate fi secundar îngustat prin hipertrofie musculară. Inelul stenotic este de obicei conectat cu baza cuspelor aortice printr-un mic rafeu de țesut fibros. Sunt importante și alte două relații anatomice. Dedesubtul cuspei noncoronariene inelul stenotic este atașat de septul ventricular, nivel la care calea de conducere poate fi afectată dacă nu sunt observate reperele adecvate. Dedesubtul cuspei coronare stângi inelul este adesea atașat de baza foiței anterioare a valvei mitrale, care trebuie protejată în timpul exciziei inelului.

Stenoza subvalvulară fibromusculară difuză sau *obstrucția subaortică tuneliformă* este cauzată de o îngustare fibromusculară difuză a tractului de ejecție al ventriculului stâng. Obstrucția fibromusculară este de obicei concentrică și severă, cuprinzând un „tunel" lung al tractului de ejecție. Simptomele se dezvoltă precoce și sunt severe. Gradientul obstrucției nu este dinamic, ci fix, acest fapt ajutând la diferențierea de stenoza subaortică hipertrofică idiopatică.

Stenoza subaortică hipertrofică idiopatică (SSHI) este o cardiopatie hipertrofică transmisă genetic și care duce la hipertrofie septală asimetrică, mișcare sistolică anterioară (MSA) a foiței anterioare a valvei mitrale și obstrucție dinamică a tractului de ejecție al ventriculului stâng. La pacienții cu SSHI simptomele se agravează o dată cu vârsta, pe măsura creșterii hipertrofiei septale. Simptomele sunt angina, dispneea și sincopa. Primul semn al bolii poate fi un suflu sistolic de intensitate medie localizat la apex, dar fără accentuare la nivelul bazei inimii. Pe măsură ce boala progresează, apar evenimente semnificative precum fibrilația atrială, embolia sistemică sau moartea subită. Moartea subită survine îngrijorător de frecvent, probabil prin aritmie.

Stenoza supravalvulară. Există o variație considerabilă a tipului anatomic de obstrucție supravalvulară. Peterson și colaboratorii au descris trei tipuri, analizând 68 de cazuri: *în clepsidră* (45 de cazuri), *hipoplazie difuză* (14 cazuri) și *membranoasă* (9 cazuri). Anomaliile asociate sunt frecvente, incluzând o strânsă asociere cu sindromul Williams. Stenoza pulmonară periferică trebuie întotdeauna exclusă la pacienții cu stenoză aortică supravalvulară. Stenozei pulmonare periferice i se pot adăuga de asemenea stenoze focale ale arcului aortic. Aproximativ 30% dintre pacienți prezintă și interesare a cuspelor valvei aortice, de obicei din cauza deformării, ducând la insuficiență aortică. Anomalii ale arterelor coronare se regăsesc la un număr semnificativ de pacienți.

Fiziopatologie. Anomaliile fiziologiei sunt direct legate de severitatea obstrucției. Cazul extrem este acela al nounăscutului cu stenoză aortică critică. Acești copilași se prezintă cu insuficiență cardiacă severă și acidoză metabolică, adesea necesitând intubație, suport inotrop și perfuzie de prostaglandine pentru păstrarea patenței ductale. Terapia intensivă trebuie inițiată înaintea intervenției, pentru a „descărca" inima, a corecta acidoza și îmbunătăți perfuzia viscerelor. După stabilizarea pacientului se indică intervenția de urgență prin angioplastie cu balon sau corecție chirurgicală.

Formele mai ușoare de stenoză aortică congenitală au adesea un impact imediat redus asupra fiziologiei. Acești pacienți pot rămâne asimptomatici vreme de mulți ani, dezvoltând lent trăsăturile clasice ale hipertrofiei ventriculului stâng și cardiomegaliei. Stenoza progresivă poate conduce în final la dezvoltarea hipertrofiei concentrice ventriculare semnificative, cu scăderea capacității de efort, durere toracică, aritmii sau insuficiență cardiacă congestivă. Un gradient mediu sub 50 mm Hg nu produce în mod obișnuit o invalidare suficientă pentru a necesita operația, dar corectarea trebuie luată în considerare la pacienții asimptomatici dacă gradientul trece de 50-60 mm Hg și aria de secțiune este sub 0,5 cm/m^2. O altă indicație pentru intervenția chirurgicală o constituie deteriorarea funcției sistolice a ventriculului stâng identificată prin echocardiografie sau studii cu radionuclizi. Niveluri moderate ale stenozei, de semnificație incertă, pot fi evaluate suplimentar prin teste de efort. Depistarea unei reduceri a capacității de efort, a unei scăderi anormale a fracției de ejecție ca răspuns la exercițiu, a aritmiilor și congestiei pulmonare prin testare la efort reprezintă în mod obișnuit o indicație pentru operație. Scopul este să se stabilească indicația chirurgicală pe baza degradării datelor fiziologice, dar de natură reversibilă, înaintea afectării cardiace ireversibile. Operația este indicată la aproape toți pacienții care devin simptomatici. La pacienții cu stenoză subvalvulară, operația este indicată atunci când gradientul trece de 40-50 mm Hg sau când apar primele semne de interesare a valvei aortice, înaintea dezvoltării insuficienței aortice semnificative, urmărindu-se conservarea valvei aortice.

Manifestări clinice. Nou-născuții cu stenoză aortică severă prezintă insuficiență cardiacă congestivă, acidoză și sindrom de debit scăzut în primele zile de viață. Mulți copii de vârstă mai mare cu stenoză semnificativă sunt asimptomatici, accentuând importanța echocardiografiei și cateterismului în măsurarea severității anomaliei. Cele mai frecvente simptome sunt fatigabilitatea, dispneea, angina, aritmiile și sincopa, întâlnite la 30-50% dintre pacienți. De obicei acestea apar la pacienți cu gradient de peste 50-60 mm Hg și hipertrofie ventriculară stângă semnificativă.

Cele mai frecvente trei semne clinice sunt suflul sistolic ejecțional, șocul apexian puternic și unda de puls îngustă. Suflul sistolic este unul de tip ejecțional, aspru, audibil cel mai bine în spațiul II intercostal drept, cu iradiere largă spre gât și brațe. Un freamăt palpabil poate fi prezent. În maladiile cu evoluție îndelungată și hipertrofie ventriculară stângă șocul apexian este puternic și bine bătut. Presiunea pulsului este adesea diminuată când stenoza este severă, dar poate fi și normală. Suflul diastolic poate indica o insuficiență aortică concomitentă.

Electrocardiograma, prin faptul că indică gradul hipertrofiei stângi, constituie un ghid noninvaziv cu sensibilitate medie în evaluarea severității stenozei aortice, dar are și limitări distincte. Modificările obișnuite sunt semnele de hipertrofie ventriculară stângă și subdenivelare secundară a segmentului ST și inversarea undelor T. La un gradient de peste 50 mm Hg, se poate observa un pattern de forțare a ventriculului stâng. Unii pacienți pot avea obstrucție severă cu modificări mici pe electrocardiogramă. Radiografia toracică poate arăta semne de congestie pulmonară și cardiomegalie sau poate fi normală la pacienții cu stenoză moderată.

Echocardiografia este utilă în stabilirea diagnosticului și trebuie să se efectueze imediat ce se ridică suspiciunea acestuia. Este indicat să se determine gradientul transvalvular și mărimea inelului valvular și să se evalueze tractul de ejecție al ventriculului stâng subvalvular. La pacienții cu stenoză

supravalvulară, RMN se va efectua pentru descriera anatomiei și aprecierea arcului aortic și arterelor pulmonare periferice. Dacă se suspectează diagnosticul sau dacă gradientul este de semnificație incertă, testul de efort și cateterismul cardiac trebuie luate în considerare.

Tratament. ***Stenoza aortică valvulară.*** Stenoza aortică neonatală necesită intervenție urgentă. Valvuloplastia cu balon și valvotomia chirurgicală utilizând bypass cardiopulmonar au fost folosite cu succes. Terapia inițială depinde de numeroși factori, incluzând gradul degenerării valvulare, mărimea inelului valvular și prezența patologiei asociate. Valvuloplastia cu balon inițială s-a dovedit a fi mai potrivită la copiii cu valve bicuspide bine formate și în caz de inel valvular de mărime adecvată. Atunci când este realizabilă, această abordare înlătură necesitatea intrării în sala de operație a unor nou-născuți în stare critică. La nou-născuții cu o anatomie valvulară mai primitivă, precum aceia cu valvă bicuspidă extrem de subțire sau cu valvă cu o singură cuspidă sau la pacienții cu inel mic, aproape hipoplazic, terapia chirurgicală asigură cele mai bune rezultate inițiale. În orice caz, valvuloplastia inițială trebuie considerată drept paleativă, corecția chirurgicală ulterioară fiind aproape întotdeauna necesară mai târziu în viață.

Valvotomia chirurgicală se execută cu pacientul în bypass cardiopulmonar și stop cardioplegic. Se incizează aorta ascendentă printr-o incizie curbă, care coboară în sinusul noncoronarian. Pentru măsurarea diametrului orificiului stenotic înainte și după comisurotomie, sunt utile dilatatoare Hegar calibrate. În estimarea mărimii anulare adecvate sunt folosite nomograme bazate pe suprafața corporală a copilului. Se practică apoi valvotomia prudentă, incizând zona stenotică fuzionată deasupra comisurii (Fig. 17-5). Supracorectarea poate duce la ruperea valvei și producerea insuficienței aortice. Inelul se dezvoltă de obicei pe măsură ce se stabilește fluxul anterograd.

În cazul stenozei valvulare, comisurile fuzionate se incizează cu grijă cu ajutorul unui bisturiu mic, separându-se cu atenție comisurile fuzionate exact pe centrul rafeului fibros, cu scopul de a rămâne o margine groasă pe fiecare dintre cele două cuspe care sunt separate. Incizia se va prelungi până la peretele aortic sau se va termina la 1-2 mm de acesta, în funcție de anatomie. Incizia comisurilor trebuie să se limiteze la zona în care acestea sunt bine formate. În cazul valvei bicuspide clasice, comisura dintre cuspa dreaptă și stângă este subdezvoltată. De obicei nu se practică nici o incizie în această zonă, lăsându-se valva ca valvă bicuspidă. Țesutul primitiv, hipoplazic, îngroșat al foiței valvulare este parțial incizat pentru a scădea grosimea și a îmbunătăți mobilitatea valvei. La copiii mai mari cu stenoză izolată a valvei bicuspide, valvuloplastia cu balon este adesea tratamentul de elecție.

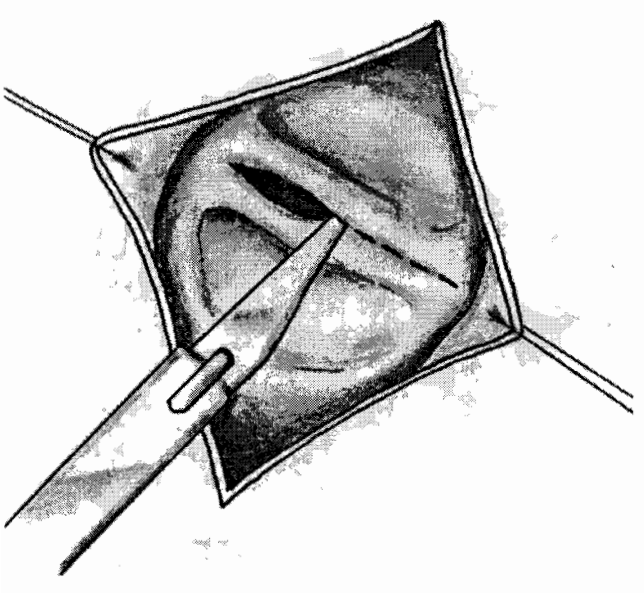


Fig.17-5. Valvotomie chirurgicală a unei valve aortice bicuspide congenitale.

Înlocuirea valvulară este rezervată copiilor cu hipoplazie anulară semnificativă sau acelora cu stenoză recurentă. Atunci când este prezentă hipoplazia anulară semnificativă este adesea necesară o procedură complexă de înlocuire valvulară-lărgire a inelului valvular. Astfel, la copiii care au suferit în prealabil corecție a stenozei valvulare sau subvalvulare se poate dezvolta o insuficiență aortică progresivă sau stenoză recurentă combinată cu insuficiență progresivă, necesitând reintervenție pentru înlocuire valvulară.

Majoritatea copiilor care necesită înlocuire valvulară sunt tratați prin procedura Ross (autotransplant cu valvă pulmonară). Atunci când este prezentă hipoplazia anulară semnificativă se practică înlocuirea originii aortei folosindu-se un homograft uman crioconservat sau o combinație dintre procedura Ross și lărgirea originii aortei. Utilizarea de valve protetice este proscrisă pe cât posibil la copii, întrucât xenografturile (bioprotezele) au o rată crescută de eșec prin calcificare progresivă, iar protezele mecanice necesită anticoagulare pe termen lung.

Riscul operator pentru repararea stenozei aortice critice la nou-născuți este semnificativ, mortalitatea situându-se între 10-30%, depinzând de mărimea inelului valvular și de gradul de hipoplazie ventriculară stângă. Pentru copiii mai mari, riscul operator pentru repararea stenozei aortice valvulare este mai mic, cu mortalitate sub 1%. Reintervenția tardivă este adesea necesară la pacienții care au suferit corecția precoce în timpul vieții, dar ea poate fi amânată pentru mulți ani dacă procedura inițială a fost reușită. Înlocuirea valvulară este adesea necesară ca procedeu secundar după 10-15 ani. Mortalitatea operatorie este de aproximativ 1% pentru procedura Ross și pentru alte tehnici de înlocuire valvulară care nu necesită lărgire anulară extensivă.

Hsieh și colaboratorii au raportat rezultatele pe termen lung la 59 de pacienți după ce au fost urmăriți în medie timp de 18 ani. Din cei 13 pacienți care au decedat, moartea subită a survenit la 7, dintre care cel puțin 4 erau cunoscuți cu boală reziduală semnificativă. Analiza statistică a indicat că probabilitatea de reintervenție crește de la 2% la 5 ani la 44% la 22 de ani. Dobell și colaboratorii au raportat rezultate mai descurajatoare; o treime din grup a necesitat repetarea intervenției în primii 10 ani.

Elkins și colaboratorii au analizat 301 pacienți cu valvuloplastie cu balon sau chirurgicală. Înlocuirea valvulară consecutivă a fost necesară la 160 de pacienți a căror evoluție a fost urmărită ulterior pentru evaluarea eficienței înlocuirii valvulare. Supraviețuirea a fost semnificativ mai bună după operația Ross decât după alte forme de înlocuire valvulară. În mod similar, riscul de reintervenție a fost mai redus după operația Ross (87% fără reintervenție la 9 ani) decât după alte forme de înlocuire valvulară (55% fără reintervenție la 9 ani). Operația Ross oferă avantaje semnificative față de

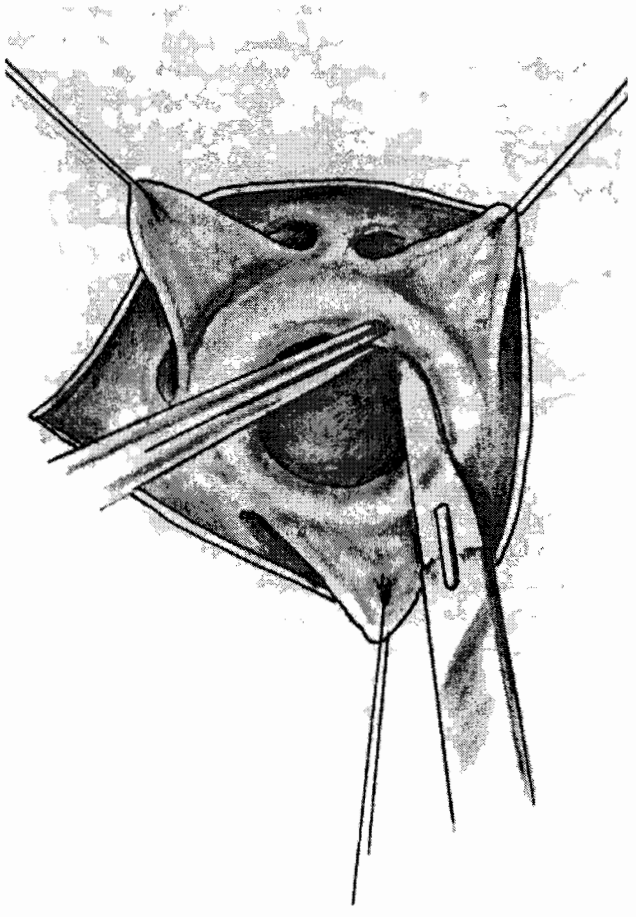


Fig. 17-6. Rezecția unei membrane subaortice, cu retracție blândă a cuspelor aortice și rezecția precisă a membranei fibroase subaortice.

celelalte forme de înlocuire valvulară la copii, cu rate de supraviețuire mai bune și intervale de timp fără reintervenție mai mari, precum și o mai bună calitate a vieții.

Toți pacienții supuși tratamentului pentru stenoză aortică congenitală vor trebui evaluați la intervale de 1 an pe perioadă nedefinită, cu echocardiografii efectuate pentru evaluarea funcției valvulare și pentru detectarea oricărei lărgiri a inelului aortic. Înainte de a permite pacienților efectuarea unor eforturi fizice importante, aceștia vor fi supuși unor teste de efort. Progresele pe termen lung diferă, mulți pacienți mergând dincolo de 20 de ani fără să aibă probleme secundare. Majoritatea studiilor indică faptul că cel puțin 30-50% dintre pacienți necesită o procedură operatorie ulterioară în 10-20 de ani. O dată ce înlocuirea valvulară este necesară, rezultatele tardive după procedura Ross sunt deosebit de bune, dar acești pacienți vor trebui urmăriți pe termen lung întrucât tardiv poate fi necesară o nouă reintervenție.

Stenoza subvalvulară. Pentru tratamentul pacienților cu *îngustare inelară subvalvulară discretă*, cuspele vor fi retractate cu grijă și inelul fibrotic excizat (Fig. 17-6). Vizualizarea excelentă este necesară pentru prevenirea lezării bazei valvei aortice, valvei mitrale sau căii de conducere în septul interventricular. Inelul stenozant poate fi constituit din țesut fibros suplu care poate fi îndepărtat cu ușurință sau poate fi o structură fibroasă, groasă. Inelul fibros cuprinde adesea baza cuspei coronare stângi a valvei aortice și foița anterioară a valvei mitrale, trebuind îndepărtat cu grijă din aceste arii. De obicei inelul fibros se întinde pe aproximativ 270 de grade din circumferința tractului de ejecție al ventriculului stâng. Este necesară excizia completă.

La mulți pacienți cunoscuți cu inel fibros, este de asemenea prezentă o obstrucție subvalvulară mai difuză, care neluată în seamă duce la o incidență crescută a recurenței și restenozării tardive. Chirurgul trebuie să caute cu atenție obstrucția fibromusculară în timpul operației, iar dacă o găsește trebuie să rezece o parte musculară din sept, similar intervenției pentru SSHI. Obstrucția subvalvulară se poate reface după corecția operatorie inițială, în special la pacienții care au obstrucție fibromusculară difuză. Incidența reintervenției ulterioare se reduce printr-o mai agresivă utilizare a miotomiei septale și miectomiei în timpul operației inițiale de corecție a obstrucției subvalvulare.

Obstrucția subvalvulară difuză sau *tuneliformă* necesită rezecție extensivă a țesutului fibromuscular din tractul de ejecție al ventriculului stâng. Operația este similară miotomiei și miectomiei efectuate pentru SSHI. Aceasta este suficientă

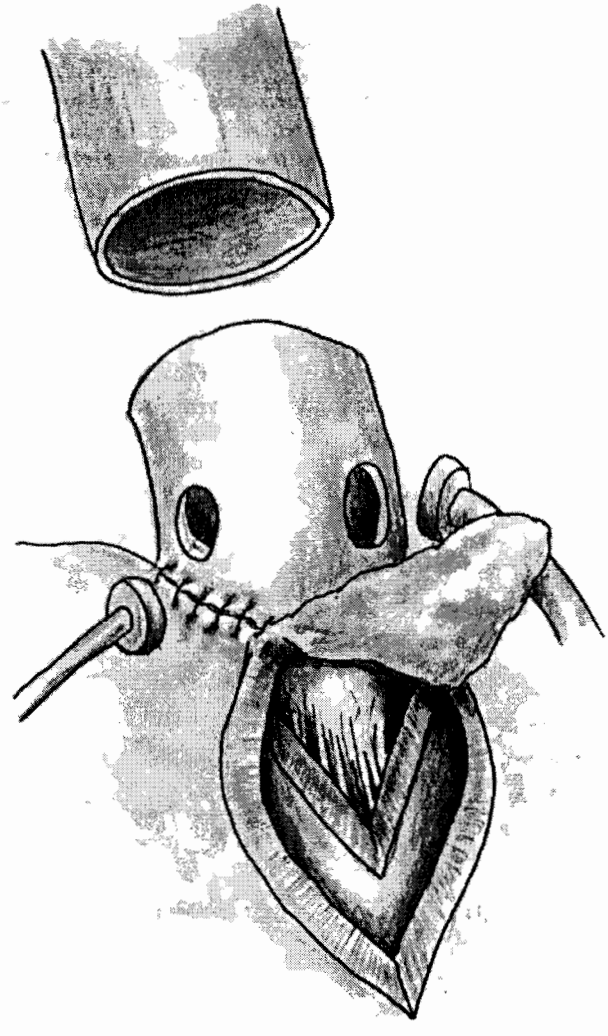


Fig. 17-7. Tehnica înlocuirii largi a originii aortice cu homograft sau autograft pulmonar. Se observă că inciziile se practică atât în septul subiacent, cât și în peretele liber al ventriculului drept; acestea se repară cu patch-uri, lărgindu-se atât tractul de ejecție al ventriculului stâng, cât și al ventriculului drept. Arterele coronare se reimplantează în noua rădăcină aortică.

în majoritatea cazurilor, deși pacienții cu obstrucție severă a tractului de ejecție al ventriculului stâng pot avea o combinație de hipoplazie anulară cu obstrucție subvalvulară și pot necesita aortoventriculoplastie. Procedura inițială de aortoventriculoplastie a fost descrisă de Komo, utilizându-se lărgirea cu patch de Dacron a tractului de ejecție al ventriculului stâng și a inelului aortic și înlocuirea valvei aortice cu o proteză mecanică. Pacienții care necesită aortoventriculoplastie sunt mai frecvent tratați cu înlocuire largă a originii aortei folosindu-se homograft sau prin combinarea procedurii Ross și lărgirea cu patch a tractului de ejecție (Fig. 17-7). Aceste tehnici evită terapia anticoagulantă, iar procedeul Ross are de asemenea avantajul că permite creșterea.

SSHI. Majoritatea pacienților cu SSHI sunt inițial tratați medicamentos, operația fiind rezervată celor cu obstrucție severă simptomatică și care nu se ameliorează cu terapie medicamentoasă. Se folosesc de obicei blocanți beta-adrenergici sau blocanți ai canalelor de calciu. Miotomia chirurgicală și miectomia sunt indicate la pacienții simptomatici cu un gradient de ejecție de 50 mm Hg sau mai mare, în ciuda medicației.

Folosindu-se o abordare transaortică, se excizează din sept un bloc rectangular de mușchi ventricular pornind chiar de sub valva aortică, mergând în profunzimea septului câțiva centimetri și terminându-se la nivelul capătului foiței anterioare a valvei mitrale. Miectomia trebuie să fie între 0,5 și 1,5 cm lărgime și trebuie să se situeze la stânga ostiumului coronar drept pentru evitarea lezării căii de conducere. După definitivarea procedurii, îndepărtarea gradientului trebuie să fie confirmată prin măsurarea presiunii aortice și din ventriculul stâng.

Stenoza supravalvulară. În cazul stenozei în clepsidră, lărgirea ariei stenotice prin adăugarea unui patch de Dacron sau pericard duce la o corecție excelentă. Înainte de plasarea patch-ului se va exciza în întregime, dacă este posibil, creasta fibroasă de deasupra joncțiunii sino-tubulare. De obicei se plasează un patch bilobat cu extensie în sinusurile Valsalva drept și noncoronarian (Fig. 17-8). Acest fapt deschide joncțiunea sino-tubulară și conferă o îndepărtare eficientă a obstrucției. O metodă alternativă este excizia totală a zonei supravalvulare de stenoză și efectuarea unei anastomoze termino-terminale între aorta distală și rădăcina aortei, avansând mici „limbi" din aorta distală în sinusurile Valsalva noncoronarian și coronarian drept pentru a le lărgi. Incidența reintervenției este mai mică după corectarea stenozei supravalvulare.

Bolile congenitale ale valvei mitrale

Anomaliile congenitale ale valvei mitrale sunt rare, însumând sub un procent din totalul cazurilor de maladie congenitală cardiacă. Reumatismul articular acut, endocardita și cardiomiopatia pot produce afectarea valvei mitrale în timpul copilăriei. Insuficiența mitrală severă de cauză ischemică se întâlnește la copii numai în asociere cu originea aberantă a arterei coronare stângi.

Morfopatologie. Ruckman și Van Praagh au descris patru tipuri generale de anomalii congenitale ale valvei mitrale: (1) stenoza mitrală congenitală tipică, cu grade variate de obliterare și fuziune a cordajelor tendinoase și a aparatului subvalvular și deficiență ușoară-moderată a țesutului pânzei valvulare, fiind cea mai comună formă (50%) dintre maladiile congenitale ale valvei mitrale. Insuficiența mitrală poate fi concomitent prezentă din cauza dilatației inelului valvular, prolapsului valvelor, deschiderii anormale, deficienței țesutului pânzei valvulare și restricției subvalvulare. (2) „Valva mitrală parașută" adevărată este relativ rară. Termenul de

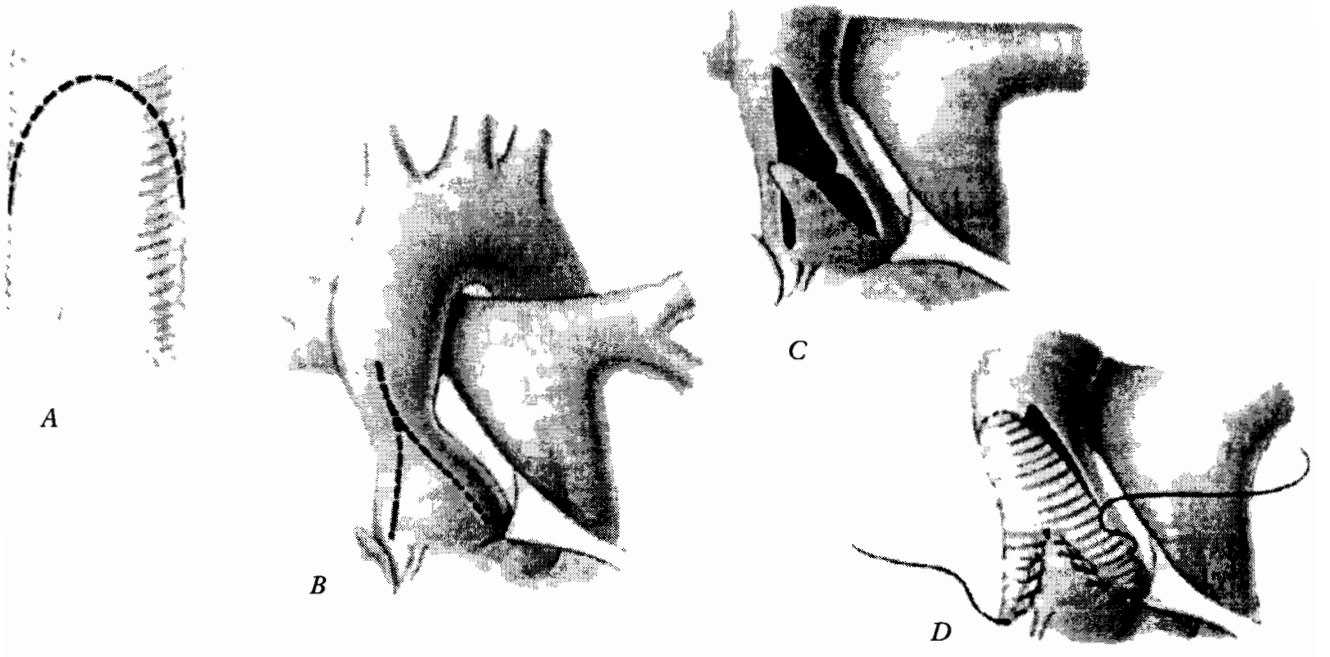


Fig. 17-8. Aortoplastia cu patch bilobat descrisă de Doty și colaboratorii pentru repararea stenozei aortice supravalvulare. *A.* Se taie un patch bilobat. *B.* Incizia aortică se prelungește în jos în sinusul noncoronarian, cu o a doua incizie extinsă în jos între arterele coronariene stângă și dreaptă. *C.* Zona aortică fibroasă se incizează în două locuri separate. Posterior, inelul fibros din peretele aortei se excizează. *D.* Patch-ul (Dacron sau pericard) se suturează pe aria de aortotomie, cu plasarea capetelor acestuia la vârful fiecărei incizii, lărgind efectiv rădăcina aortei. (Din: *Doty et al: Intravalvular aortic stenosis, J Thorac Cardiovasc Surg 74:362, 1977; și Stark J, de Leval M (eds): Surgery for Congenital Heart Disease. New York, Grune & Stratton, 1983, p 449, cu permisiunea autorilor.*)

„valvă mitrală parașută" definește inserția tuturor cordajelor tendinoase pe un singur mușchi papilar, scurtat. Acesta produce reducerea mobilității foițelor, cu obstucție valvulară. Mai frecvent, morfopatologia cuprinde un spectru cuprins între o stenoză mitrală congenitală tipică, rezultată din fuziunea sau obliterarea cordajelor „în evantai", și „valva mitrală parașută", ca rezultat al unui mușchi papilar adevărat unic. (3) O formă mai severă de stenoză mitrală congenitală apare atunci când inelul mitral este semnificativ hipoplazic. Stenoza mitrală cu hipoplazie anulară poate fi parte a obstrucției difuze a tractului de ejecție al ventriculului stâng. Un anumit grad de hipoplazie anulară este prezent la 40% din pacienții cu stenoză mitrală congenitală. (4) Stenoza mitrală supraanulară este o condiție relativ rară, rezultând dintr-un inel supraanular de țesut conjunctiv în atriul stâng ce produce stenoză fiziologică.

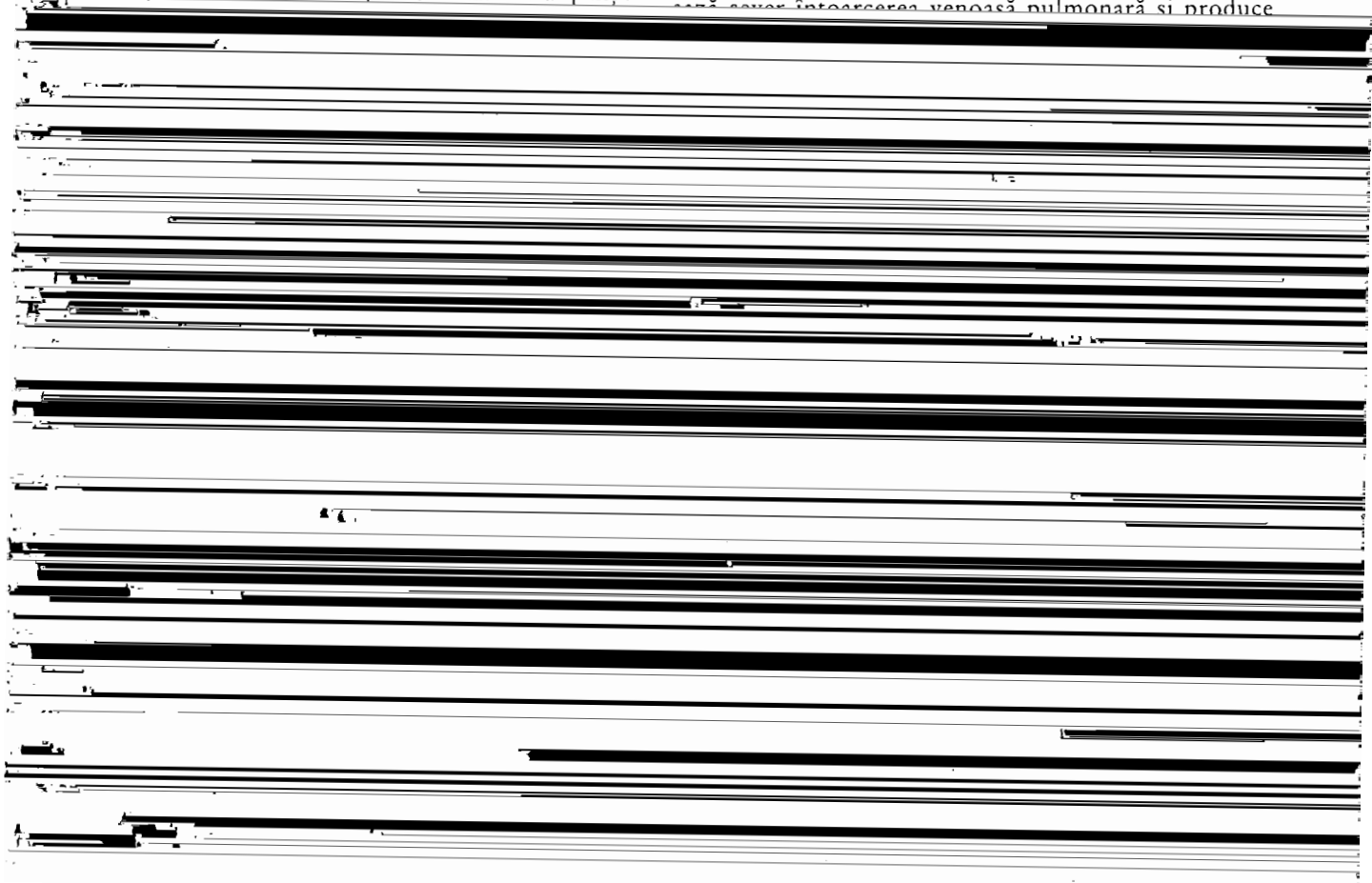
Malformații cardiace asociate apar la 75% din pacienții cu obstrucție mitrală congenitală. Acestea cuprind defectul septal ventricular (30%), stenoza aortică valvulară (29%), atrezia aortică și sindromul cordului stâng hipoplazic (29%), forme mai puțin severe de obstrucție supravalvulară a TEVS (30-60%) și coarctația de aortă (27%). Un mușchi ventricular stâng anormal și fibroelastoză endocardică apar la majoritatea pacienților cu stenoză mitrală și obstrucție difuză a TEVS și la aproape 50% din toți pacienții cu stenoză mitrală congenitală. Combinația dintre inelul mitral supraanular, valva mitrală parașută, obstrucția tractului de ejecție a ventriculului stâng și coarctația de aortă constituie complexul Shone.

Manifestări clinice. Simptomele de congestie venoasă pulmonară apar adesea în primul an de viață și includ dispneea, ortopneea și edemul pulmonar. În cazul netratării, aproximativ o jumătate dintre pacienti mor în primele 6 luni de la apariția

Rezultate. Coles a raportat experiența operatorie pe 48 de pacienți, cu o mortalitate operatorie de numai 2,9%. Acest studiu sugerează îmbunătățirea rezultatelor pe termen lung atunci când a fost posibilă reconstrucția valvulară, comparativ cu un grup similar de pacienți care au suferit înlocuire valvulară mitrală. Kodoba a raportat o rată de supraviețuire la 5 ani de numai 43% după înlocuirea valvei mitrale în timpul primului an de viață și o rată de numai 45% din cazuri la care nu a fost necesară reintervenția în primii 3 ani.Cei mai importanți factori care afectează supraviețuirea sunt severitatea defectelor asociate și eficiența funcției ventriculare stângi. După intervenție, evoluția tardivă indică rezultate mai bune atunci când s-a realizat repararea valvulară, aceasta fiind preferabilă oricând înlocuirii valvulare. Experiența noastră cu mai mult de 70 de cazuri de proceduri efectuate pentru anomalii congenitale ale valvei mitrale în timp de 15 ani sugerează că repararea valvulară este realizabilă la peste 90% dintre pacienți, cu o mortalitate operatorie de aproximativ 1%. Rezultatele pe termen lung după reconstrucția valvulară sunt excelente.

Cor triatriatum

Morfopatologie. Această anomalie poate fi privită ca o variantă a drenajului venos pulmonar total anormal, cu deosebirea că sinusul venos pulmonar comun neresorbit drenează în atriul stâng printr-o apertură limitată, și nu printr-o venă verticală în partea dreaptă a inimii. Camera venoasă comună se află superior și posterior de atriul stâng, existând un diafragm ce separă această cavitate de adevăratul atriu stâng, în care această anexă se deschide. O mică deschidere în diafragmul muscular gros este singura comunicare între camera venoasă pulmonară situată superior și adevărata cavitate atrială situată inferior. Aceasta obstru-



Tratament. Necesitatea unei intervenții precoce variază în funcție de severitatea obstrucției venoase pulmonare. Operația trebuie executată prompt la pacienții cu obstrucție severă, din cauza dezvoltării rapide a hipertensiunii pulmonare. Pacienții cu obstrucție mai puțin severă, cu șunt semnificativ stânga-dreapta pot fi operați mai târziu în copilărie, ca în cazul corecției defectului septal atrial izolat.

În timpul primului an de viață poate fi utilizată oprirea circulatorie hipotermică, cu toate că tehnici de perfuzie standard se folosesc la pacienții de vârste mai mari. Defectul este abordat prin atriul stâng, lărgind defectul septal atrial și excizând membrana din atriul stâng pentru crearea unei camere atriale stângi comune, neobstruate. Acest fapt elimină orice obstrucție din calea drenajului venos pulmonar și asigură un flux sanguin nerestricționat prin valva mitrală. Defectul septal atrial este închis cu un patch de pericard. Riscul operator este redus, cu o mortalitate sub 1% și rezultate excelente la distanță, pacienții care supraviețuiesc manifestând o condiție fiziologică normală.

FLUX SANGVIN PULMONAR CRESCUT (ȘUNTURI STÂNGA-DREAPTA)

Persistența canalului arterial

Persistența canalului arterial este una dintre cele mai frecvente forme de boală congenitală cardiacă, reprezentând în jur de 10% din toate cazurile de boală congenitală cardiacă. Incidența crescută a patenței ductale la prematuri este larg recunoscută, variind invers proporțional cu greutatea la naștere și vârsta gestațională, înscriindu-se ca frecvență între 25% și 100%. Prezența unui canal arterial patent reprezintă o condiție fiziologică normală la prematurii severi. La nou-născuții la termen incidența patenței ductale este mult mai rară, reprezentând un adevărat eveniment patologic. Persistența canalului arterial este de 2-3 ori mai frecventă la sexul feminin decât la copiii de sex masculin.

Canalul arterial, ce se dezvoltă ca un rest embriologic al arcului aortic al șaselea stâng, constituie o cale fetală normală importantă care leagă artera pulmonară la bifurcația ei de aortă imediat dincolo de originea arterei subclavii stângi. Prin acest canal, sângele scurtcircuitează în timpul vieții embrionare plămânii colabați, mergând direct din artera pulmonară în aortă. Ductul se închide în mod normal în câteva zile după naștere, la expansionarea plămânilor, devenind ligamentul arterial fibros.

Stimulii fiziologici răspunzători de închiderea ductului au fost studiați în detaliu. Modificarea presiunii parțiale a oxigenului în sângele arterial exercită un puternic stimul asupra închiderii canalului. Un mecanism important al închiderii se bazează pe structura histologică particulară a pereților canalului, care este diferită de cea a arterei pulmonare și aortei. Pe măsură ce canalul se închide, pereții acestuia se contractă, membrana elastică internă se fragmentează, iar mușchiul neted pătrunde în lumen, astfel încât fibroza progresivă obliterează canalul patent. Prostaglandinele naturale se opun închiderii canalului. La nou-născuții la termen, țesutul ductal este mai responsiv la oxigen, rezultând închiderea ductului, pe când la prematuri predomină efectul prostaglandinelor, conducând la creșterea patenței acestuia.

Închiderea unui canal permeabil poate fi semnificativ accelerată prin administrarea de indometacin, care blochează sinteza de prostaglandine ce se opun în mod normal contracției mușchiului neted ductal. În contrast, patența ductală poate fi menținută, atunci când este necesar, printr-o perfuzie intravenoasă cu prostaglandină E1.

Morfopatologie și fiziopatologie. Diametrul tipic al canalului este între 5 și 7 mm, deși poate varia între limite de 2-3 mm minim până la peste 10 mm. Lungimea canalului variază între 5 și 10 mm. Anomaliile asociate apar în aproximativ 15% din cazuri; cele mai comune sunt defectul septal ventricular și coarctația de aortă, deși persistența canalului poate apărea în asociere cu multe alte defecte cardiace congenitale.

În funcție de diametrul ductului, un volum variabil de sânge este șuntat din aortă în artera pulmonară, constituind un șunt stânga-dreapta. La ducturile mari raportul Q_p/Q_s poate fi 3:1 sau mai mare. Severitatea simptomelor este direct proporțională cu mărimea șuntului.

Rezistența vasculară pulmonară crescută din timpul vieții fetale scade progresiv în prima lună de viață. La unii copii cu duct patent, debitul sanguin pulmonar crescut conduce la menținerea crescută a rezistenței vasculare pulmonare, rezultând hipertensiune pulmonară. Rezistența vasculară pulmonară scade de obicei imediat după închiderea ductului la valori normale, înregistrându-se însă o regresie parțială în cazul în care aceasta a fost crescută pentru o lungă perioadă de timp. La unii pacienți, rezistența vasculară pulmonară poate deveni fixă încă de la vârsta de 5-6 ani, ducând la șunt dreapta-stânga și cianoză. Pacienții cu persistența canalului arterial au o susceptibilitate crescută la endocardită bacteriană.

Manifestări clinice. La prematuri, un duct patent mare poate cauza insuficiență cardiacă severă, în vreme ce majoritatea nou-născuților la termen sau copiilor mai mari sunt asimptomatici. Atunci când simptomele sunt prezente, cele mai frecvente sunt palpitațiile, dispneea și scăderea toleranței la efort. Simptomele de insuficiență cardiacă congestivă se pot dezvolta la vârsta de adult. Aproximativ 40% din pacienții cu duct patent mare mor înainte de vârsta de 45 de ani dacă nu sunt tratați. Specific persistenței canalului arterial este suflul continuu „de mașinărie", unul dintre cele mai distinctive semne ale medicinii clinice. O undă de puls largă este întâlnită de obicei la ducturile largi, produsă de scăderea presiunii diastolice. În cazul ducturilor extrem de largi, presiunea diastolică poate înregistra niveluri foarte joase și se poate asocia cu manifestări clinice periferice similare celor din insuficiența aortică. Pot fi prezente semne de congestie pulmonară.

La prematuri, diagnosticul se poate pune pe baza detectării unei presiuni largi a pulsului cu ajutorul unui cateter în artera ombilicală și se poate confirma prin echocardiografie. Radiografia toracică arată de obicei creșterea fluxului sanguin pulmonar. La copiii mai mari diagnosticul se pune pe baza suflului caracteristic și prin echocardiografie. Cateterismul se folosește de obicei numai pentru tratamentul copiilor cu persistența canalului arterial și nu este necesar în scop diagnostic. La pacienții adulți, cateterismul diagnostic se practică în vederea măsurării rezistenței vasculare pulmonare, evaluării lungimii ductale sau detectării unei calcificări care ar face dificilă reparația.

Tratament. Închiderea canalului poate fi realizată la majoritatea prematurilor prin tratament cu indometacin, aceasta realizându-se la aproximativ 90% dintre pacienți după două sau trei cure. Intervenția chirurgicală este indicată la prematurii cu insuficiență respiratorie severă care nu răspund la terapia cu indometacin. La nou-născuții la termen

care nu au insuficiență cardiacă congestivă, închiderea canalului se va practica între vârsta de 6 luni și 2 ani. Inserția intraluminală a unui dispozitiv în spirală (*coil*) conceput special, în laboratorul de cateterism cardiac, are ca rezultat obliterarea cu succes a ductului permeabil la marea majoritate a copiilor mai mari. Secționarea chirurgicală este recomandată la copiii cu un duct cu diametru mare sau unul extrem de scurt, la care ocluzia cu dispozitiv este mai riscantă sau irealizabilă. Mortalitatea intervenției de închidere a canalului arterial tinde către zero.

Mikhail și colaboratorii au raportat experiența privind închiderea operatorie prin mică toracotomie posterolaterală la 306 copii cu vârsta medie de 11 zile, fără nici un deces. Unele centre au utilizat recent abordarea toracoscopică în vederea închiderii canalului, cu rezultate excelente, deși beneficii clinice suplimentare față de tehnicile standard sunt greu de documentat. Ocluzia prin dispozitiv la copiii mai mari se bucură de asemenea de un risc operator mic, cu mortalitate aproape zero și înregistrează rezultate excelente pe termen mediu.

Tehnica operatorie. Pentru închiderea operatorie, canalul patent va fi expus printr-o incizie scurtă, posterolaterală în spațiul IV intercostal. La prematuri, canalul patent este ligaturat dublu cu fir gros de mătase sau ocluzionat dublu cu clipsuri metalice; durata intervenției este de obicei sub 30 de minute și procedura este extrem de sigură. La copiii mai mari se preferă tehnica secționării chirurgicale complete. Pe aorta adiacentă ductului se montează clampe pentru ocluzie parțială, iar pe artera pulmonară se montează o clampă unghiulară în zona originii ductului. Ductul este secționat cu atenție și fiecare porțiune este cusută prin sutură continuă monofilament în dublu strat. Se va avea grijă ca linia de sutură să fie îmbinată perfect cu aorta pentru evitarea formării tardive de anevrisme din cauza unui diverticul ductal neobliterat.

Fereastra aortopulmonară

Fereastra aortopulmonară este o anomalie rară. La Toronto Children's Hospital, doar 23 din 15.000 de pacienți cu boli cardiace congenitale care au fost consultați pe o perioadă de 20 de ani, au avut fereastră aortopulmonară.

Morfopatologie și fiziopatologie. Din punct de vedere embriologic, defectul ia naștere prin dezvoltarea incompletă a septului spiral care divide trunchiul arterial primitiv în arterele aortă și pulmonară. Persistența trunchiului arterial este o malformație mai severă de cauză similară. Deschiderea sau fereastra dintre artera pulmonară și artera aortă poate varia în diametru între 5 și 30 mm. De obicei este localizată proximal, lângă ostiumul arterelor coronare. Cel puțin 30% dintre pacienți prezintă o malformație cardiacă asociată severă.

Șuntul mare stânga-dreapta rezultat este similar celui întâlnit în canalul arterial permeabil mare sau în defectul septal ventricular. Evoluția clinică este rapid progresivă din cauza șuntării masive, cu dezvoltare precoce a insuficienței cardiace congestive severe. Creșterea rezistenței vasculare pulmonare survine rapid, la vârsta de 6 luni.

Manifestări clinice. Datele clinice pot fi identice cu cele din canalul arterial permeabil larg, cu suflu continuu și presiune susținută a pulsului. Adesea însă este prezent numai suflul sistolic din cauza hipertensiunii pulmonare severe. Diagnosticul diferențial include canalul permeabil larg, defectul septal ventricular și trunchiul arterial comun.

Diagnosticul se pune ușor prin echocardiografie și poate fi confirmat prin RMN, dacă este necesar. Cateterismul cardiac nu este de obicei necesar până în momentul în care copilul este mai mare și se suspectează o rezistență vasculară pulmonară fixă.

Tratament. Intervenția chirurgicală trebuie efectuată imediat după stabilirea diagnosticului, dată fiind rapiditatea dezvoltării bolii vasculare ireversibile. Se utilizează de obicei un abord transaortic, iar defectele mari se închid cu un patch protetic. Artera pulmonară se clampează separat. Se va avea grijă să nu se lezeze arterele coronare și vena pulmonară. La pacienții operați în primul an de viață sau înainte de dezvoltarea bolii vasculare pulmonare severe, rezultatele sunt excelente. Riscul operator este proporțional cu gradul creșterii rezistenței vasculare pulmonare, mortalitatea operatorie generală fiind sub 5%.

Defectele septale ventriculare

Defectul septal ventricular reprezintă o formă frecventă a bolii cardiace congenitale, constituind 20-30% din defectele congenitale. Nu se cunosc factori etiologici. Anomaliile asociate sunt frecvente. Acestea includ persistența canalului arterial, coarctația de aortă, defectul septal atrial, obstrucția tractului de ejecție a ventriculului stâng, tetralogia Fallot, ventriculul drept cu dublă cale de ieșire, transpoziția vaselor mari, trunchiul arterial comun și insuficiența aortică prin prolaps al unei cuspe aortice prin defectul septal ventricular.

Morfopatologie și fiziopatologie. Defectele septale ventriculare au fost clasificate în funcție de localizarea lor în septul ventricular: (1) perimembranos, (2) defect în calea de intrare posterioară sau de tip canal atrioventricular, (3) defect în calea de ieșire sau supracristal și (4) muscular (Fig. 17-9).

Defectele septale ventriculare perimembranoase (Fig. 17-10) sunt cele mai frecvente la pacienții care necesită chirurgie, însumând 80% din cazuri. Aceste defecte interesează septul

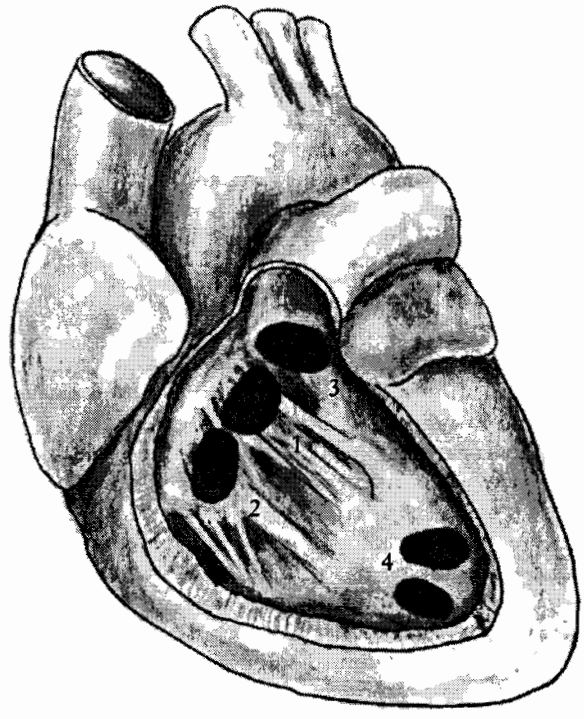


Fig. 17-9. Localizarea diferitelor tipuri de defecte septale ventriculare: (1) perimembranos; (2) al căii de intrare sau de tip canal atrioventricular; (3) al căii de ieșire sau supracristal; și (4) muscular.

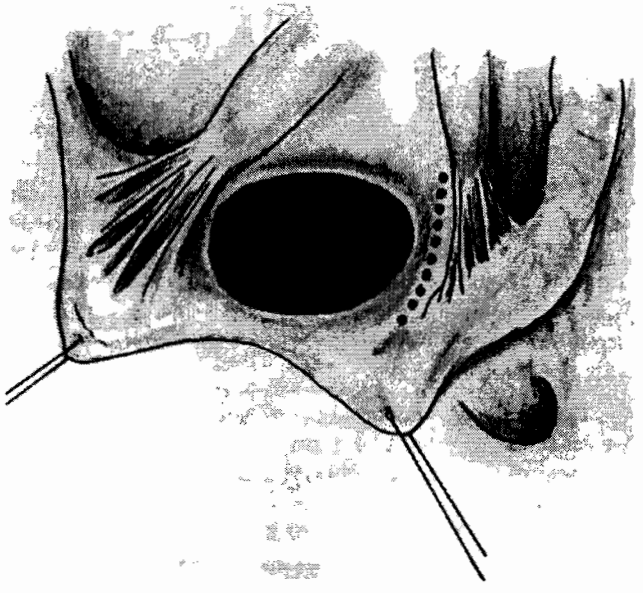


Fig. 17-10. Ilustrarea defectului septal ventricular perimembranos, asa cum apare acesta chirurgului prin valva tricuspidă. Linia punctată indică localizarea căii de conducere de-a lungul marginii defectului. Sinusul coronar se observă în cadranul inferior drept, în atriul stâng.

membranos și includ defectele de tip nealiniere (deplasare) întâlnite în tetralogia Fallot. Fasciculul Hiss este localizat de-a lungul porțiunii posterioare a septului, situate în dreapta, zonă în care se divide în ramura stângă și dreaptă. Defectul se poate extinde superior în septul din zona de ieșire a ventriculului, lângă inelul valvei aortice, care este adesea vizibil dinspre partea superioară a defectului. Obturarea operatorie cu patch de Dacron este frecvent realizabilă prin abord dinspre atriul drept prin valva tricuspidă (Fig.17-11).

În unele cazuri în care defectul este mare se poate utiliza pentru evidențierea lui o incizie de ventriculotomie dreaptă transversă. Baza foiței valvei tricuspide poate fi temporar

Fig. 17-11. Imagine intraoperatorie a unei închideri transatriale a unui defect septal ventricular perimembranos. Se utilizează un patch de Dacron pentru închiderea defectului, a cărui porțiune proximală se suturează în baza foiței valvei tricuspide. Se acordă atenție evitării țesutului de conducere situat in zonele inferioară și posterioară adiacente septului ventricular.

detașată pentru o mai bună vizualizare a porțiunii superioare a defectului. Posterior, suturile se practică adesea în baza foiței valvei tricuspide pentru evitarea țesutului de conducere situat de-a lungul crestei septului.

Un tip rar de defect perimembranos produce șuntarea din ventriculul stâng în atriul drept fie direct, fie printr-un țesut tricuspidian incomplet la baza inelului. Șuntul rezultat este de obicei mare, din cauza diferenței mari de presiune între ventriculul stâng și atriul drept.

Defectele în calea de intrare sau de tip canal atrioventricular sunt defecte perimembranoase care se extind posterior, dedesubtul mușchiului papilar și valvei tricuspide, interesând septul la nivelul căii de intrare. Țesutul de conducere trece adiacent la marginea septului, în mod similar cazurilor de defecte perimembranoase și va trebui să i se acorde atenție, pentru evitarea blocului cardiac în timpul reparării.

Defectele în calea de ieșire sau supracristale se localizează în septul infundibular, adiacent valvelor pulmonară și aortică. În consecință, insuficiența aortică este o trăsătură frecventă din cauza suportului deficitar la nivelul inelului aortic, combinat cu un efect Venturi prin șuntul stânga-dreapta. Aceste defecte se află la o distanță sigură de calea de conducere, astfel încât blocul cardiac nu constituie un risc, însă repararea concomitentă a valvei aortice este adesea necesară.

Defectele septale ventriculare musculare sunt cele mai frecvente, deși multe se închid spontan și nu necesită intervenție. Închiderea survine de obicei înainte de vârsta de 2-3 ani. Defectele musculare se localizează inferior, oriunde în septul muscular și sunt adesea multiple. Tipul rar de defect septal ventricular muscular cunoscut ca tip „brânză elvețiană" constă în multiple comunicări în ventriculul drept, făcând dificile vizualizarea și repararea.

Defectele septale ventriculare variază ca mărime între 3-4 mm până la peste 3 cm. Defectul poate fi clasificat ca restrictiv sau nonrestrictiv, ținându-se cont dacă nivelul presiunii ventriculare drepte se ridică la nivelul celei sistemice sau nu. În general, defectul nonrestrictiv este egal în diametru cu inelul aortic. La pacienții cu defect septal ventricular larg, nonrestrictiv, presiunea ventriculară dreaptă este egală cu cea sistemică, iar șuntul stânga-dreapta (Q_p:Q_s) poate fi 4:1 sau mai mare, conducând la congestie pulmonară și insuficiență cardiacă. La defectele mari gradul de șunt este dictat de nivelurile rezistențelor vasculare sistemică și pulmonară. În cazul unui defect vechi, rezistența pulmonară poate crește semnificativ producând modificări vasculare pulmonare ireversibile. Atunci când apare o creștere ireversibilă a rezistenței vasculare pulmonare, se poate dezvolta un șunt dreapta-stânga, conducând la cianoză. Această condiție patologică reprezintă sindromul Eisenmenger.

Defectele septale restrictive mici (Q_p:Q_s <1,5:1), care produc o creștere mică sau nu produc creșterea presiunii ventriculare drepte, au consecințe fiziologice imediate reduse. Riscul de endocardită bacteriană pe termen lung este crescut, aparent din cauza afectării endocardice produse de jetul de sânge prin defect. Unii cardiologi recomandă închiderea defectelor mici pentru scăderea riscului de endocardită pe tot timpul vieții, dar acest fapt este controversat și nu se efectuează de rutină.

Manifestări clinice. Pacienții cu defecte mici sunt de obicei asimptomatici, chiar dacă sunt prezente un suflu puternic și freamăt. În cazul defectelor mari, apar frecvent insuficiența cardiacă severă, dispneea și congestia pulmonară. Acești

pacienți pot avea simptome respiratorii frecvente și pneumonie sau pot manifesta o întârziere a creșterii și dezvoltării. Insuficiența cardiacă severă survine de obicei în primele câteva luni de viață sau mult mai târziu la vârsta de adult. Pacienții cu rezistență vasculară pulmonară crescută pot fi în mod înșelător asimptomatici timp de mai mulți ani, până când survin cianoza și hemoptiziile.

Radiografia toracică poate fi normală sau poate arăta cardiomegalie cu congestie pulmonară. Electrocardiograma arată de obicei semne de hipertrofie ventriculară stângă sau biventriculară. Echocardiografia este aproape întotdeauna diagnostică, arătând localizarea și mărimea defectului și orice altă anomalie cardiacă asociată. Echocardiografia poate fi utilizată pentru estimarea magnitudinii șuntului stânga-dreapta și a presiunii în artera pulmonară. Informații mai precise pot fi obținute prin cateterism cardiac, dar acesta de obicei este necesar numai în cazul în care presiunea pulmonară se apropie de cea sistemică, necesitând o evaluare exactă a rezistenței vasculare pulmonare.

Tratament. Defectele mici vor fi numai urmărite, întrucât 60-70% se vor închide în copilărie. Peste o jumătate din defectele musculare mici se închid înainte de 3 ani și în jur de 90% la 8 ani.

Tratamentul defectelor mari depinde de prezența insuficienței cardiace sau a rezistenței vasculare pulmonare crescute. Insuficiența cardiacă severă poate fi fatală în primul an de viață, astfel încât intervenția chirurgicală promptă se efectuează în primele câteva săptămâni sau luni de viață. Chiar fără insuficiență cardiacă severă, copiii cu șunturi largi stânga-dreapta se operează electiv între 3 și 6 luni de viață, întrucât modificările ireversibile la nivelul patului vascular pulmonar se pot dezvolta precoce, chiar din timpul primului an de viață. Atunci când presiunea în artera pulmonară este deja la nivelul celei sistemice și rezistența vasculară pulmonară este crescută, riscul operator este mai mare, dar se pot obține beneficii pe termen lung dacă pacientul prezintă încă un pat vascular pulmonar reactiv și șunt stânga-dreapta. Criteriile de inoperabilitate diferă semnificativ, dar în general includ o rezistență vasculară pulmonară fixă, nonreactivă, mai mare de 10 unități Woods. Atunci când operația se efectuează la vârste mai mici de 6-9 luni, reversibilitatea în general este prezentă.

Tehnica operatorie. Intervenția chirurgicală se practică prin sternotomie mediană cu circulație extracorporeală. În cazul persistenței canalului arterial permeabil, acesta trebuie închis la începutul intervenției. Defectul septal ventricular este închis de obicei prin abord din atriul drept și ocazional printr-o scurtă ventriculotomie transversă. Se preferă abordul transatrial deoarece acesta scade riscul disfuncției ventriculare și al aritmiilor. Se utilizează de rutină un patch protetic (Fig. 17-11). Timpul critic al intervenției este evitarea blocului cardiac, prin identificarea reperelor anatomice la nivelul marginii posterosuperioare a defectului. Într-un câmp liniștit, uscat, trigonul fibros localizat la baza sinusului noncoronarian poate fi identificat la inspecția prin defectul septal ventricular. Calea de conducere trece prin acest trigon, continuându-se apoi prin zona ce unește septul membranos cu septul muscular posterior (Fig. 17-10). Plasarea suturilor la dreapta unei linii imaginare proiectate între trigonul fibros și mușchiul papilar al conului evită de obicei lezarea căii de conducere.

În cazul tehnicilor de astăzi, riscul blocului cardiac este foarte mic. Defectele căii de ieșire (infundibulare) și cele musculare pot fi ușor reparate cu patch protetic, întrucât nu există pericolul lezării căii de conducere. După instituirea bypass-ului cardiopulmonar, pot fi detectate șunturi reziduale prin măsurarea conținutului de oxigen în probe de sânge recoltate simultan din atriul stâng și din artera pulmonară. Echocardiografia transesofagiană intraoperatorie poate fi de asemenea utilizată pentru confirmarea închiderii complete a defectului.

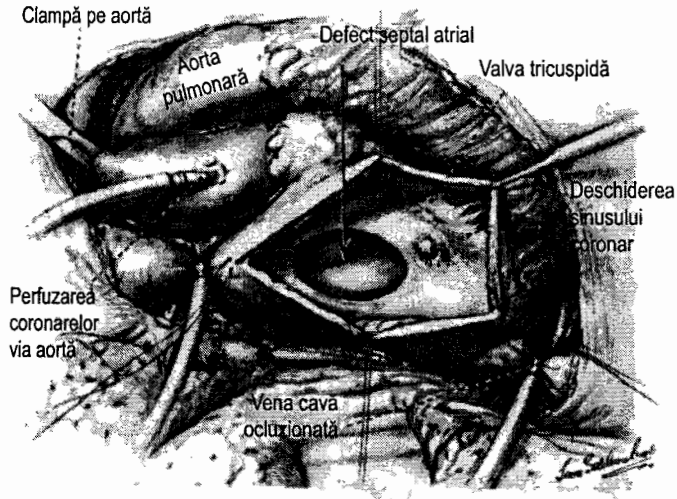
O mică parte dintre pacienții cu defect septal ventricular, în general cei cu defecte ale căii de ieșire, dezvoltă insuficiență aortică severă prin prolapsul unei cuspe aortice prin defectul subiacent. Insuficiența este de regulă progresivă pe măsură ce gradul de herniere a cuspei crește, tamponând virtual defectul septal subiacent. Corectarea chirurgicală se face frecvent prin valvuloplastie aortică.

Rezultate. Mortalitatea operatorie în cazul reparării unui defect septal ventricular este sub 2-3%, depinzând de mărimea acestuia, vârsta pacientului și rezistența vasculară pulmonară. Riscul de bloc cardiac perioperator este sub 2%. Defecte reziduale se pot dezvolta în jurul zonei de reparație la un procent mic dintre pacienți, dar de obicei acestea nu au consecințe hemodinamice. Rezultatele la distanță sunt excelente; majoritatea pacienților au funcție ventriculară și capacitate de exerciții normale după reparație.

Defectele septale atriale

O multitudine de malformații interesează septul interatrial sau venele pulmonare, ducând la apariția unei șuntări stânga-dreapta a sângelui din circulația sistemică în cea pulmonară. Acestea includ defectele de tip ostium secundum, defectele de tip sinus venos cu întoarcere venoasă parțial anormală și defectele de tip ostium primum (defectele septale atrioventriculare incomplete). Anomaliile la nivel fiziologic sunt identice în cazul defectelor ostium secundum și al celor de sinus venos, constând într-un simplu șunt stânga-dreapta. Defectele septale atriale sunt printre cele mai frecvente malformații cardiace, reprezentând 10-15% din toate cazurile de maladie congenitală cardiacă. Ele sunt de mai mult de două ori mai frecvente la pacienții de sex feminin decât la cei de sex masculin. Din punct de vedere embriologic, defectele de tip ostium secundum apar prin dezvoltarea incompletă a septum secundum.

Morfopatologie și fiziopatologie. Defectele septale atriale diferă mult ca localizare și mărime. Majoritatea sunt de tip ostium secundum (Fig. 17-12), localizate în porțiunea medie a septului atrial, în aria ostium secundum. Defectele septale atriale pot varia ca dimensiune între 1 cm în diametru până la absența virtuală a septului atrial, cu atriu comun. Majoritatea au 2-3 cm în diametru. Un foramen ovale patent nu trebuie considerat defect septal atrial, el constituind o deschidere normală la 15-25% din cordurile de adulți. Din cauza anatomiei în formă de fantă, un foramen ovale normal permite șuntarea sângelui numai de la dreapta la stânga. Un defect subcaval „înalt", lângă orificiul de vărsare al venei cave superioare este cunoscut ca defect al sinusului venos (Fig. 17-13) și este de obicei asociat cu vărsarea anormală a uneia sau a mai multor vene pulmonare drepte în vena cavă superioară. Această cea mai frecventă formă interesează drenajul venelor lobară superioară și medie, care se varsă în vena cavă superioară sub nivelul locului de intrare a venei azygos. Defectele mai rare sunt atriul comun, forme diferite de lipsă de „acoperiș" al sinusului coronar și defectele de tip ostium secundum joase care se extind aproape de vena cavă inferioară. Vene pulmonare drepte, care intră direct în atriul drept, pot fi întâlnite în cazul



Defect septal atrial văzut printr-o secțiune în atriul drept

Fig. 17-12. Defect septal atrial de tip ostium secundum expus în timpul intervenției. Deschiderea largă, ovală în septul atrial, superior de sinusul coronar este anomalia întâlnită de obicei în cazul defectelor de tip secundum.

unui atriu comun sau al unui defect de tip ostium secundum posterior larg. O parte a septului poate fi fenestrată, dar defecte multiple adevărate sunt rare.

O variantă neobișnuită de vene pulmonare parțial anormale, ce drenează în vena cavă inferioară, a fost descrisă ca sindromul „iatagan", datorită aspectului radiologic caracteristic, rezultat din umbra venelor anormale, care este paralelă cu marginea dreaptă a cordului. Malformația se asociază cu hipoplazia plămânului drept și origine anormală a arterelor pulmonare din aortă. Este prezent un șunt stânga-dreapta.

O variantă rară de defect septal atrial este defectul de tip ostium secundum combinat cu stenoză mitrală, cunoscut ca sindromul Lutembacher. Stenoza mitrală întârzie circulația sanguină din atriul stâng spre ventriculul stâng și produce un șunt enorm stânga-dreapta prin defectul septal, cu dilatare masivă a arterelor pulmonare. Un grad de prolaps al valvei mitrale survine la 10-20% dintre pacienții cu defecte septale atriale din cauza subumplerii ventriculului stâng. Aceasta se rezolvă simplu, de obicei prin repararea defectului septal atrial, mai puțin de 5% având insuficiență mitrală care trebuie corectată operator.

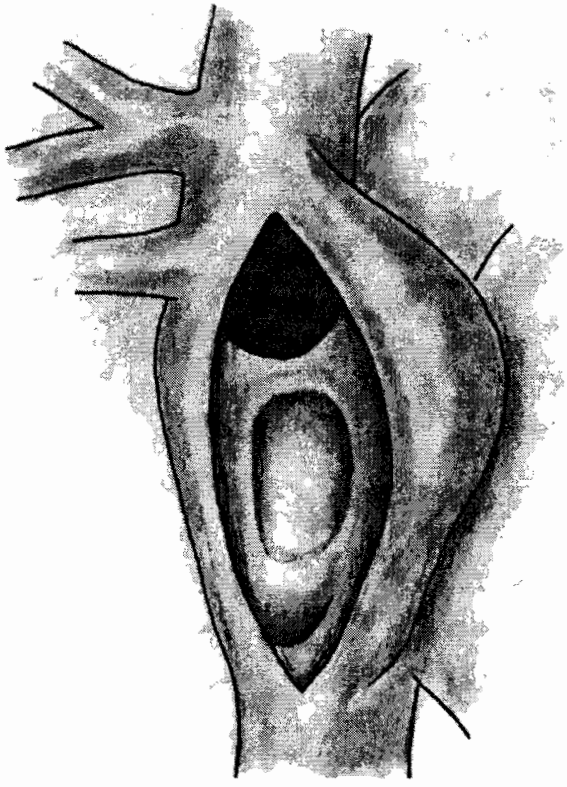


Fig. 17-13. Defect septal atrial de tip sinus venos, cu drenaj venos pulmonar parțial anormal al venelor lobare medie și superioară, care intră în vena cavă superioară.

Un defect septal atrial produce șuntare stânga-dreapta din cauza diferențelor de complianță și rezistență dintre circulațiile din părțile stângă și dreaptă ale inimii. Ventriculul stâng, având un perete mai gros, este mai puțin compliant decât cel drept, iar rezistența vasculară sistemică este mai mare decât rezistența pulmonară. Șuntul este stânga-dreapta în ciuda absenței unei diferențe de presiune de-a lungul defectului. Mărimea defectului septal exercită influență numai dacă acesta este mic și restrictiv. În timpul perioadei de sugar șuntul stânga-dreapta rămâne mic până atunci când rezistența vasculară pulmonară se reduce, la vârsta de 1-3 luni, și ventriculul drept devine mai compliant, crescând gradul de șunt. Majoritatea copiilor mai mari cu defecte de mărime semnificativă au șunturi de 3:1 sau mai mari.

Modificările vasculare pulmonare nu apar precoce în timpul vieții, în contrast cu pacienții cu defect septal ventricular, hipertensiunea pulmonară survenind rar, la mai puțin de 5% dintre copiii cu defect septal atrial. Rezistența vasculară pulmonară crescută poate apărea totuși în timpul celei de-a patra sau a cincea decade dacă defectul rămâne netratat. Insuficiența cardiacă survine foarte tardiv, de obicei în decada a șasea, după instalarea hipertensiunii pulmonare și a fibrilației atriale. Fără tratament, speranța de viață este scăzută cu 15-20 de ani.

Manifestări clinice. Simptomele sunt neobișnuite în primii câțiva ani de viață, deoarece șuntul este mic până la apariția hipertrofiei ventriculare drepte. Frecvent, copiii cu șunturi mari sunt activi fizic și asimptomatici. Cele mai frecvente simptome sunt oboseala, palpitațiile și dispneea de efort. La adulți, semnele de insuficiență cardiacă congestivă sau aritmiile apar treptat, adesea în timpul primei sarcini sau mai târziu în viață.

Un suflu sistolic slab este audibil de obicei în spațiul intercostal stâng II sau III. În primii câțiva ani de viață acest suflu poate fi neclar sau considerat ca fiind funcțional, dar crește în intensitate după vârsta de 2 ani. Suflul ia naștere prin

creșterea debitului prin tractul de ejecție a ventriculului drept. Al doilea zgomot cardiac este în mod caracteristic dedublat larg și fix. Radiografia toracică poate arăta cardiomegalie ușoară sau moderată, rezultată în principal prin mărirea ventriculului drept. Atriul drept și artera pulmonară sunt de asemenea proeminente, cu creștarea vascularizației câmpurilor pulmonare. Electrocardiograma este de obicei caracteristică, prezentând deviere la dreapta a axului. Echocardiograma este diagnostică, iar cateterismul cardiac este rareori necesar.

Tratament. Deoarece majoritatea copiilor cu defect septal atrial sunt asimptomatici, intervenția se indică frecvent pe baza echocardiografiei, care arată un defect larg cu șunt semnificativ stânga-dreapta. Majoritatea defectelor de 1-2 cm lărgime sau mai mari vor trebui închise la vârsta de 2-4 ani. Singura contraindicație pentru intervenția chirurgicală este creșterea rezistenței vasculare pulmonare și sindromul Eisenmenger, care apar mult mai târziu în evoluție.

Tehnica operatorie. Intervenția se efectuează cu circulație extracorporeală (bypass cardiopulmonar), prin sternotomie standard sau printr-o incizie de minitoracotomie dreaptă, mai puțin invazivă. Prin ambele căi de abord se obține o reparare completă cu rezultate excelente pe termen lung, iar echipa chirurgicală trebuie să practice acea cale de abord cu care este mai familiarizată; mortalitatea operatorie globală trebuie să tindă spre zero la pacienții la care se practică repararea defectului septal atrial.

O dată obținute expunerea operatorie și trecerea pacientului în bypass cardiopulmonar, inima este trecută electric în fibrilație sau oprită prin cardioplegie, astfel încât defectul poate fi reparat cu precizie. Se deschide atriul drept (Fig. 17-14), iar defectul este închis cu sutură continuă sau cu un mic patch pericardic. Majoritatea defectelor de tip ostium secundum la copii pot fi închise direct. Defecte ostium secundum mari, cu o cavitate atrială aproape comună pot necesita închiderea prin patch din pericard (Fig. 17-15). Defectele largi cu drenaj venos parțial anormal în atriul drept se corectează prin plasarea unui patch pericardic în așa fel încât să fie recreat septul atrial, redirecționând venele aberante în cavitatea atrială stângă nou creată.

Defectele de tip sinus venos se închid de asemenea prin redirijarea sângelui venos pulmonar anormal din venele pulmonare lobare drepte superioară și medie prin defectul de tip sinus venos, folosindu-se un „ecran" pericardic intracardiac. Aceasta corectează simultan drenajul venos pulmonar anormal și închide defectul septal. Se va acorda atenție evitării obstrucționării drenajului venelor anormale sau a venei cave superioare. Țesutul atrial nativ se folosește adesea pentru mărirea joncțiunii cavo-atriale și pentru prevenirea obstrucției venei cave superioare după repararea sinusului venos, folosindu-se o prelungire din țesutul atrial drept care avansează în vena cavă superioară, suturându-se în maniera Y inversat-V.

Numeroase centre au practicat închiderea defectelor de tip ostium secundum în laboratorul de cateterism folosind dispozitive în formă de „scoică" sau „aripă de înger". Rezultatele preliminare au fost încurajatoare la pacienții bine selectați, deși la un număr mic dintre aceștia au apărut câteva probleme legate de fractura sau migrarea dispozitivului. Riscurile pe termen lung, legate de formarea de cheaguri sau de apariția endocarditei rămân incerte. Închiderea defectelor septale atriale cu ajutorul dispozitivelor constituie un domeniu interesant de viitor, aplicabil unui număr mare de pacienți cu defecte de tip ostium secundum.

Fig. 17-14. Fotografie intraoperatorie a unui defect septal atrial de tip ostium secundum inferior, cu atriul drept deschis.

Rezultate. Mortalitatea operatorie după tratamentul chirurgical al defectelor septale atriale necomplicate tinde către zero. Din experiența noastră la New York University Medical Center, nu au survenit decese la copiii care au suferit repararea defectelor de tip ostium secundum sau sinus venos în ultimii 15 ani, acest fapt venind în sprijinul atitudinii de închidere virtuală de rutină a oricărui defect septal atrial. Supraviețuirea pe termen lung este în primul rând dependentă de vârstă și rezistența vasculară pulmonară. Murphy și colaboratorii au ajuns la concluzia că ratele de supraviețuire pe termen lung sunt egale cu cele din populația generală la pacienții operați precoce în timpul vieții, înainte de a dezvolta fibrilație atrială, insuficiență cardiacă și hipertensiune pulmonară. Rata de supraviețuire la 30 de ani a fost de 97% pentru pacienții al căror defect a fost reparat precoce în timpul vieții și de numai 40% la cei a căror reparare s-a făcut după vârsta de 40 de ani.

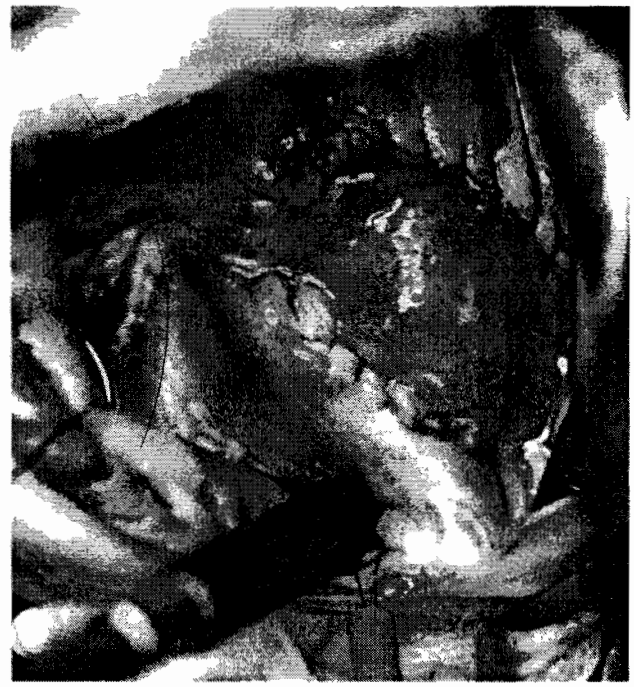


Fig. 17-15. Fotografie intraoperatorie a unui defect septal atrial de tip ostium secundum închis cu patch pericardic și sutură continuă.

Datele prognostice întăresc ideea închiderii de rutină a defectelor septale atriale, chiar la pacienții mai în vârstă, atâta timp cât aceștia nu manifestă o creștere fixă a rezistenței vasculare pulmonare. Rezultatele raportate de Fiore și colaboratorii, privitoare la repararea chirurgicală la adulți, sugerează rate de supraviețuire care sunt semnificativ mai mari față de cele ale pacienților netratați chirurgical. Dacă rezistența vasculară pulmonară este semnificativ crescută, riscul operator este mai mare și beneficiul pe termen lung este inferior comparativ cu cel din reparația precoce. Intervenția chirurgicală precoce în timpul copilăriei este indicată oricând este posibilă.

Defectele septale atrioventriculare incomplete

Termenii *defect septal atrioventricular incomplet*, *defect al canalului atrioventricular incomplet* și *defect septal atrial de tip ostium primum* sunt echivalenți. Aceste defecte sunt relativ rare, însumând 4-5% dintre defectele septale atriale. Anomaliile asociate includ sinusul coronar neacoperit, ductul arterial permeabil, vena cavă superioară stângă persistentă, coarctația de aortă și obstrucția tractului de ejecție a ventriculului stâng. Aproximativ 20% dintre pacienții cu defect septal atrioventricular incomplet au sindrom Down. Cu excepția acestei asocieri neobișnuite, nu se cunoaște vreun factor etiologic.

Morfopatologie și fiziopatologie. Cele două defecte anatomice semnificative sunt despicătura în foița anterioară a valvei mitrale – cleft de valvă mitrală – și un defect de formă semilunară situat la nivelul septului atrial inferior. Despicătura din foița anterioară a valvei mitrale poate fi parțială, extinzându-se pe o distanță mică de la septul ventricular sau completă, separând complet în două foița anterioară a valvei mitrale. Cordajele tendinoase sunt atașate de obicei de marginile despicăturii, formând o „valvă tricuspidă", cu insuficiență mitrală redusă sau absentă. La alți pacienți poate apărea insuficiența mitrală semnificativă. În viziunea lui Perloff, incapacitatea țesutului endocardic de a fuziona produce o configurație în care valvele atrioventriculare sunt într-o poziție anormal de joasă și valva aortică într-o poziție anterioară, înaltă, aberantă, rezultând anomalia caracteristică „în gât de gâscă", observată pe angiografia ventriculului stâng. În cazuri extreme, această incapacitate de fuziune a țesutului endocardic poate conduce la obstrucția tractului de ejecție a ventriculului stâng. Defectul endocardic de la nivelul septului conduce la deplasarea inferioară a sistemului de conducere, rezultând o deviație axială stângă caracteristică pe electrocardiogramă.

Fig. 17-16. Fotografie intraoperatorie a unui defect septal atrial de tip ostium primum (defect de tip canal atrioventricular incomplet). Se observă că septul atrial superior este retractat prin sucțiune. Septul atrial inferior este absent până la valva mitrală și tricuspidă. Structura aflată mai posterior este valva mitrală, care prezintă despicătura clasică (săgeata) în foița anterioară.

Anomaliile fiziopatologice sunt șuntul stânga-dreapta combinat cu insuficiența mitrală. Când insuficiența mitrală este minimă, alterarea este identică celei dintr-un defect septal atrial larg de tip ostium secundum. Când insuficiența mitrală este moderată sau severă, insuficiența ventriculară stângă și hipertensiunea pulmonară apar precoce în timpul vieții și produc o afectare mult mai severă a funcției cardiace decât într-un defect septal atrial de tip ostium secundum. Poate apărea o creștere a rezistenței vasculare pulmonare cu hipertensiune pulmonară, dar aceasta este mai frecventă în cazul defectelor septale atrioventriculare complete.

Manifestări clinice. În cazul în care insuficiența mitrală este minimă, tabloul clinic este similar celui din defectul septal atrial tip ostium secundum. Când insuficiența mitrală este semnificativă, insuficiența cardiacă și congestia pulmonară cu dispnee pot fi fatale în primul an de viață în lipsa tratamentului chirurgical.

Radiografia toracică arată de obicei o cardiomegalie moderată, interesând ambii ventriculi. Creșterea vascularizației pulmonare este comună. Electrocardiograma este utilă, arătând deviere axială stângă și rotație antiorară, spre deosebire de deviația axială dreaptă a pacienților cu defecte ostium secundum. Echocardiograma arată anomaliile clasice și demonstrează orice insuficiență valvulară. Echocardiografia este suficientă pentru confirmarea diagnosticului, iar cateterismul cardiac se efectuează numai în caz de hipertensiune pulmonară semnificativă și se pune în discuție gradul reversibilității acesteia.

Tratament. La majoritatea pacienților, corectarea chirurgicală a defectului trebuie efectuată la vârsta de 1-4 ani. Când sunt prezente hipertensiunea pulmonară, insuficiența cardiacă sau insuficiența valvulară semnificativă, operația poate fi necesară în primul an de viață. Rar se pot întâlni adulți care până în decada a IV-a sau a V-a de viață să nu manifeste simptome de insuficiență cardiacă și să nu se suspicioneze un defect septal atrio-ventricular incomplet. Acești pacienți sunt aceia la care insuficiența mitrală a fost minimă, cu evoluție clinică similară unui defect septal atrial de tip ostium secundum. La majoritatea pacienților combinarea unui șunt stânga-dreapta cu insuficiența mitrală conduce la cardiomegalie progresivă și congestie pulmonară încă din timpul copilăriei.

Tehnica operatorie. Intervenția se practică prin sternotomie mediană sau mică toracotomie anterioară dreaptă, cu pacientul susținut cu circulație extracorporeală. Obiectivele operatorii sunt corecția insuficienței mitrale și închiderea defectului septal atrial, avându-se grijă să se evite blocul cardiac prin lezarea căii de conducere de-a lungul marginii posterioare a defectului.

Atriul drept este deschis larg, examinându-se defectul septal în formă de semilună. Cleftul foiței anterioare a valvei mitrale este inspectat cu grijă, ca și septul ventricular subiacent, excluzându-se un defect atrioventricular complet nesuspectat.

Autorii preferă să închidă cleftul din foița valvulară anterioară prin 3 sau 4 suturi „în opt", întrerupte (Fig. 17-17). Cu toate că unii chirurgi nu închid cleftul, închiderea de rutină

reduce riscul unei insuficiențe valvulare postoperatorii tardive. După repararea cleftului se repară defectul septal, de obicei cu un patch din pericard. De-a lungul marginii posterioare a defectului, lângă vârful triunghiului lui Koch, calea de conducere este foarte superficială. Pentru evitarea blocului, suturile se pun superficial și imediat la stânga, de-a lungul inelului valvei mitrale sau la dreapta față de sinusul coronar, redirecționând fluxul din sinusul coronar în atriul stâng. Ambele tehnici reușesc cu succes să minimalizeze riscul blocului cardiac. Repararea valvei tricuspide nu este de obicei necesară.

Rezultate. Mortalitatea operatorie este de 1-2% pentru grupul de pacienți fără factori de risc asociați. Factorii care cresc riscul operator sunt: hipertensiunea, insuficiența mitrală și obstrucția tractului de ejecție a ventriculului stâng. Dacă repararea defectului și corectarea adecvată a insuficienței valvulare se realizează înaintea dezvoltării hipertensiunii pulmonare severe, recuperarea este de obicei lipsită de complicații, similară celei din defectul septal atrial tip ostium secundum. Riscul de bloc cardiac este de aproximativ 1-2%.

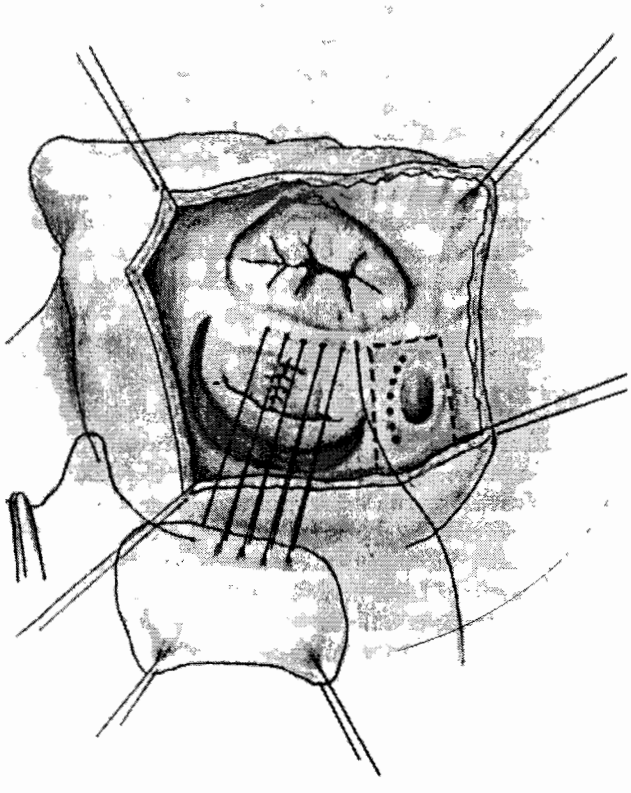


Fig. 17-17. Repararea chirurgicală a unui defect septal atrioventricular incomplet (defect septal atrial tip ostium primum). Se observă suturile plasate pentru închiderea cleftului din foița anterioară a valvei mitrale. Un patch pericardic se suturează de sept între valvele mitrală și tricuspidă. Linia punctată de lângă sinusul coronar indică locul țesutului de conducere. Linia întreruptă din aceeași zonă indică cele două arii potențiale pentru plasarea suturilor pentru patch. Dacă linia de sutură se plasează la stânga, sinusul coronar și țesutul de conducere se vor găsi în stânga atriului drept. Dacă linia de sutură se continuă lateral ocolind sinusul coronar, atât sinusul cât și țesutul de conducere sunt repoziționate în atriul stâng.

Complicațiile tardive includ recurența insuficienței mitrale, care apare la mai puțin de 10% din pacienți, mai puțin de 5% dintre aceștia necesitând reintervenție.

Rezultatele funcționale și rata de supraviețuire tardivă sunt excelente la majoritatea pacienților. King și colaboratorii au raportat rezultatele pe termen lung la 199 de pacienți, majoritatea menținând o condiție excelentă după operație. Supraviețuirea tardivă a fost de 96% la 20 de ani, similară celei din populația generală.

Defectele septale atrioventriculare complete

Morfopatologie și fiziopatologie. Defectul septal atrioventricular complet este cunoscut și sub denumirea de *defect complet de canal atrioventricular* sau *defect complet al stratului endocardic.* Malformația rezultă din insuficienta sudare a țesutului endocardic în porțiunea centrală a inimii, producându-se un defect larg ce interesează septul atrial și ventricular (Fig. 17-18). Porțiunea centrală a inelului dintre valva mitrală și tricuspidă este insuficient formată, creând o valvă atrioventriculară unică, alcătuită din șase foițe. Sindromul Down este prezent la aproximativ 80% dintre pacienții cu defect septal atrioventricular complet.

Varietățile anomaliilor valvulare la pacienții cu defect septal atrioventricular complet au fost descrise de Rastelli în 1966. Clasificarea Rastelli divide anomalia în trei grupuri, tipurile A, B și C, pe baza prezenței unor clefturi sau a unor adeziuni septale la nivelul foiței comune superioare fuzate. Întrucât și foițele posterioare pot avea de asemenea o patologie variată, este mai practic ca valva comună atrioventriculară să fie privită ca o structură cu șase foițe, delimitând un defect septal larg ce interesează septul atrial și ventricular. Fuziunile și adeziunile cordajelor tendinoase ale diferitelor foițe sunt descrise separat. Atunci când sunt prezente toate componentele, dar DSV este restrictiv, se folosește termenul de *defect septal atrioventricular intermediar* sau *tranzițional.* Atunci când valva atrioventriculară unică se situează în proporție mai mare de 50% la nivelul unui singur ventricul, cu subdezvoltarea celuilalt, leziunea se numește *asimetrică, neechilibrată.* Atunci când defectul este sever asimetric, repararea biventriculară poate fi irealizabilă, pacientul fiind tratat ca și cum ar avea fiziologie de ventricul unic. Defectul fiziologic este un șunt mare stânga dreapta la nivel atrial și ventricular, conducând la hipertensiune și insuficiență cardiacă din primul an de viață. Severitatea simptomelor depinde de amploarea insuficienței valvei atrioventriculare și de mărimea componentei DSV. Atunci când DSV este larg sau când insuficiența valvei atrioventriculare este severă, evoluția clinică este fulminantă, cu insuficiență cardiacă, hipertensiune pulmonară și deces în primele 6 luni de viață în absența intervenției chirurgicale. Fără tratament, mai mult de jumătate din copiii cu defect septal atrioventricular complet mor în primii 1-2 ani de viață.

Diagnosticul se pune în principal pe echocardiografie. Cateterismul cardiac se va efectua pentru evaluarea pacienților cu hipertensiune pulmonară severă și rezistență vasculară pulmonară crescută, în mod particular dacă pacientul are peste 6 luni sau dacă se suspectează leziuni asociate. Cateterismul demonstrează o deformare tipică „în gât de gâscă" în tractul de ejecție a ventriculului stâng.

Tratament. Folosirea banding-ului arterei pulmonare pentru diminuarea debitului sanguin pulmonar la pacienții cu defect septal atrioventricular complet, o practică obișnuită

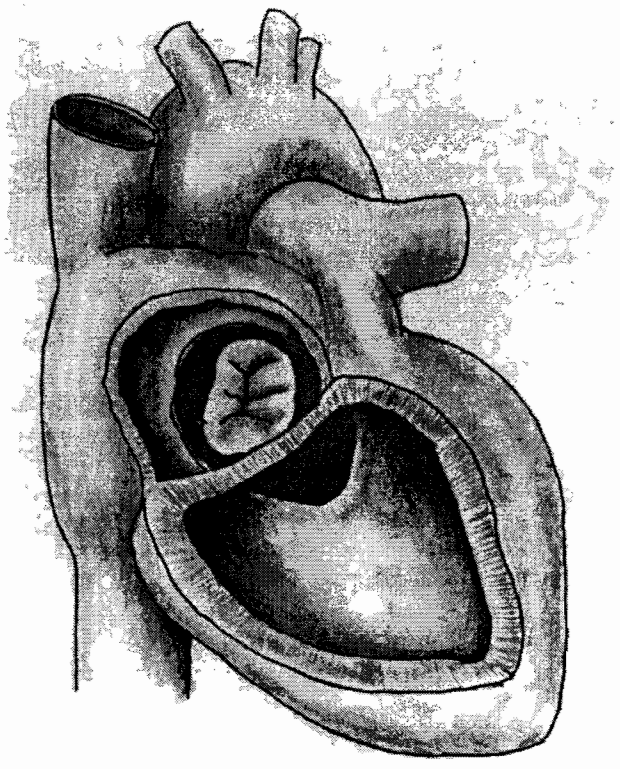


Fig. 17-18. Defect septal atrioventricular complet, atriul și ventriculul drept fiind tăiate. Se observă că defectul interesează porțiunea inferioară a septului atrial și cea superioară a septului ventricular, rezultând un defect larg în zona în care straturile de endocard ar fi trebuit în mod normal să fuzioneze. O valvă unică, alcătuită din 6 foițe delimitează defectul, făcând legătura între atrii și ventriculi.

în trecut, se utilizează acum rar, cu excepția cazurilor cu defecte extrem de asimetrice, la care reconstrucția biventriculară nu este posibilă. Repararea completă precoce este recomandată la majoritatea pacienților, de obicei înainte de vârsta de 6 luni. Dacă este posibil, repararea se face electiv, înainte de dezvoltarea rezistenței vasculare pulmonare sever crescute sau a insuficienței valvulare atrioventriculare semnificative. Dacă pacientul dezvoltă insuficiență cardiacă congestivă precoce, intervenția trebuie efectuată mai devreme, la vârsta de 2-3 luni.

Tehnica operatorie. Procedura operatorie constă în plasarea unui patch protetic pentru corectarea defectului septal ventricular subiacent (Fig. 17-19A), reatașarea foițelor valvulare atrioventriculare de o așa manieră încât să se creeze valve separate stângă și dreaptă (Fig. 17-19B) și închiderea componentei de defect septal atrioventricular tip ostium primum (Fig. 17-19C). Se va evita cu grijă lezarea căii de conducere, ca și în cazul reparării defectului septal atrioventricular incomplet. Repararea se poate efectua prin procedeul cu patch unic, folosind o singură piesă de Dacron pentru cele două defecte septale, ventricular și atrial, sau prin procedeul cu două patch-uri, folosind patch-uri separate pentru cele două defecte septale. Autorii preferă procedeul cu două patch-uri pentru că aceasta permite o corectare mai precisă a oricărei insuficiențe valvulare atrioventriculare și se asociază cu o rată tardivă mai redusă de dehiscență a foițelor valvulare, întrucât țesutul foițelor valvulare nu este secționat. Rezultate excelente se obțin de asemenea și prin metoda cu patch unic.

Rezultate. Mortalitatea operatorie în cazul reparării defectului septal atrioventricular complet este de 3-5%. Factorii care cresc riscul sunt: prezența preoperatorie a unei insuficiențe valvulare atrioventriculare semnificative, rezistența vasculară pulmonară crescută, anatomia de tip asimetric sau leziunile asociate cum ar fi obstrucția tractului de ejecție a ventriculului stâng sau tetralogia Fallot.

Experiența autorilor în cadrul New York University Medical Center include peste 70 de pacienți care au suferit o intervenție pentru repararea unui defect septal atrioventricular complet, pe o perioadă de 15 ani, cu o mortalitate operatorie sub 5%. Mulți dintre acești pacienți aveau preoperator rezistența vasculară pulmonară crescută și insuficiență valvulară moderat-severă. Urmărirea pe termen lung a statusului funcțional NYHA al acestor pacienți a arătat că 75% se înscriau în clasele I și II, iar 95% erau fără insuficiență valvulară tardivă.

Bando și colaboratorii au raportat experiența proprie, din 1974 până în 1995, utilizând tehnica cu două patch-uri în cazul a 203 pacienți. Mortalitatea operatorie s-a redus substanțial pe timpul celor 20 de ani, situându-se la aproximativ 3% după anul 1990; rata de supraviețuire la 10 de ani a fost de 91,3%. După refacerea defectului, valva dintre cavitățile stângi a rămas competentă la 94% dintre pacienții urmăriți echocardiografic pe termen lung. Rezultate similare au raportat Hanley și colaboratorii la 301 pacienți operați la Boston Children's Hospital folosind tehnica patch-ului unic, cu o mortalitate operatorie de 3% după 1987 și un risc tardiv de insuficiență valvulară recurentă de 7%.

LEZIUNI CIANOGENE

Orice defect intracardiac care produce șunt dreapta-stânga al sângelui venos neoxigenat are ca rezultat desaturarea în oxigen a sângelui sistemic și cianoză. Condițiile clinice cianogene tipice, precum tetralogia Fallot, atrezia pulmonarei, atrezia tricuspidei sunt caracterizate printr-un debit sanguin pulmonar semnificativ scăzut. Acești pacienți pot necesita un șunt paleativ sistemico-pulmonar pentru îmbunătățirea debitului pulmonar sanguin în cazul în care refacerea completă precoce a defectului cauzator nu este posibilă. Alte entități precum transpoziția vaselor mari, ventriculul drept cu dublă cale de ieșire și trunchiul arterial comun prezintă o combinație neobișnuită de flux sanguin pulmonar crescut și cianoză moderată.

Șunturile paleative

Conceptul de ameliorare pe cale chirurgicală a debitului sanguin pulmonar la pacienții cu maladie cardiacă cianogenă a fost introdus în 1944. Blalock și Taussig au demonstrat faptul că la pacienții cu tetralogie Fallot se poate obține o îmbunătățire spectaculoasă a oxigenării prin anastomozarea subclaviei la artera pulmonară pentru crearea unui șunt arterial artificial sistemico-pulmonar. Operația a fost realizată după ce Taussig a remarcat că simptomele se înrăutățesc la pacienții cu tetralogie Fallot în momentul în care ductul arterial patent se închide spontan. Procedura, care a fost denumită intervenția Blalock-Taussig, reprezintă unul dintre jaloanele chirurgiei cardiace. În 1946, Potts a descris un alt șunt sistemico-pulmonar, o anastomoză directă între aorta descendentă și artera pulmonară stângă. În 1954, Glenn a descris o anastomoză a venei cave superioare la artera pulmonară dreaptă, iar în 1962 Waterston a descris o tehnică pentru

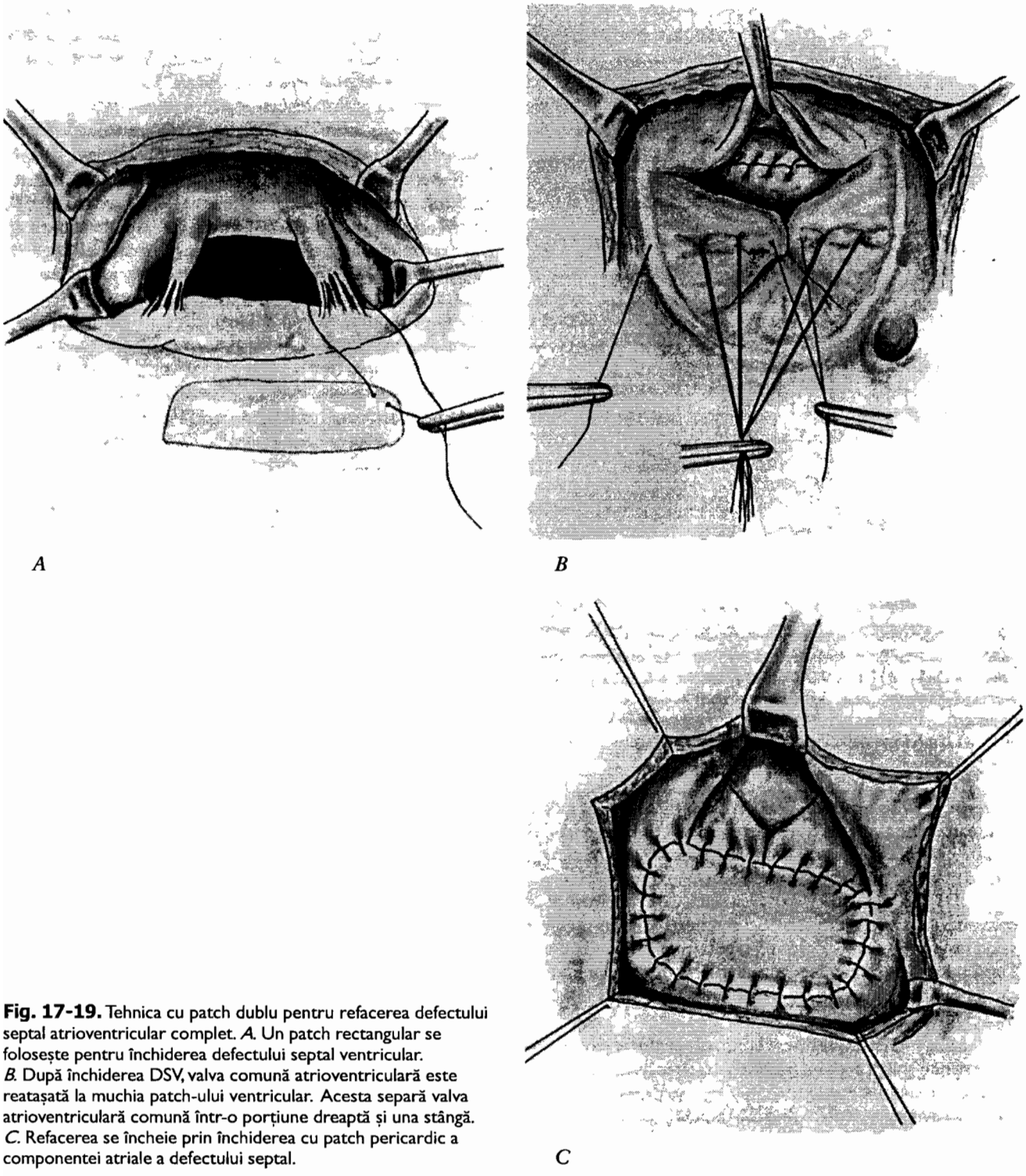


Fig. 17-19. Tehnica cu patch dublu pentru refacerea defectului septal atrioventricular complet. *A.* Un patch rectangular se folosește pentru închiderea defectului septal ventricular. *B.* După închiderea DSV, valva comună atrioventriculară este reatașată la muchia patch-ului ventricular. Acesta separă valva atrioventriculară comună într-o porțiune dreaptă și una stângă. *C.* Refacerea se încheie prin închiderea cu patch pericardic a componentei atriale a defectului septal.

șuntarea directă sau anastomozarea dintre aorta ascendentă și artera pulmonară dreaptă. Șunturile Potts și Waterston nu se mai utilizează, întrucât au tendința de a hiperperfuza plămânul; în plus, șuntul Waterston tinde să deformeze artera pulmonară, iar șuntul Potts s-a dovedit a fi dificil de realizat.

Șuntul Blalock-Taussig (BT) clasic reprezintă o anastomoză directă termino-laterală între artera subclavie și artera pulmonară, care se efectuează de partea opusă arcului aortic pentru evitarea răsucirii arterei subclavii. Șuntul BT clasic are avantajul că oferă un rezultat paleativ excelent pe termen lung, deoarece vasele cresc o dată cu pacientul. Este totuși utilizat rar în prezent, cu excepția vârstnicilor la care este nevoie de un efect paleativ mai extins. Cel mai larg utilizat șunt sistemico-pulmonar este șuntul Blalock-Taussig modificat (Fig. 17-20). Șuntul BT modificat presupune interpunerea unui graft de 4 mm sau de 5 mm din politetrafluroetilen expandat (Gore-Tex) între artera subclavie și artera pulmonară. Șuntul BT modificat poate fi efectuat cu mai multă ușurință la nou-născuți decât șuntul BT clasic și conferă un efect paleativ excelent pe termen scurt (1-2 ani).

O altă opțiune paleativă pe termen scurt o reprezintă șuntul central sistemico-pulmonar, practicat prin sternoto-

mie, folosindu-se un graft din Gore-Tex de 3,5 sau 4 mm, între aorta ascendentă sau artera nenumită și artera pulmonară. Șuntul central este preferat de unii datorită faptului că este ușor de realizat și produce o distorsionare minimă a arterelor pulmonare.

Șuntul Glenn clasic este o anastomoză directă termino-laterală între artera pulmonară dreaptă secționată și vena cavă superioară, cu ligatura joncțiunii cavo-atriale, realizându-se astfel un șunt venos pasiv în artera pulmonară dreaptă izolată. Acesta a fost mult utilizat pentru efectul paleativ pe termen lung la pacienții cu tetralogie Fallot care nu aveau o indicație clară de refacere totală și la pacienții cu atrezie de tricuspidă sau cu fiziologie de ventricul unic, înainte de utilizarea pe scară largă a procedurii Fontan. Șuntul Glenn nu se poate realiza precoce, înainte de vârsta de 3-6 luni, deoarece rezistența vasculară pulmonară trebuie să scadă înainte ca fluxul pasiv pulmonar să fie posibil. Acest șunt îmbunătățește oxigenarea și în același timp reduce riscul supraîncărcării de volum pe termen lung a ventriculului stâng, care este inerentă în șunturile sistemico-pulmonare. Cele mai semnificative complicații ale șuntului Glenn sunt corectarea incompletă a cianozei și dezvoltarea unor fistule arterio-venoase intrapulmonare importante care produc hemoptizii. Șuntul Glenn clasic se utilizează rar în prezent.

Se utilizează cu o frecvență crescută o procedură mai nouă, care presupune un șunt veno-pulmonar mai fiziologic, și anume șuntul bidirecțional Glenn sau procedura Fontan incompletă. Șuntul bidirecțional Glenn este o anastomoză termino-laterală între vena cavă superioară și artera pulmonară (Fig. 17-21) permițând fluxul bidirecțional al sângelui neoxigenat din vena cavă superioară în ambii plămâni. Procedura se practică folosindu-se bypass cardio-pulmonar sau prin folosirea unui șunt temporar cavo-atrial pasiv. Șuntul bidirecțional Glenn îmbunătățește oxigenarea fără a hiperperfuza plămânii, reducând riscul de hipertensiune pulmonară și supraîncărcare volemică pulmonară stângă. Aceste avantaje sunt similare celor din cazul șuntului Glenn clasic, în plus ambii plămâni rămân perfuzați și pacientul este mai bine pregătit pentru o procedură Fontan modificată ulterioară. Șuntul bidirecțional Glenn a devenit o procedură paleativă acceptabilă ca intervenție intermediară în cazul pacienților cu atrezie de tricuspidă, complex al ventriculului unic sau sindrom de cord stâng hipoplazic și la pacienții cu atrezie de pulmonară și sept ventricular intact care nu sunt candidați pentru refacerea biventriculară. Jonas a raportat rezultate excelente folosind această abordare la pacienții cu sindrom de cord stâng hipoplazic după intervenția Norwood stadiul 1.

Tratamentul paleativ pentru pacienții cu tetralogie Fallot cu artere pulmonare mici s-a modificat de asemenea considerabil. Mai mulți chirurgi au propus dilatația cu balonaș prin cateter a valvei pulmonare și a arterelor, combinată cu ocluzia prin dispozitiv în spirală (*coil*) a vaselor colaterale largi sistemico-pulmonare. Acest abord prin cateter a fost utilizat în locul practicării unei șuntări sistemico-pulmonare chirurgicale precoce la unii pacienți, în încercarea de a reabilita arterele pulmonare și de a îmbunătăți șansele unei corecții totale reușite. Rezultate premergătoare în cazul aplicării paleative a dilatării cu balonaș prin cateter au fost raportate de Kreutzer, acestea demonstrând creșterea dimensiunilor inelului valvular și mărirea semnificativă a arterei pulmonare, modificări care simplifică repararea totală ulterioară.

Folosirea șunturilor paleative sistemico-pulmonare, a șunturilor veno-pulmonare și a altor metode paleative, precum dilatația cu balonaș prin cateter, a avut un trecut plin de succes și are în prezent un rol important în tratamentul pacienților cu maladie congenitală cardiacă cianogenă. Aceste

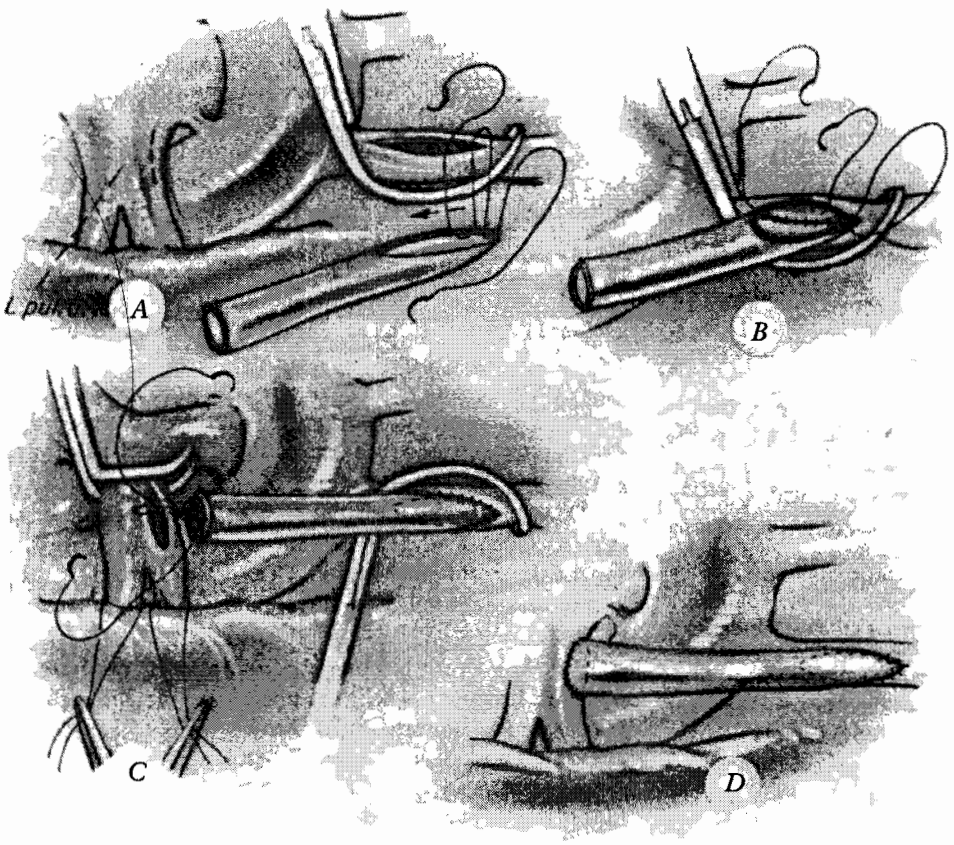
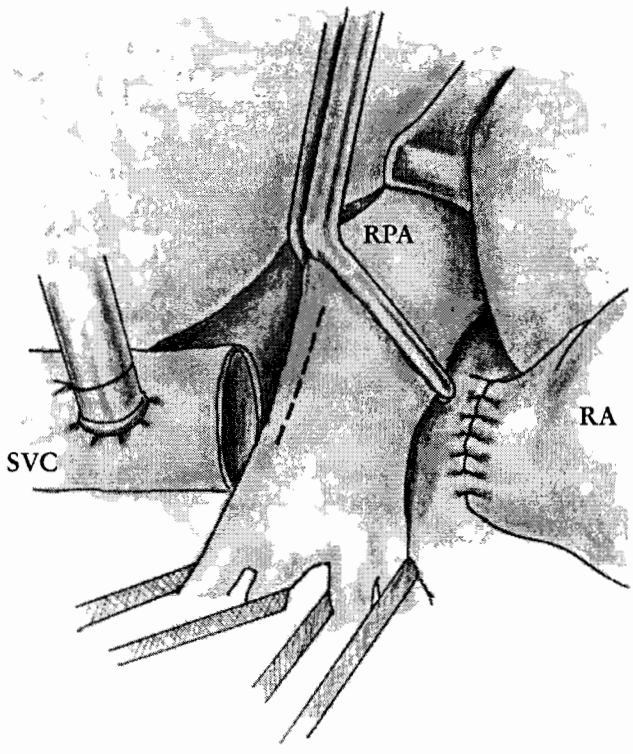
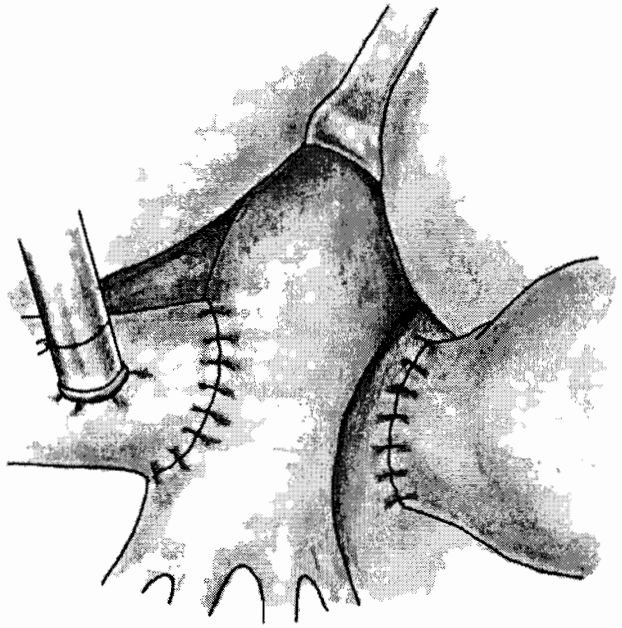


Fig. 17-20. Intervenția Blalock-Taussig modificată, cu un șunt din Gore-Tex interpus. *A.* Graft-ul din Gore-Tex a fost pregătit pentru inserție. Anastomoza termino-laterală se realizează între graft și artera subclavie stângă. Prima porțiune a liniei de sutură se efectuează prin sutură dinspre interior, așa cum reiese din imagine. *B.* Cu celălalt capăt al firului de sutură cu două capete se începe a doua parte a suturii. *C.* Anastomoza distală se realizează într-o manieră similară. Direcția suturii la ambele capete de anastomoză minimalizează posibilitatea de sfâșiere a arterelor subclaviculară și pulmonară, care sunt delicate. *D.* Anastomoza completă. (Din: *Kirklin JW, Barratt-Boyes BG: Cardiac Surgery. New York, Churchill- Livingstone, 1986, cu permisiune.*)



A



B

Fig. 17-21. Șuntul bidirecțional Glenn (procedura hemi-Fontan). *A.* SVC = vena cavă superioară; RPA = artera pulmonară dreaptă; RA = atriul drept. Canula de bypass cardio-pulmonar se află în vena cavă superioară. SVC este secționată și zona de vărsare de la nivel atrial este suturată. Linia de incizie la nivelul RPA este indicată. *B.* Anastomoza completă termino-laterală dintre vena cavă superioară și artera pulmonară dreaptă.

proceduri cresc debitul sangvin pulmonar, îmbunătățesc oxigenarea și induc creșterea arterei pulmonare. Utilizarea procedurilor paleative intermediare la unii pacienți reduce riscurile asociate reparării totale ulterioare. De vreme ce corectarea totală precoce constituie regula în era modernă a chirurgiei cardiace, noi metode paleative chirurgicale sau bazate pe cateterism se folosesc selectiv în încercarea de a modifica dezvoltarea vascularizației pulmonare și de a crește șansele unei reparări biventriculare de succes. La pacienții cu fiziologie de ventricul unic și debit sanguin pulmonar scăzut, șuntul bidirecțional Glenn este folosit din ce în ce mai frecvent, ca un pas paleativ intermediar înaintea procedurii Fontan modificate. Operațiile paleative au un rol important în tratamentul chirurgical al maladiei cardiace congenitale cianogene.

Tetralogia Fallot

Tetralogia Fallot a fost descrisă în 1673 de către Steno, dar a devenit bine cunoscută în 1888 când Fallot a descris combinația dintre anomaliile care sunt prezente de regulă; ulterior a fost cunoscută ca tetralogie. Tratamentul eficient a devenit posibil pentru prima dată în 1944, prin șuntul Blalock-Taussig descris anterior. O dată cu dezvoltarea circulației extracorporeale a devenit posibilă corectarea totală a tetralogiei Fallot, aceasta realizându-se pentru prima dată de Lillehei, în 1954. Prima refacere chirurgicală s-a efectuat folosindu-se „circulația încrucișată" cu o altă ființă umană drept oxigenator-pompă. Prima refacere la care s-a utilizat „mașina inimă-pulmon" drept oxigenator s-a efectuat în 1955 la Mayo Clinic. Tetralogia Fallot este cea mai frecventă malformație cianogenă, reprezentând peste 50% din cazurile de maladii cardiace cianogene.Nu se cunosc factori etiologici.

Morfopatologie și fiziopatologie. Cele patru anomalii care compun tetralogia Fallot sunt: (1) defectul septal ventricular prin aliniere greșită, (2) dextropoziția aortei, (3) obstrucția tractului de ejecție al ventriculului drept și (4) hipertrofia ventriculară dreaptă; toate sunt rezultatul unei anomalii specifice în dezvoltare, anume subdezvoltarea și alinierea anterioară a septului infundibular. În cazul dezvoltării embrionare normale, septul infundibular fuzionează inferior cu septul muscular. În cazul tetralogiei Fallot, septul infundibular este deviat anterior și cranial, creând un defect septal ventricular larg la nivelul la care ar fi trebuit să fuzioneze. Devierea anterocefalică a septului nu numai că îngustează tractul de ejecție al ventriculului drept, dar permite de asemenea originii aortei să „încalece" septul ventricular din direcție dreaptă, producând un defect septal ventricular (DSV) prin nealiniere. DSV nerestrictiv produce o presiune sistemică în ventriculul drept, iar hipertrofia ventriculară dreaptă concentrică rezultă din obstrucția tractului de ejecție al ventriculului drept.

DSV este de obicei un defect larg, perimembranos, de tip deviere. Cuspele aortice sunt adesea vizibile prin defect, în funcție de gradul „încălecării". Detaliile anatomice standard ce interesează țesutul de conducere sunt importante în timpul refacerii DSV.

Foițele valvei pulmonare sunt frecvent îngroșate, cu comisuri fuzionate și acolarea uneia sau a mai multor foițe, conducând la limitarea mișcării (Fig. 17-22). Localizarea anatomică a obstrucției tractului de ejecție al ventriculului drept poate varia între o stenoză infundibulară izolată, la o hipoplazie difuză a tractului de ejecție al ventriculului drept,

până la atrezie a arterei pulmonare. Stenoza infundibulară discretă este prezentă la circa 15% dintre pacienți, iar atrezia pulmonară completă la aproximativ 20%. Majoritatea pacienților prezintă o combinație dintre o obstrucție a tractului de ejecție infundibular și hipoplazie anulară pulmonară (vezi Fig. 17-22). Stenoza valvulară pură este rară și poate constitui o leziune embriologică diferită, realizând mai degrabă asocierea stenoză pulmonară cu defect septal ventricular decât tetralogie Fallot.

La pacienții cu diminuare marcată a debitului sanguin pulmonar și vascularizație pulmonară redusă există adesea o dezvoltare frapantă a arterelor bronșice, cunoscută ca circulație colaterală aorto-pulmonară. Aceste vase compensează scăderea debitului sanguin pulmonar, dar pot produce varicozități importante la nivelul mediastinului și peretelui toracic, care complică refacerea finală.

La 5% dintre pacienții cu tetralogie Fallot se întâlnesc artere coronare anormale. Originea anormală a arterei descendente anterioare stângi din coronara dreaptă, care are traiect prin tractul de ejecție, are o semnificație chirurgicală particulară. Un arc aortic drept apare la 25% dintre pacienți. La 10-15% dintre pacienți se întâlnește un defect septal atrial – însumarea acestor anomalii este uneori denumită *pentalogie* Fallot.

Pacienții cu tetralogie Fallot au debit sanguin pulmonar scăzut, cianoză secundară șuntului dreapta-stânga, presiune sistemică la nivelul ventriculului drept, cu hipertrofie ventriculară dreaptă. Incapacitatea de a crește debitul sanguin pulmonar duce la intoleranță severă la efort.

Severitatea șuntării dreapta-stânga și hipoxia depind de gradul de obstrucție a tractului de ejecție și de limitarea debitului sanguin pulmonar. Saturații ale oxigenului arterial de 70-85% se întâlnesc la copiii mai mari cu leziuni mai compensate; la copiii mai mici cu cianoză severă se pot întâlni saturații de 20-35%. Adesea se produce o scădere rapidă a saturației în oxigen în timpul efortului.

Manifestări clinice. Policitemia se dezvoltă de multe ori înainte de vârsta de 2 ani, iar mai târziu pacienții cu tetralogie Fallot necorectată dezvoltă valori ale hematocritului de 60-75%. Gradul cianozei crește semnificativ în primii câțiva ani de viață, deoarece cianoza vizibilă este proporțională cu valoarea hemoglobinei nesaturate în circulația periferică. Pacienții care sunt cianotici de la naștere au de obicei o diminuare marcată a debitului sanguin pulmonar sau atrezie pulmonară și nu supraviețuiesc în primul an de viață dacă nu se intervine chirurgical. Pacienții care devin cianotici în timpul primului an de viață au o evoluție mai ușoară, dar devin de obicei simptomatici devreme. Puțini pacienți dezvoltă numai o cianoză ușoară tardiv în cursul vieții – așa-numita tetralogie roz. Aceștia au numai o reducere moderată a debitului sanguin pulmonar din cauza unui grad mai redus de obstrucție a tractului de ejecție. Hipoxia cronică conduce la policitemie și eventual la hipocratism digital.

Majoritatea pacienților cu tetralogie Fallot netratați decedează prin hipoxemie progresivă cu repetate „atacuri" hipercianotice, care conduc la stop cardiac, injurie cerebrală, tromboembolism pulmonar sau infecție. Aproximativ 25% dintre pacienții netratați mor în primul an de viață, 40% până la vârsta de 3 ani și 70% până la 10 ani. Abcesul cerebral, deși rar întâlnit, constituie o complicație tardivă serioasă, adesea letală. Cea mai plauzibilă explicație pentru susceptibilitatea crescută de a dezvolta abces cerebral o constituie șuntul dreapta-stânga, care scurtcircuitează plămânul, creând posibilitatea accesului bacterian din sângele venos direct în circulația arterială.

Majoritatea pacienților sunt simptomatici, prezentând dispnee de efort și cianoză ca aspecte clinice dominante. Atacurile hipercianotice constituie principalul risc în primul an de viață. Atunci când survine un atac, sugarul devine profund cianotic și comatos. De obicei accesul se remite spontan, dar pot rezulta stopul cardiac și injuria neurologică. Repararea totală a defectului sau șuntul paleativ vor fi prompt realizate la acești sugari, în funcție de anatomia tractului de ejecție pulmonar și a arterelor pulmonare.

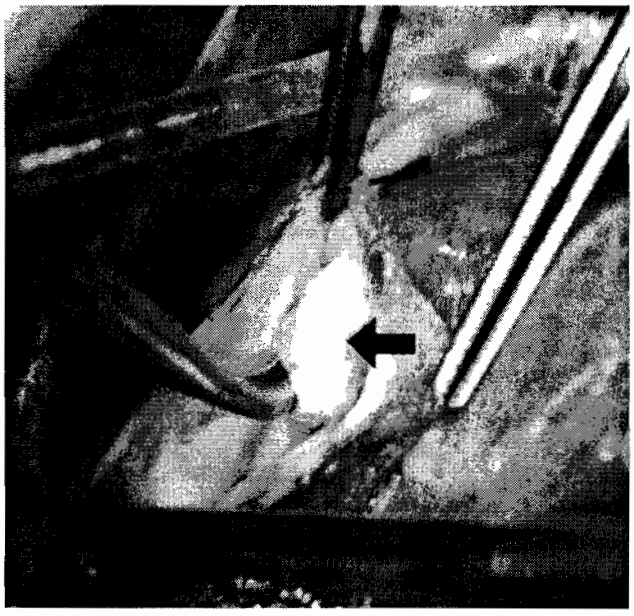
Squatting-ul reprezintă o manifestare clinică clasică a tetralogiei Fallot. Beneficiul fiziologic al acestuia constă probabil în creșterea rezistenței vasculare periferice, care scade gradul de șunt dreapta-stânga și trimite mai mult sânge în plămâni. Mersul pe distanțe mici, întrerupt de squatting este frecvent observat la copiii cu tetralogie Fallot. Hemoptizia este rară, apărând în principal la copiii cu cianoză veche și vase colaterale sistemico-pulmonare importante.

La examenul clinic, elementul evident este cianoza, de severitate variată, și hipocratismul digital. Cordul prezintă de obicei mărime, frecvență și ritm normale. Un suflu sistolic de gradul II-III este de obicei prezent, audibil de-a lungul marginii stângi a sternului, în spațiul intercostal III sau IV, iar într-un sfert din cazuri este însoțit de freamăt. În cazul stenozei pulmonare severe sau a atreziei pulmonare, suflul poate fi slab sau absent din cauza absenței fluxului prin valva pulmonară. Zgomotul II pulmonar este diminuat sau absent, iar zgomotul II aortic este întărit.

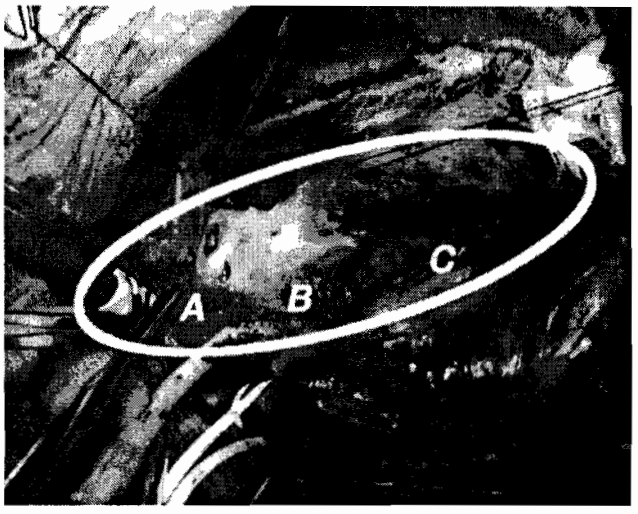
Radiografia toracică evidențiază un cord cu dimensiuni normale, cu un contur în formă de gheată (așa-numita formă *coeur en sabot*). Acest aspect rezultă din combinația unui arc arterial pulmonar diminuat sau concav, un sept ventricular orizontal produs de o hipertrofie ventriculară dreaptă concentrică și un ventricul stâng mic. Desenul vascular pulmonar este mult diminuat.

Electrocardiograma arată de obicei hipertrofie ventriculară dreaptă de severitate variată, cu deviere axială dreaptă. Echocardiograma este aproape întotdeauna diagnostică, evidențiind mărimea defectului septal ventricular, gradul de încălecare a aortei, extensia și gradul obstrucției tractului de ejecție al ventriculului drept și mărimea arterelor pulmonare centrale și periferice. Cele mai importante elemente oferite în plus de cateterismul cardiac se referă la mărimea inelului arterei pulmonare, anatomia ramurilor arterei pulmonare și anatomia coronarelor. Acestea prezintă interes în cazul în care anatomia se încadrează la limita unei reparări totale.

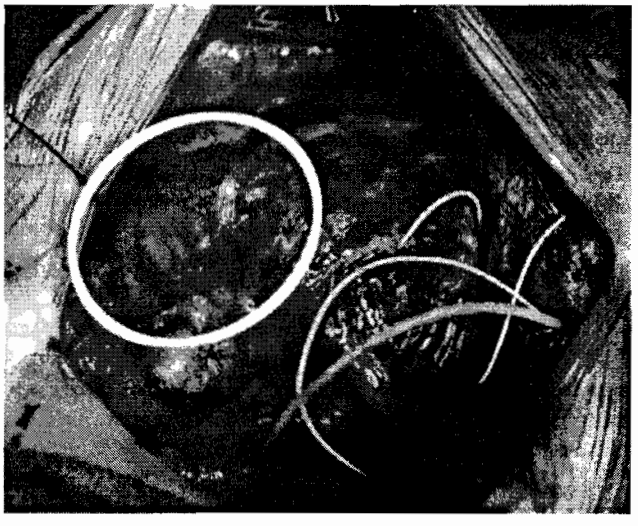
Tratament. Sugarii cu tetralogie Fallot care manifestă atacuri hipercianotice precoce, cei la care se decelează artere pulmonare hipoplazice sau discontinue și cei care prezintă atrezie pulmonară necesită frecvent plasarea de urgență a unui șunt paleativ sistemico-pulmonar. O alternativă în abordarea unor pacienți cu artere pulmonare subdezvoltate o reprezintă dilatarea paleativă cu balon a valvei pulmonare sau a vaselor pulmonare, cu scopul de a pregăti patul vascular pulmonar în vederea unei reparări totale precoce. Pentru marea majoritate a pacienților cu tetralogie Fallot corectarea precoce și totală reprezintă tratamentul de elecție. Intervenția corectivă poate fi efectuată în orice moment dacă simptomele pacientului se agravează și patul vascular pulmonar este adecvat. Pentru copiii cu simptome minime, repararea electivă se recomandă la vârsta de 6-12 luni.



A



B



C

Fig. 17-22. Imagine operatorie a unei tetralogii Fallot, cu asocierea clasică a obstrucției tractului de ejecție al ventriculului drept la nivel valvular, anular și infundibular. *A.* Artera pulmonară deschisă, care prezintă o valvă pulmonară „în cupolă", cu o singură cuspă și un orificiu valvular cu stenoză accentuată, de 4 mm. *B.* Prelungirea inciziei la nivel transanular evidențiază arterele pulmonare dreaptă și stângă distal *(A)*, inelul deschis *(B)* și incizia la nivelul tractului de ejecție al ventriculului drept *(C)*, cu un mușchi al ventriculului drept hipertrofiat, de 2 cm grosime. *C.* Reconstrucția transanulară a tractului de ejecție al ventriculului drept cu patch pericardic (*aria încercuită*). Notă: defectul septal ventricular a fost refăcut prin incizie atrială dreaptă (vezi fig. 17-11), minimalizând mărimea inciziei ventriculare drepte.

Tehnica operatorie. Intervenția se practică prin sternotomie mediană cu perfuzie extracorporeală și stop cardioplegic. În cazul în care s-a practicat în prealabil un șunt paleativ, acesta se izolează înainte de începerea perfuziei și se ocluzionează în momentul inițierii bypass-ului cardio-pulmonar. După deschiderea pericardului, se examinează tractul de ejecție al ventriculului drept pentru depistarea unor artere coronare anormale; abordul este ales în așa fel încât să se evite secționarea oricărei astfel de artere.

După ce cordul este oprit, DSV este abordat prin atriul drept sau prin ventriculotomie dreaptă, în funcție de anatomie și de preferința chirurgului. Autorii abordează DSV în general prin atriul drept, pentru a minimaliza mărimea inciziei de la nivelul ventriculului drept. Patch-ul de la nivelul DSV se plasează prin valva tricuspidă, similar tehnicii de reparare a DSV perimembranos standard.

Mai multe zone potențiale de obstrucție la nivelul tractului de ejecție al ventriculului drept vor trebui examinate. Ariile de obstrucție sunt determinate prin studii preoperatorii, însă zonele importante trebuie evaluate în timpul operației. Acestea includ valva pulmonară, artera pulmonară principală, inelul pulmonar, tractul de ejecție infundibular și arterele pulmonare distale. Este importantă evaluarea separată a fiecăruia dintre aceste segmente întrucât trebuie corectate toate ariile de stenoză de la nivelul tractului de ejecție al ventriculului drept și arterelor pulmonare.

După deschiderea atriului drept și repararea DSV, se inspectează tractul de ejecție al ventriculului drept și se deschide artera pulmonară principală chiar deasupra valvei. Artera pulmonară, bifurcația acesteia, arterele pulmonare dreaptă și stângă, valva pulmonară și inelul pulmonar se inspectează și se calibrează cu dilatatoare Hegar. Incizia transanulară se practică numai dacă inelul valvular este hipoplazic. Este important să se stabilească dacă inelul are o mărime adecvată, prin compararea diametrului măsurat cu acela al subiectului normal, folosind o nomogramă. Dacă mărimea inelului este adecvată și mobilitatea foițelor poate fi restaurată, valva se conservă. În astfel de cazuri, se practică o mică ventriculotomie separată dedesubtul valvei pentru corectarea oricărei stenoze infundibulare sau, ca alternativă, se poate practica rezecția stenozei infundibulare prin valva tricuspidă. Atunci când inelul este hipoplazic, incizia se extinde de-a lungul acestuia, prin zona de obstrucție infundibulară (vezi Fig. 17-22B). Incizia se prelungește în ventricul numai atât cât să permită corectarea stenozei infundibulare, prezervându-se cât de mult posibil funcția

ventriculului drept. Mica incizie transanulară se închide ulterior folosind un patch pericardic sau sintetic de dimensiuni adecvate, lărgind dacă este necesar tractul de ejecție (vezi Fig. 17-22C). Utilizarea unui patch transanular de dimensiune adecvată pentru pacient previne de obicei formarea tardivă de anevrisme la nivelul patch-ului, în cazul în care nu este prezentă o obstrucție distală. În cazul în care arterele pulmonare distale sunt sever stenozate sau hipoplazice se folosește pentru reconstrucția tractului de ejecție un homograft arterial pulmonar cu valvă. Folosirea unei valve în circuit minimalizează regurgitarea sângelui în ventriculul drept și scade riscul de disfuncție ventriculară dreaptă pe termen lung.

După întreruperea bypass-ului cardiopulmonar se măsoară presiunea intracardiacă pentru confirmarea corectării obstrucției tractului de ejecție al ventriculului drept. Presiunea sistolică în ventriculul drept trebuie să scadă sub 60-70% din presiunea în ventriculul stâng. Dacă presiunea în ventriculul drept se situează încă peste acest nivel, se va lua în considerare o corectare mai adecvată a obstrucției ventriculare sau inserarea unui graft sau homograft cu valvă. Presiunea ventriculară dreaptă nu va fi lăsată la nivelul celei sistemice fără să se intervină ulterior, întrucât survine insuficiența cardiacă dreaptă progresivă. La majoritatea pacienților raportul presiunilor în ventriculul drept și stâng este sub 0,5-0,6 după o intervenție reușită, cu presiune sistolică pulmonară între 20-25 mm Hg.

Rezultate. Mortalitatea operatorie este de 2-5% în majoritatea centrelor. Riscurile operatorii includ vârsta sub 3 luni, vârsta avansată în momentul intervenției cu policitemie severă, atrezia pulmonarei, sindromul de valvă pulmonară absentă și prezența unor artere pulmonare sever hipoplazice sau discontinue. După o intervenție reușită riscul de deces tardiv este scăzut pe timpul vieții. Complicațiile tardive includ recurența DSV, recurența stenozei ramurilor pulmonare, disfuncția ventriculară dreaptă progresivă prin insuficiență pulmonară, formarea de anevrisme la nivelul patch-ului din tractul de ejecție și aritmiile.

Stenoza pulmonară/Atrezia pulmonară cu sept ventricular intact

Stenoza pulmonară izolată reprezintă un defect relativ frecvent și constituie 10% din defectele congenitale cardiace. Peste jumătate din acești bolnavi prezintă stenoză valvulară pulmonară pură, restul având grade variate de obstrucție a tractului de ejecție a ventriculului drept. O formă mai severă a defectului, atrezia pulmonară cu sept intact, produce obstrucția totală a tractului de ejecție cu atrezie de valve, hipoplazie de inel și grade variate de hipoplazie și maldezvoltare a ventriculului drept. Atrezia valvei pulmonare cu sept intact este mai rară decât stenoza pulmonară, însumând între 1 și 3% dintre defectele congenitale cardiace.

Morfopatologie și fiziopatologie. Stenoza și atrezia pulmonară cu sept intact reprezintă un spectru de aspecte patologice evoluând de la stenoza valvulară izolată până la atrezie valvulară totală cu hipoplazie ventriculară dreaptă la nivelul căii de intrare, al corpului și al tractului de ejecție. În cazul stenozei pulmonare, gradul obstrucției valvulare poate varia de la ușoară, nesemnificativă clinic, la stenoză pulmonară critică, cu deschidere foarte mică, precum un „por", care produce simptome similare atreziei pulmonare. Valva este de obicei bicuspidă sau tricuspidă și în formă de dom, cu fuzionarea comisurilor, însă poate fi prezentă și o displazie valvulară mai severă. Inelul poate fi normal ca dimensiune sau hipoplazic.

La pacienții cu stenoză valvulară adevărată, ventriculul drept este relativ normal, cu excepția hipertrofiei ventriculare secundare. Aproximativ 40% dintre acești copii prezintă un grad de obstrucție infundibulară, iar 10% au obstrucție infundibulară severă.

Cel mai sever aspect al atreziei pulmonare cu sept ventricular intact (APSVI) este acela întâlnit în perioada de nounăscut, reprezentat de valva atrezică, fără flux sanguin. În APSVI ventriculul drept este subdezvoltat în grade variate, deși o mică porțiune a zonei de intrare și infundibulară sunt absente în mod obișnuit. Corpul ventricular este frecvent total obliterat și disfuncțional. În APSVI ventriculul drept este clasificat în funcție de gradul lui de dezvoltare în unipartit, bipartit și tripartit, depinzând de calitatea zonelor de intrare, corporală și de ieșire ale ventriculului. Cunoașterea gradului de dezvoltare a ventriculului drept este esențială, fiind necesar cel puțin un ventricul bipartit, iar unul tripartit fiind optim pentru reconstrucție, dacă se intenționează păstrarea în circulație a inimii drepte. În caz contrar, pacientul va fi abordat ca prezentând fiziologie de ventricul unic.

La pacienții cu APSVI miocardul ventriculului drept subdezvoltat prezintă un spectru larg de anomalii. Tipic, ventriculul este extrem de mic, îngroșat și hipertensiv, cu dezorganizare musculară miocardică. La aproximativ 10% dintre pacienții cu APSVI, vase sinusoide conectează ventriculul drept cu circulația coronariană, conducând la o condiție clinică serioasă denumită *circulație coronariană dependentă de ventriculul drept.*

La pacienții cu APSVI, valva tricuspidă este adesea insuficientă, dar de obicei este funcțională. În cazul în care este sever hipoplazică sau total atrezică, maladia devine atrezie tricuspidiană, iar pacientul este tratat ca având fiziologie de ventricul unic.

Atunci când stenoza pulmonară este moderată, consecințele asupra fiziologiei apar lent, iar simptomele semnificative nu survin până la adolescență. De obicei este prezent un debit sanguin semnificativ prin pulmonară, iar cianoza de regulă nu apare. Obstrucția conduce la creșterea presiunii ventriculare drepte cu hipertrofie ventriculară consecutivă. Severitatea este dată de gradient; un gradient sub 50 mm Hg. este considerat ușor, iar unul de 80-100 mm Hg sau peste este sever. În cazul stenozei severe, în ventriculul drept se dezvoltă adesea presiuni mai mari ca cele sistemice. Unii pacienți tolerează niveluri mari ale hipertensiunii în ventriculul drept timp de mulți ani, în vreme ce alții dezvoltă insuficiență tricuspidiană progresivă, insuficiență de cord drept și șunt dreapta-stânga prin foramen ovale, rezultând hipoxemie și cianoză.

La pacienții cu stenoză pulmonară critică și la cei cu APSVI, fluxul sanguin transpulmonar poate fi aproape absent. Amestecarea sângelui la nivel atrial este condiția esențială necesară supraviețuirii, cu șuntare dreapta-stânga prin foramen ovale. Dacă foramen ovale are dimensiuni neadecvate, aceasta trebuie imediat după naștere dilatată cu un cateter cu balonaș, procedură numită *septotomie cu balon*. Aceasta este rar necesară.

Manifestări clinice. Hipoxia, cianoza și acidoza se dezvoltă de obicei rapid după naștere, când ductul arterial începe să se închidă. Patența ductului trebuie menținută prin admi-

nistrare de prostaglandine, pentru prezervarea vieții copilului până la stabilirea diagnosticului și inițierea unui tratament curativ. Electrocardiograma poate demonstra imediat după naștere unde P atriale drepte, dar în APSVI pattern-ul de hipertrofie ventriculară dreaptă este adesea absent. Radiografia toracică arată reducerea vascularizației pulmonare și un arc al arterei pulmonare plat sau concav, cu un cord de dimensiuni normale sau mărit.

Diagnosticul se pune de obicei prin echocardiografie, care evidențiază stenoza critică și valva pulmonară în formă de dom, stenotică, și un ventricul drept adecvat, sau APSVI cu valvă atrezică și un ventricul drept slab dezvoltat. Se va acorda atenție examinării porțiunilor corporeală și de ieșire ale ventriculului drept, mărimii inelului valvei pulmonare și normalității valvei tricuspide, întrucât aceste date determină posibilitatea efectuării unei refaceri biventriculare.

Cateterismul cardiac se practică în special pentru intervenții precum dilatația cu balon, la pacienții cu stenoză pulmonară critică. La pacienții cu atrezie pulmonară cu sept ventricular intact, cateterismul diagnostic este necesar pentru continuarea evaluării anatomiei interne a ventriculului drept și pentru determinarea prezenței sau absenței vaselor sinusoide către circulația coronariană.

Tratament. Tratamentul de elecție inițial pentru majoritatea sugarilor cu stenoză pulmonară critică și pentru adolescenții cu stenoză pulmonară izolată moderată-severă este dilatația cu balon în laboratorul de cateterism. Colli și colaboratorii au raportat rezultate precoce excelente în cazul dilatării cu balon la 90% dintre nou-născuții cu stenoză pulmonară critică. Similar, McCrindle a raportat rezultate excelente pe termen lung după valvuloplastie la 77% din 533 de pacienți cu stenoză pulmonară, după o urmărire de 8,7 ani.

Pacienții cu obstrucție hipoplazică a tractului de ejecție sau cu APSVI nu sunt candidați la valvuloplastie cu balon, necesitând corectare chirurgicală. Riscul operator este mare, în special la cei cu APSVI. Corectarea inițială necesită folosirea bypass-ului cardiopulmonar și combinarea unei valvotomii chirurgicale și a unui șunt sistemico-pulmonar sau a unui patch transanular pentru îndepărtarea obstrucției tractului de ejecție plus un șunt sistemico-pulmonar. Weldon și Cobanouglu au raportat fiecare faptul că mortalitatea depășește 20%, deși refacerea chirurgicală este reușită la majoritatea pacienților. Manley a raportat rezultatele de la 101 pacienți din 27 de centre, apreciind că folosirea valvulotomiei fără bypass cardiopulmonar și a patching-ului transanular fără plasarea unui șunt concomitent sunt predictive pentru un prognostic prost.

Atrezia de tricuspidă

În cazul atreziei de tricuspidă, șunturile sistemico-pulmonare au fost utilizate pentru prima dată în 1940, cu o ameliorare bună pe termen scurt, dar cu rezultate nesatisfăcătoare pe termen lung. O contribuție semnificativă a fost adusă prin introducerea șuntului Glenn, care oferă un efect paleativ superior pe termen lung. Evoluția majoră în domeniul chirurgical a venit în 1968, când Fontan a separat cu succes pentru prima dată circulațiile dreaptă și stângă la un pacient cu atrezie de tricuspidă, introducând conceptul de debit sanguin pulmonar total pasiv. De atunci s-au dezvoltat varietăți ale abordării Fontan, iar unele forme de conectare cavopulmonară rămân proceduri de elecție în cazul atreziei de tricuspidă.

Morfopatologie și fiziopatologie. Atrezia tricuspidei constituie o formă importantă de maladie cardiacă congenitală, afectând 2-5% din copiii cu boală de cord cianogenă. Anomaliile de bază sunt atrezia totală a valvei tricuspide și a căii de intrare ventriculare, grade variate de hipoplazie a corpului și a porțiunii de ieșire a ventriculului drept și un defect septal atrial sau ventricular. Valva mitrală și ventriculul stâng sunt de obicei normale. Atrezia pulmonarei sau stenoza pulmonară severă se observă în 85% din cazurile cu vase mari normal localizate, diminuând suplimentar debitul sanguin pulmonar. Frecvent, partea dreaptă a inimii este total hipoplazică, fără camere de ieșire, corporeale sau de intrare. Sângele trebuie să se amestece la nivel atrial, iar pacientul tipic are debit sanguin pulmonar total dependent de canalul arterial.

Aorta și artera pulmonară sunt normal situate la 70% dintre pacienții cu atrezie tricuspidiană, transpoziția marilor vase fiind prezentă în 30% din cazuri. Aceste două grupuri majore pot fi în continuare împărțite în funcție de caracteristicile fluxului sanguin pulmonar, nerestricționat sau scăzut. La pacientul tipic cu atrezie de tricuspidă și vase mari normal situate, debitul sanguin pulmonar este marcat scăzut, cea mai mare parte din acesta fiind oferită de ductul arterial patent. În cazul transpoziției aortei și pulmonarei, în jur de 70% dintre pacienți au debit sanguin pulmonar nerestricționat, cu hiperperfuzie pulmonară, fără hipoxemie. Această condiție poate fi numită și *complex al ventriculului unic*. Tipic, gradul hipoxiei este sever, din cauza absenței fluxului prin valva tricuspidă atrezică, combinată cu un debit restricționat sau absent prin defectul septal și prin ventriculul drept rudimentar către artera pulmonară.

Manifestări clinice. Majoritatea pacienților devin profund hipoxici și dispneici imediat după naștere, atunci când ductul arterial începe să se închidă; majoritatea decedează în lipsa practicării unui șunt paleativ. Diagnosticul corect se pune în prima zi de viață la mai mult de jumătate dintre nou-născuții cu atrezie de tricuspidă. La o minoritate dintre pacienți, cei cu debit sanguin pulmonar nerestricționat, cu artere mari normale sau cu transpoziție sunt prezente insuficiența cardiacă congestivă și congestia pulmonară.

Examenul clinic nu este diagnostic deoarece suflurile diferă mult, în funcție de mărimea defectului septal ventricular și de relația anatomică a vaselor mari. Radiografia toracică arată de obicei scăderea vascularizației. Electrocardiograma este foarte sugestivă, arătând o deviere axială stângă tipică, rezultată din subdezvoltarea ventriculului drept. Echocardiografia poate stabili cu certitudine diagnosticul și poate evidenția orice defect septal atrial sau ventricular, ca și relația dintre vasele mari. Cateterismul cardiac nu este de regulă necesar, dar va trebui efectuat ulterior, înainte de refacerea definitivă.

Tratament. În primele câteva zile sau săptămâni de viață este necesară de obicei practicarea de urgență a unui șunt sistemico-pulmonar pentru prevenirea decesului prin hipoxemie. De regulă, șuntul modificat Blalock-Taussig din Gore-Tex este cel mai simplu și cel mai eficient. La pacienții la care un foramen ovale mic restricționează amestecarea sângelui la nivel atrial este necesară septotomia cu balon pentru creșterea gradului de șunt dreapta-stânga. Lărgirea chirurgicală a defectului septal atrial (procedura Blalock-Hanlon) poate fi practicată dacă eșuează septotomia cu balon, dar aceasta se întâmplă rar.

După șuntarea paleativă, scopul final al refacerii chirurgicale este o adaptare a *procedurii Fontan*, prin care se realizează o conexiune directă între circulația venoasă sistemică și arterele pulmonare. *Procedura șuntului bidirecțional Glenn* (vezi Fig. 17-21) se practică adesea la vârsta de 3-8 luni. Aceasta se asociază cu renunțarea la șuntul sistemico-pulmonar practicat anterior. Șuntul bidirecțional Glenn minimalizează supraîncărcarea de volum a ventriculului stâng și constituie primul pas în realizarea corectării finale prin *procedura Fontan modificată*. Cea mai frecvent utilizată modificare a procedurii Fontan este *conectarea totală cavopulmonară* (Fig. 17-23), care se realizează prin conectarea venei cave superioare cu artera pulmonară cu șunt Glenn bidirecțional și conectând vena cavă inferioară la artera pulmonară. Conexiunea venei cave inferioare poate fi executată în două moduri: cu un tunel de Dacron intraatrial sau cu un conduct extracardiac.

Conectarea atriopulmonară directă reprezintă o modificare a procedurii Fontan mai rar utilizată, din cauză că se asociază cu o incidență tardivă mai mare a aritmiilor atriale și a epanșamentelor pleurale. Acest procedeu este relativ ușor de executat, dar rezultatele la nivelul dinamicii fluxului și al prognosticului pe termen lung sunt mai bune în cazul metodelor de conectare totală cavopulmonară.

Toate procedurile Fontan modificate sunt amânate până la vârsta de 8-12 luni sau mai târziu, deoarece rezistența vasculară pulmonară trebuie să scadă la nivelul normal pentru ca procedura, bazată pe debit sanguin pulmonar pasiv, să fie eficientă. La pacienții cu risc crescut se va practica o conexiune Fontan *fenestrată*, care presupune din punct de vedere tehnic plasarea unui mic orificiu sau fenestrări între circulația venoasă sistemică (atriul drept) și atriul stâng. Aceasta permite șuntarea dreapta-stânga în cazul în care rezistența vasculară pulmonară crește temporar.

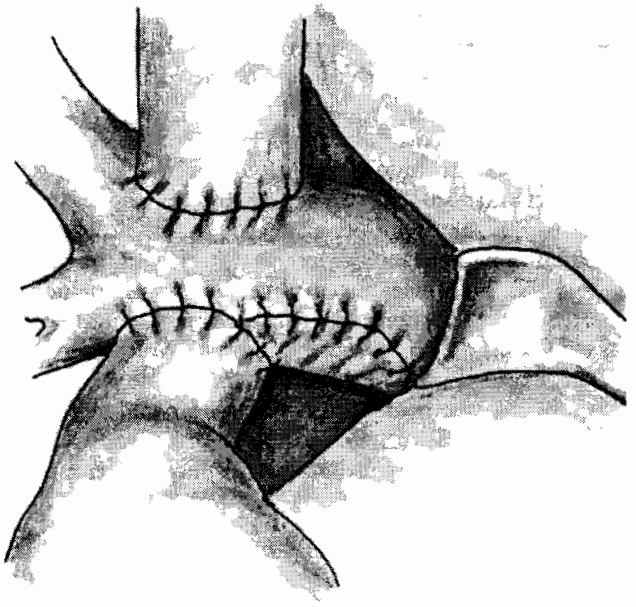


Fig. 17-23. Anastomozele în cazul conectării totale cavopulmonare (tip de procedură Fontan modificată). Vena cavă superioară se suturează la partea superioară a arterei pulmonare drepte, ca în procedura Glenn bidirecțională. După mărirea suprafeței arterei pulmonare drepte, partea inferioară secționată a venei cave superioare se suturează la nivelul peretelui arterei pulmonare drepte, redirecționând fluxul din vena cavă inferioară printr-un conduct intern atrial drept în patul vascular pulmonar. Astfel, sângele din ambele vene cave intră direct în circulația pulmonară.

Rezultate. Cetta și colaboratorii, analizând rezultatele de la 839 de pacienți la care s-a efectuat operația Fontan, au comparat evoluțiile a 339 de pacienți operați în perioada 1987-1992 cu cele ale celor 500 de pacienți operați în perioada 1973-1986. În cohorta mai recentă mortalitatea a fost de 9%, comparativ cu 16% în prima cohortă; în mod similar, rata de supraviețuire la 5 ani a fost îmbunătățită, în cohorta recentă fiind de 81%, comparativ cu 73% în prima cohortă. Sharma, trecând în revistă 202 pacienți, a concluzionat că utilizarea unei conexiuni fenestrate cavopulmonare totale în locul unei proceduri fără fenestrare conduce la scăderea mortalității operatorii de la 15,9% la 5%. Cea mai bună evoluție după o operație Fontan se obține atunci când presiunea postoperatorie în atriul drept se situează sub 15-18 mm Hg. Presiuni atriale stângi produc probleme serioase, precum sindromul de debit scăzut, epanșamente pleurale recurente și enteropatie cu pierdere de proteine. Aceste complicații pot apărea precoce sau tardiv. Rezultatele nesatisfăcătoare apar mai frecvent atunci când rezistența vasculară pulmonară este crescută, când arterele pulmonare sunt deformate sau când condiții preexistente creează presiune diastolică crescută în ventriculul stâng. Alte complicații tardive includ flutterul atrial și formarea de trombi în atriul drept. Utilizarea metodei de conectare cavopulmonară totală, comparativ cu intervenția de conectare atriopulmonară sau alte intervenții de tip Fontan modificate, pare să scadă incidența flutter-ului atrial tardiv.

Întrucât, din punct de vedere fiziologic, intervenția Fontan se bazează pe folosirea presiunii venoase pentru perfuzarea patului pulmonar, fiziologia cordului pacientului este profund alterată chiar după refacerea defectului. Majoritatea pacienților au capacitatea de exercițiu modificată și hemodinamica alterată. Chiar dacă ideea fluxului pulmonar pasiv cu circulații separate reprezintă o deschidere majoră în tratamentul pacienților cu atrezie de tricuspidă sau cu fiziologie de ventricul unic, rezultatele pe termen lung asupra supraviețuirii și a recuperării funcționale cardiace sunt limitate.

Fontan și Kirklin au revizuit în 1990 rezultatele a 334 de pacienți care suferiseră intervenția Fontan. Au fost identificați factorii predictivi pentru supraviețuire, după care fiecare condiție optimă a fost utilizată pentru a prevedea prognosticul după o intervenție Fontan „perfectă". În condiții optime în fiecare categorie, mortalitatea operatorie a fost de 8%, iar ratele de supraviețuire la 5 ani, 10 ani și 15 ani au fost 86%, 81% și respectiv 73%. Riscul tardiv sau riscul instantaneu de deces începe să crească după 6 ani, iar statusul funcțional New York Heart Association (NYHA) mediu scade progresiv după intervenție. Aceste date sugerează că prognosticul tardiv după o intervenție Fontan este imperfect, probabil din cauza limitărilor impuse de prezența anomaliilor fiziologice. Familiile pacienților care sunt supuți acestei proceduri trebuie consiliate adecvat, în așa fel încât așteptările pe termen lung să fie realiste. Procedura oferă încă cele mai bune șanse pentru supraviețuirea pe termen lung a pacienților cu atrezie de tricuspidă.

Complexul ventriculului unic

Complexul ventriculului unic sau cordul univentricular reprezintă o formă de defect complex în care este prezentă o singură cavitate ventriculară funcțională. Această categorie include pacienții cu legătură atrioventriculară unică și diferite morfologii ventriculare, atrezie mitrală și cale de ieșire aortică nerestricționată, defectele septale atrioventriculare asimetrice și o varietate de alte configurații anatomice la care anomalia de bază o constituie prezența unui ventricul unic funcțional. Alte variații se referă la tipul cavității ventriculare funcționale (un ventricul „drept" sau „stâng" din punct de vedere morfologic), la tipul camerei ventriculare hipoplazice, la diferite anomalii ale valvelor atrioventriculare, la originea aortei și a valvei pulmonare din camerele ventriculare normale sau hipoplazice.

Cele mai frecvente anomalii la nivelul fiziologiei sunt hipoxia, rezultată prin amestecarea sângelui oxigenat și neoxigenat în ventriculul unic și congestia pulmonară prin flux sanguin pulmonar nerestricționat. Gradul cianozei depinde de fluxul sanguin pulmonar, care la rândul său depinde de localizarea originii arterei pulmonare și de gradul obstrucției anatomice la nivelul tractului de ejecție al arterei pulmonare.

Manifestări clinice. Unii pacienți care prezintă complex al ventriculului unic au debit sanguin pulmonar nerestricționat. Fiziopatologia este similară unui defect septal ventricular larg, dar cu un grad de cianoză din cauza amestecării complete a sângelui. La cealaltă extremă, hipoxia severă și cianoza sunt prezente precoce după naștere la pacienții cu ventricul unic și debit sanguin pulmonar sever restricționat. Acești pacienți necesită adesea un șunt paleativ de urgență în timpul primului an de viață. Între aceste două extreme se regăsesc pacienții cu grade moderate de restricție a debitului sanguin pulmonar, cu Q_p:Q_s de aproximativ 2:1. Acești pacienți au o existență rezonabilă în primii ani de viață datorită circulației balansate, care oferă un debit sanguin pulmonar adecvat, dar nu inundă plămânii.

Tratament. În perioada neonatală sunt prezente două situații extreme: debit sanguin nerestricționat cu congestie pulmonară severă care necesită banding arterial pulmonar urgent sau cianoză și hipoxie severe care necesită plasarea de urgență a unui șunt paleativ. După un tratament paleativ aplicat precoce în timpul vieții, intervenția corectivă finală presupune utilizarea unei adaptări a procedurii Fontan, de obicei o conectare totală cavopulmonară. Strategia terapeutică pentru majoritatea pacienților cu sindrom al ventriculului unic presupune plasarea unui șunt bidirecțional Glenn la vârsta de 3-6 luni, ca pas intermediar, renunțându-se la banding-ul arterial pulmonar sau șuntul paleativ plasate anterior. Când pacientul ajunge la vârsta de 12-18 luni, șuntul bidirecțional Glenn se convertește într-o conexiune cavopulmonară de tip Fontan modificată, care adesea este fenestrată, dacă pacientul este cu risc crescut.

Din punct de vedere istoric, rezultatele procedurii Fontan modificate sunt mai slabe atunci când aceasta se practică pentru sindromul de ventricul unic decât în cazul atreziei de tricuspidă, cu o mortalitate operatorie de 10-15% și o rată de supraviețuire la 10 ani între 60-70%. Rezultatele sunt ușor îmbunătățite dacă se aplică strategia terapeutică în trepte.

Anomalia Ebstein

Anomalia Ebstein este rară, reprezentând 0,5% din totalul cazurilor de maladie congenitală cardiacă. Frecvența anomaliei Ebstein este de aproape 400 de ori mai mare la copiii născuți din mame care au urmat tratament cu litiu în timpul sarcinii. Acest fapt a fost dovedit de studii epidemiologice recente.

Morfopatologie și fiziopatologie. Anomalia de bază este o malformație la nivelul foițelor septală și posterioară ale valvei tricuspide. Originea foițelor este deplasată spre inferior, în grad variabil, creând o a treia cameră la nivelul cordului drept. Atât țesutul foițelor, cât și cordajele sunt anormale. Foița tricuspidiană anterioară este de obicei normală, dar poate fi neobișnuit de mare și proeminentă, aspect comparat cu o „pânză de corabie". Segmentul din peretele ventricular drept situat între inelul valvular adevărat și foițele deplasate devine parte funcțională a atriului drept și a fost denumit *ventricul atrializat*. Există o hipoplazie de grade variate a acestui segment, la unii pacienți având aspectul unui anevrism adevărat care se umflă paradoxal. La majoritatea pacienților segmentul atrializat are câteva fibre musculare cu mișcare paradoxală redusă. Ventriculul drept distal funcțional este mic. Unii cercetători sunt de părere că există și o deficiență la nivelul fibrelor musculare ale ventriculului drept, care contribuie la disfuncția ventriculară. Un foramen ovale patent sau un defect de tip ostium secundum este aproape întotdeauna prezent, cu șunt dreapta-stânga. Atriul drept este de obicei dilatat din cauza naturii obstructive a valvei, adesea având o mărime impresionantă la pacienții mai vârstnici.

Malformația variază larg ca severitate, de la o anomalie valvulară relativ minoră până la o atrezie virtuală a foițelor valvulare cu regurgitare severă. Valva și ventriculul drept sunt în multe cazuri obstructive din punct de vedere funcțional, stânjenind fluxul sanguin.

Alterările cele mai importante la nivelul fiziologiei sunt restricționarea debitului sanguin pulmonar, debitul cardiac inadecvat prin disfuncție ventriculară dreaptă, insuficiența tricuspidiană și șuntul dreapta-stânga la nivel atrial. Severitatea simptomelor diferă mult, depinzând de severitatea datelor patologice. De obicei survin diverse aritmii, notându-se frecvent tahicardii supraventriculare, iar la 5% dintre pacienții cu anomalie Ebstein apare sindromul Wolff-Parkinson-White, existând o cale accesorie și sindrom de preexcitație. Cianoza de grade variate apare la cel puțin 50% dintre pacienți, prin șuntare dreapta-stânga. Gradul cianozei devine mai sever cu vârsta, pe măsură ce progresează insuficiența ventriculară dreaptă.

Manifestări clinice. O proporție semnificativă a sugarilor cu anomalie Ebstein manifestă în primele luni de viață tahipnee și cianoză, probabil ca manifestare a rezistenței vasculare pulmonare crescute din perioada neonatală.

În jur de jumătate dintre pacienții care sunt sever simptomatici în prima lună de viață decedează ulterior. După prima lună, severitatea simptomelor se atenuează, adesea cianoza dispare și, prin urmare, alterarea statusului clinic în timpul copilăriei este de multe ori minoră. Între vârsta de 1 și 20 de ani a fost estimată o mortalitate în jur de 15%. Instalarea manifestărilor clinice la pacienții care supraviețuiesc copilăriei se face gradat; vârsta medie la care se pune diagnosticul este jumătatea adolescenței (15-17 ani). Numeroși adulți duc o viață aproape normală, cu forme ușoare de maladie Ebstein, depinzând de prezența aritmiilor, cianozei și a insuficienței

cardiace. Câțiva pacienți au trăit peste 70 de ani, dar numai aproximativ 5% din toți pacienții au trăit peste 50 de ani.

Este prezentă o mare varietate de sufluri sistolice și diastolice, contrar a ceea ce se susținea înainte, anume că anumite date auscultatorii sunt înalt sugestive – frecvența cardiacă joasă, cu un ritm în trei sau patru timpi, un suflu sistolic de regurgitare tricuspidiană și adesea un suflu diastolic de joasă intensitate. Radiografia toracică arată de obicei cardiomegalie, cauzată de atriul drept mărit și de ventriculul drept atrializat. Vascularizația câmpurilor pulmonare este de obicei săracă. Anomaliile electrocardiografice sunt considerate tipice, ele constând în tulburări de conducere, interval P-R prelungit și bloc incomplet de ramură dreaptă. Atunci când este prezent sindromul Wolff-Parkinson-White, intervalul P-R este scurtat și apare unda delta.

Echocardiograma este diagnostică, apreciind cu exactitate diferitele anomalii. Cateterismul cardiac poate fi efectuat pentru evaluarea mărimii și funcției ventriculului drept, dar trebuie executat cu atenție, întrucât pot surveni aritmii fatale. Studiile electrofiziologice, cu ablația căii aberante prin radiofrecvență sunt indicate în cazul prezenței sindromului Wolff-Parkinson-White.

Tratament. Au fost descrise numeroase variante de reconstrucție valvulară, cu rezultate variate, depinzând de gradul anomaliei anatomice a valvei. În trecut, înlocuirea valvulară era aproape întotdeauna regula, actualmente aceasta nefiind necesară decât la pacienții cu deformări valvulare severe. Danielson a analizat experiența a 72 de pacienți, la care s-a practicat reconstrucția valvulară în 81% din cazuri și înlocuirea valvulară în 19% din cazuri. Defectul septal atrial este de asemenea închis de rutină. Plicaturarea ventriculului atrializat nu este de obicei necesară, dar poate fi folosită atunci când segmentul atrializat este extrem de subțire și se contractă paradoxal. Mortalitatea operatorie globală în seriile de pacienți din Mayo Clinic a fost de 7%, iar 87% dintre pacienți și-au îmbunătățit clasa funcțională NYHA, trecând în clasele I-II la interval de 5 ani.

Transpoziția marilor vase

Sindromul clinic al transpoziției marilor vase (TMV) a fost descris de Taussig în 1938. În 1948, Blalock și Hanlon au propus septotomia atrială pe cale chirurgicală pentru crearea unui amestec nerestricționat al sângelui la nivel atrial. Datorită rezultatelor excelente obținute acum prin septotomia cu balon, dezvoltată de Rashkind în 1969, crearea pe cale chirurgicală a unui defect septal atrial este rareori necesară. Corectarea totală a transpoziției prin redirecționarea fluxului sanguin la nivel atrial s-a bazat pe lucrarea lui Arbert din 1955. Senning, în 1957, a corectat pentru prima dată în întregime o transpoziție de mari vase, prin repoziționarea septului atrial cu scopul de a redirecționa sângele din venele cave prin valva mitrală și sângele venos pulmonar prin valva tricuspidă. În 1964 Mustard a dezvoltat o metodă de reconstrucție a cavității atriale și de redirecționare a sângelui din vena cavă prin valva mitrală cu un „ecran" intraatrial. Tehnica a îmbunătățit semnificativ rezultatele în cazul corectării transpoziției marilor vase și a fost adoptată de majoritatea centrelor ca procedeu preferat prin anii 60-70, deși unii au continuat să prefere procedura Senning.

În 1975, Jatene a efectuat prima procedură reușită de *switch* arterial pentru corectarea transpoziției, cu transfer și reimplantare a coronarelor. Această tehnică are avantaje potențiale pe termen lung, întrucât utilizează ventriculul stâng în circulația sistemică și nu conduce la disfuncție ventriculară și aritmii atriale semnificative. Rezultatele s-au îmbunătățit semnificativ prin acest procedeu de *switch* arterial în anii 80. Intervenția de *switch* arterial este considerată procedura de elecție pantru tratamentul transpoziției.

TMV este o maladie frecventă, reprezentând 5-8% din toate malformațiile congenitale cardiace și producând în jur de 25% dintre decesele cauzate de maladii cardiace congenitale în primul an de viață. Este de aproximativ 4 ori mai frecventă la sexul masculin decât la cel feminin. Etiologia este necunoscută.

Morfopatologie și fiziopatologie. TMV rezultă din diviziunea anormală a trunchiului bulbar în timpul dezvoltării embrionare, surve: ind între a 5-a și a 7-a săptămână de viață intrauterină. Prin transpoziție, aorta își are originea în ventriculul drept și artera pulmonară în ventriculul stâng (Fig. 17-24). În consecință, sângele venos care sosește prin vena cavă în atriul drept intră în ventriculul drept și este expulzat în aortă. Sângele oxigenat care se întoarce din plămâni prin venele pulmonare în atriul stâng intră în ventriculul stîng și este expulzat prin artera pulmonară înapoi în plămâni. Această circulație dual, paralelă, este incompatibilă cu viața în absența unei comunicări între circulația pulmonară și cea sistemică. Un duct arterial patent, un foramen ovale patent sau un defect septal ventricular trebuie să fie prezente pentru ca pacientul să supraviețuiască. Un duct patent este prezent timp de câteva săptămâni după naștere la peste jumătate dintre pacienți. Foramen ovale patent este de asemenea frecvent, iar defectul septal ventricular apare la aproximativ 50% dintre pacienți (transpoziție de mari vase cu defect septal ventricular).

Fig. 17-24. Imaginea intraoperatorie a cordului unui copil cu transpoziție a marilor vase, demonstrând poziția anterioară a aortei. Copilul a suferit o intervenție reușită de switch arterial.

De obicei se asociază și alte anomalii. Una dintre cele mai frecvente, obstrucția tractului de ejecție al ventriculului stâng, care conduce la stenoză pulmonară, survine destul de frecvent încât să reprezinte o variantă bine definită a sindromului, cu un prognostic rareori favorabil. Poate să apară un larg spectru de alte anomalii asociate, incluzând coarctația de aortă, atrezia pulmonarei și dextrocardia.

Cele două alterări principale la nivelul fiziologiei pacienților cu TMV sunt reprezentate de hipoxie și congestia pulmonară progresivă prin debit sanguin pulmonar nerestricționat. În consecință, se dezvoltă insuficiența cardiacă severă și rapid progresivă, în principal prin debitul sanguin pulmonar nerestricționat, dar și din cauza faptului că arterele coronare primesc sânge neoxigenat, rezultând hipoxie miocardică. Severitatea hipoxiei și gradul de cianoză depind de debitul sanguin pulmonar și de natura defectului septal ventricular prezent. Pacienții cu TMV și sept ventricular intact și pacienții cu TMV, DSV și obstrucția TEVS dezvoltă cianoză severă. Pacienții cu TMV și sept ventricular intact necesită septotomie Rashkind cu balon pentru asigurarea amestecului sanguin adecvat.

TMV este letală în cazul neaplicării tratamentului. Pacienții cu TMV și sept ventricular intact, care depind de mărimea foramen ovale, decedează mai rapid – 30% în prima săptămână, 50% în prima lună și 90% până la un an. Acei pacienți cu TMV și DSV dezvoltă rapid modificări vasculare pulmonare din cauza creșterii debitului pulmonar, adesea în primele câteva luni, iar 80% mor în primul an de viață.

Manifestări clinice. O mare parte dintre copiii cu TMV sunt cianotici la naștere. Maladia este recunoscută în prima zi de viață în peste 90% din cazuri. Congestia pulmonară cu insuficiență cardiacă este la fel de frecventă. Combinația dintre cianoză și debit sanguin pulmonar crescut la un nounăscut este înalt sugestivă pentru TMV cu DSV. Cele mai importante simptome sunt cianoza și dispneea.

Cianoza constituie de obicei o manifestare clinică evidentă. Este adesea severă. Apar aproape întotdeauna semne de congestie pulmonară și insuficiență cardiacă, alături de cardiomegalie, hepatomegalie și raluri. Un suflu sistolic este prezent în mod obișnuit, dar este variabil și nediagnostic. Acesta poate rezulta prin prezența oricărei comunicări intracardiace. Absența suflurilor, sugestivă pentru absența unei comunicări intracardiace, indică un prognostic cât se poate de nefavorabil.

Radiografia toracică arată adesea trei anomalii distinctive. Conturul inimii a fost descris ca având formă de „ou", rezultatul unui ventricul drept proeminent proiectat în hemitoracele stâng și al unui atriu drept dilatat pulsând în partea dreaptă. Baza umbrei cardiace, denumită „talie" (*waist*), poate fi neobișnuit de îngustă din cauza localizării aortei în fața arterei pulmonare, și nu alături de aceasta, cum ar fi fost normal. Congestia pulmonară este adesea marcată.

Electrocardiograma demonstrează hipertrofia ventriculară dreaptă severă. Prezența hipertrofiei ventriculare stângi depinde de debitul sanguin pulmonar și de gradul stenozei valvulare pulmonare. Echocardiograma este de obicei diagnostică, evidențiind arterele mari transpuse, comunicările intracardiace și orice alte anomalii asociate. Cateterismul cardiac nu este de obicei necesar.

Tratament. TMV poate fi împărțită în patru categorii: (1) TMV cu sept ventricular intact, (2) TMV cu DSV, (3) TMV cu DSV și obstrucție a TEVS, și (4) transpoziție complexă, care include oricare din primele trei forme în asociere cu alte defecte cardiace severe.

Nou-născuții cu stare critică sunt aceia cu transpoziție de vase mari și sept ventricular intact, întrucât singura comunicare dintre circulația sistemică și cea pulmonară se face prin foramen ovale. La acești pacienți este necesară adesea septotomia Rashkind cu balon imediat după naștere, pentru a se permite amestecarea sângelui la nivel atrial. La pacienții cu TMV și sept ventricular intact, intervenția de switch arterial trebuie executată în primele 7-14 zile de viață, înainte ca ventriculul stâng să involueze și să-și piardă capacitatea de a susține circulația sistemică. Pacienții cu TMV și sept ventricular intact care au peste două săptămâni de viață pot necesita un banding preliminar al arterei pulmonare pentru inducerea hipertrofiei la nivelul ventriculului stâng, înainte ca acesta să devină apt pentru intervenția de switch arterial. Această abordare, propusă pentru prima dată de Yacoub, a fost popularizată de Jonas, care a raportat că sunt necesare numai 7 zile de banding preliminar pentru inducerea hipertrofiei ventriculare stângi înainte de a se practica intervenția rapidă de switch arterial în două etape.

Atunci când TMV este însoțită de DSV, intervenția de switch arterial se practică adesea în primele două săptămâni de viață pentru evitarea congestiei pulmonare progresive. Dacă plămânii nu sunt inundați, intervenția poate fi amânată în siguranță până la vârsta de 3-6 săptămâni. Ventriculul stâng nu întâmpină de obicei probleme în susținerea circulației sistemice atunci când este prezent un defect septal ventricular, chiar dacă intervenția s-a practicat mai târziu, întrucât ventriculul lucrase împotriva presiunii sistemice încă de la naștere.

Tehnica operatorie. Tehnica operatorie pentru intervenția de switch arterial (Fig. 17-25) a fost descrisă în detaliu de Jatene, iar modificări s-au adus de către Quaegebeur, Castañeda și alții. Repararea se execută frecvent cu pacientul în hipotermie profundă și oprire circulatorie, deși unele grupuri utilizează perfuzia continuă „low-flow" pentru minimalizarea riscului de disfuncție neurologică.

După inițierea bypass-ului cardiopulmonar și oprirea cordului prin cardioplegie, marile vase sunt secționate total, imediat distal de inelul sinotubular (Fig. 17-25A). Un mic „buton" din aortă care include ostiumul arterei coronare este excizat din sinusul posterior al vasului mare anterior și transferat în sinusul corespunzător al vasului mare posterior. Un transfer similar este practicat cu „butonul" arterei coronare drepte anterioare (Fig. 17-25B). Pentru suturarea butonilor coronarieni la nivelul noilor localizări în vasul mare posterior se utilizează o tehnică microvasculară (Fig. 17-25C). Aorta anterioară este repusă posterior și suturată cap-la-cap la vasul mare posterior imediat distal de locul de reimplantare al arterelor coronare. Artera pulmonară este adusă anterior și conectată la vasul mare anterior, care iese din ventriculul drept.

Subgrupul pacienților cu TMV și DSV cu obstrucție concomitentă a TEVS poate să nu se preteze la o intervenție de switch arterial sau la o corectare atrială. Acești pacienți pot necesita o intervenție paleativă inițială cu șunt sistemico-pulmonar, urmată de o intervenție Rastelli la vârsta de 4-5 ani. Procedeul Rastelli presupune folosirea unui patch protetic pentru redirecționarea aortei anterioare și conectarea internă a acesteia la ventriculul stâng posterior, prin defectul septal ventricular. Ventriculul venos sistemic este conectat extraanatomic la artera pulmonară printr-un conduct homograft valvulat sau printr-o valvă protetică și graft.

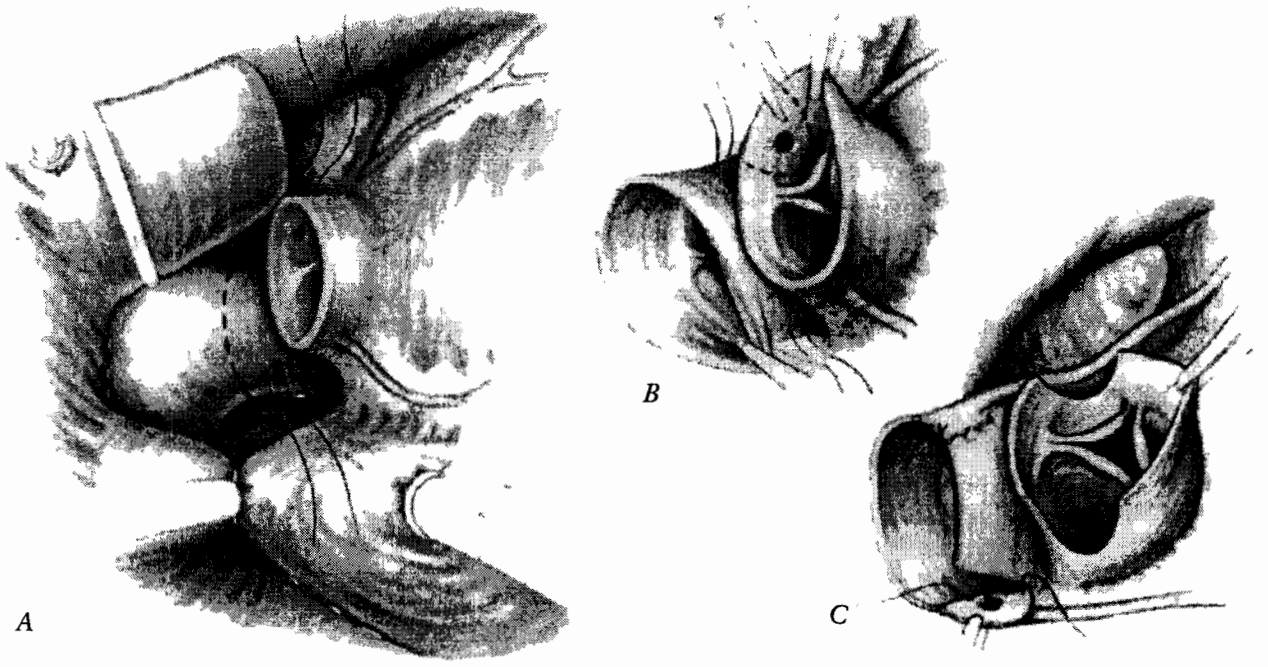


Fig. 17-25. Reprezentare schematică a intervenției de switch arterial. *A.* Arterele aortă (anterioară) și pulmonară (posterioară) sunt secționate total. *B* și *C.* Butonii conținând arterele coronare dreaptă și stângă sunt excizați și transferați la vasul mare posterior. Ulterior aorta distală este atașată la vasul mare posterior, chiar deasupra locului de transfer al arterelor coronare (nereprezentat în figură). Artera pulmonară este adusă anterior și conectată la vasul mare anterior (nereprezentat în figură), desăvârșind intervenția de switch arterial. (Din *Stark J, de Leval M (eds): Surgery for Congenital Heart Disease, New York, Grune & Stratton, 1983, p. 376, cu permisiune.*)

Rezultate. Riscul operator în cazul intervenției Rastelli la pacienții cu TMV cu DSV și obstrucție a TEVS este relativ scăzut, cu o mortalitate între 5 și 10%, dar este mai mare decât riscul asociat intervenției de switch arterial pentru alte forme de transpoziție. Din cauza necesității utilizării unui conduct extraanatomic cu valvă, riscul de obstrucție tardivă a acestuia și de degenerescență a valvei este permanent, reintervenția pentru înlocuirea conductului fiind de obicei necesară pe parcursul vieții.

Pentru pacienții cu TMV și sept ventricular intact și pentru aceia cu TMV și DSV, operația de switch arterial oferă rezultate excelente pe termen lung, cu o mortalitate sub 5%. Wernovsky și colaboratorii au raportat rezultatele a 470 de pacienți care au suferit switch arterial între 1983 și 1992, dintre care 278 prezentau TMV cu sept ventricular intact și 192 TMV cu DSV. Mortalitatea operatorie globală a fost de 7%, cu rate de supraviețuire la 1 an, 5 ani și 8 ani de 92%, 91% și respectiv 91%. Riscul operator a fost crescut de prezența unor anumite configurații anatomice nefavorabile ale arterelor coronare și atunci când a fost necesară augmentarea arcului aortic. Riscul de reintervenție ulterioară pentru stenoză a arterei pulmonare a fost de aproximativ 10%, cu un vârf al riscului regăsit la 9 luni postoperator.

Elkins și colaboratorii au raportat rezultate la distanță similare după intervenția de switch arterial, cu rate de supraviețuire excelente și prezervarea funcției ventriculare peste 8 ani. În alt studiu, Colan și colaboratorii au testat agresiv parametrii funcționali ai ventriculului stâng după operația de switch arterial, demonstrând că după o urmărire de 10 ani mărimea, funcția și contractilitatea ventriculului stâng continuă să fie normale, fără evidențierea unei deteriorări legate de timp. Kramer și Turley au raportat că incidența tardivă a aritmiilor cardiace a fost mai mică la pacienții cu switch arterial comparativ cu cei care au suferit refaceri atriale Senning sau Mustard. Rezultatele globale la distanță după switch-ul arterial sunt extrem de încurajatoare în ceea ce privește supraviețuirea, prezervarea funcției ventriculare și incidența redusă a aritmiilor tardive. Procedura de switch arterial este acum tratamentul preferat pentru pacienții cu transpoziție a marilor vase.

Ventriculul drept cu dublă cale de ieșire

Ventriculul drept cu dublă ieșire este o malformație congenitală în care ambele artere mari își au originea în ventriculul drept morfologic. Apare la 5% dintre pacienții cu maladie congenitală cardiacă. Cunoașterea modernă a malformației își are originea în observațiile lui Kirklin, care a recunoscut pentru prima dată anomalia în 1957 în sala de operație și a practicat o refacere chirurgicală prin crearea unui tunel intraventricular, similar tratamentului utilizat astăzi. *Ventriculul drept cu dublă ieșire* (VDDI) a fost denumit astfel după ce Witham a folosit termenul într-un raport asupra malformației.

Morfopatologie și fiziopatologie. Pacienții cu VDDI au fost clasificați de Lev pe baza localizării DSV în raport cu vasele mari: (1) subaortic, (2) subpulmonic, (3) cu dublă determinare, și (4) fără determinare. Aorta este rotată anterior la toți pacienții purtători de VDDI, având originea în ventriculul drept. Marile vase sunt de obicei alăturate, dar în cazuri extreme aorta poate fi poziționată complet anterior. În cazul VDDI cu DSV subaortic și stenoză pulmonară, patologia intră în incidența tetralogiei Fallot. Atunci când aorta este rotată anterior într-un grad mai avansat, iar artera pulmonară începe să se rotească spre posterior, în unele cazuri plasându-se deasupra DSV, se creează un tip special de VDDI cu DSV subpulmonic numit *sindrom Taussig-Bing.* Aorta și artera pulmonară își au originea în ventriculul drept, permițând

apariția unui oarecare grad de amestec al sângelui venos cu cel arterial, prin existența unui grad de șunt bidirecțional în toate cazurile. Intensitatea cianozei depinde de gradul restricției debitului sanguin pulmonar.

Manifestări clinice. Pot exista trei tipuri caracteristice de fiziologie. La pacienții cu VDDI și DSV subaortic larg sau DSV cu dublă determinare, aspectul clinic este identic cu acela al unui DSV larg, izolat, cu creștere marcată a debitului sanguin pulmonar. Acești pacienți dezvoltă precoce insuficiență cardiacă congestivă și au tendință la hipertensiune pulmonară și modificări precoce ale rezistenței vasculare pulmonare. Acești pacienți nu au, în mod tipic, cianoză apreciabilă.

Al doilea sindrom clinic caracteristic apare la pacienții cu VDDI și DSV subaortic cu stenoză pulmonară. Această condiție se suprapune cu tetralogia Fallot, iar din punct de vedere fiziopatologic sunt identice. Datele clinice predominante sunt hipoxia și cianoza prin restricție marcată a debitului sanguin pulmonar.

A treia variantă clinică este sindromul Taussig-Bing, VDDI cu DSV subpulmonic. Aorta se situează de obicei anterior și artera pulmonară posterior, încălecând DSV. Din punct de vedere anatomic și fiziopatologic, acești pacienți seamănă cu cei care prezintă transpoziție de vase mari cu DSV. Pacienții cu sindrom Taussig-Bing prezintă în mod tipic o combinație între un debit sanguin pulmonar crescut și congestie pulmonară plus hipoxie moderată și cianoză. VDDI cu DSV subpulmonic se poate asocia cu atrezia pulmonară, situație similară TMV cu DSV și atrezie pulmonară.

Echocardiografia poate să determine aproape întotdeauna diagnosticul. Cateterismul cardiac nu se practică de rutină dacă pacientul prezintă VDDI și DSV subaortic clare, cu debit sanguin pulmonar crescut. La pacienții a căror configurație anatomică este mai puțin certă, cateterismul poate fi necesar pentru evaluarea exactă a detaliilor anatomice înaintea efectuării intervenției sau pentru determinarea rezistenței vasculare pulmonare.

Tratament. Majoritatea formelor de VDDI cu DSV subaortic sau cu DSV cu dublă determinare, cu sau fără stenoză pulmonară, pot fi corectate satisfăcător prin realizarea unui tunel intracardiac pentru canalizarea sângelui din ventriculul stâng, prin DSV, în aortă. Tractul de ejecție al ventriculului drept este apoi lărgit la nevoie, fie cu un patch, fie cu un conduct cu valvă din homograft. La pacienții cu sindrom Taussig-Bing (VDDI cu DSV subpulmonic) refacerea prin tunel intracardiac poate fi dificilă. Unii chirurgi au propus repararea prin folosirea unui procedeu de switch arterial în același timp cu închiderea DSV, pentru redirecționarea sângelui în neoaortă.

Procedeele reparatorii în cazul VDDI și DSV subaortic simplu, cu sau fără stenoză pulmonară, au o mortalitate operatorie de 2-5%. Procedeele reparatorii pentru forme mai complexe de VDDI, inclusiv sindromul Taussig-Bing, au o mortalitate operatorie de 5-10%.

Trunchiul arterial comun

Trunchiul arterial este o malformație rară, reprezentând sub 3% din defectele congenitale cardiace. Leziunea rezultă printr-o insuficiență de separare a trunchiului fetal în artera aortă și pulmonară, formându-se un trunchi arterial unic. În aceste condiții, întreaga circulație, incluzând valvele aortice, aorta, arterele coronare și arterele pulmonare iau naștere din trunchiul arterial comun. Este prezentă o valvă truncală semilunară unică, aceasta putând fi bicuspidă (30% din cazuri), tricuspidă (50%) sau cvadricuspidă (20%). Există întotdeauna un defect septal ventricular subiacent.

Morfopatologie și fiziopatologie. Trunchiul arterial se clasifică în funcție de originea arterelor pulmonare (Fig. 17-26). În trunchiul arterial de tip I, există un trunchi unic al arterei pulmonare cu originea în aortă; în tipul II, arterele pulmonare dreaptă și stângă își au originea în peretele dorsal al trunchiului arterial prin orificii separate; în tipul III arterele pulmonare iau naștere ca ostii separate; și în tipul IV aportul sanguin pulmonar este asigurat de vasele colaterale aorto-pulmonare care iau naștere din aorta descendentă. Trunchiul de tipul IV constituie o altă formă de tetralogie Fallot și atrezie pulmonară cu artere pulmonare discontinue și colaterale importante aorto-pulmonare. La majoritatea pacienților ductul arterial este absent; în cazul în care acesta este prezent, este de obicei larg, cu scăderea corespunzătoare de mărime a istmului aortic. Arcul aortic întrerupt de tip B este prezent la 10% dintre pacienții cu trunchi arterial.

Anomaliile fiziologice sunt severe, 50% dintre pacienți decedând în prima lună de viață și 90% în timpul primului an. Decesul survine prin debit sanguin pulmonar nerestricționat cu congestie pulmonară severă, insuficiență cardiacă congestivă și modificări vasculare pulmonare progresive. Acești pacienți dezvoltă de obicei dispnee și insuficiență respiratorie precoce. Poate apărea de asemenea incompetență severă a valvei truncale, fapt care agravează gradul insuficienței cardiace precoce.

Șuntul este bidirecțional deoarece aorta primește sânge din ventriculul drept și din cel stâng. Desaturarea în oxigen a sângelui arterial este întotdeauna prezentă, cu un grad al cianozei dependent de volumul debitului sanguin pulmonar. În primul an de viață saturația în oxigen este de obicei peste 80%, astfel încât cianoza este minimă. Boala vasculară pulmonară severă survine rapid, adesea înainte de vârsta de 6 luni. O dată cu progresia acesteia, saturația oxigenului scade și cianoza devine progresiv mai importantă.

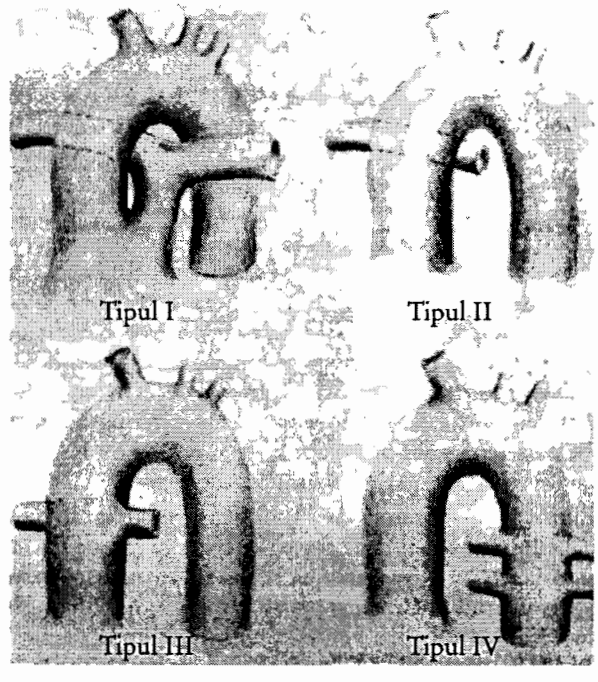


Fig. 17-26. Cele patru tipuri anatomice ale trunchiului arterial. (Din: *Poirier RA, Berman MA, Stansel HC Jr; Current status of the surgical treatment of truncus arteriosus, J Thorac Cardiovasc Surg 69:169, 1975, cu permisiune.*)

Manifestări clinice. Radiografia toracică evidențiază cardiomegalia și congestia pulmonară. Hipertrofia ventriculară, dreaptă și stângă, este evidentă pe electrocardiogramă. Ecocardiografia este diagnostică, evidențiind trunchiul vascular unic cu originea la baza inimii. Cateterismul cardiac și angiografia stabilesc cu precizie anatomia, inclusiv originea arterelor pulmonare și insuficiența valvei truncale. Rezistența vasculară pulmonară poate fi de asemenea determinată, lucru foarte important la pacienții cu vârste mai mari.

Tratament. În cazul procedeului dezvoltat de McGoon, arterele pulmonare sunt detașate de trunchiul arterial, ventriculul drept este deschis, defectul septal ventricular se închide printr-un patch, iar pentru reconstituirea fluxului către patul vascular pulmonar se utilizează un conduct cu valvă din homograft. Intervenția trebuie prompt efectuată o dată pus diagnosticul, preferabil în prima lună de viață.

În 1985, DiDonato a descris rezultatele operatorii pentru 167 de pacienți, operați de-a lungul a 17 ani. Au fost înregistrate 48 de decese în spital (mortalitate 29%). Din cei 119 pacienți care au supraviețuit, 84% au supraviețuit la 5 ani și 69% la 10 ani. Sharma a raportat cazuistica cu 23 de pacienți, dintre care 16 aveau vârsta sub 1 an. Au fost înregistrate numai 3 decese intraoperatorii, dintre care două au survenit la pacienți în stare critică, operați la vârsta de sub o lună. Ebert a descris experiența sa cu 106 pacienți, cu 16 decese operatorii. Din cei 86 de supraviețuitori la distanță, 15 au necesitat o intervenție ulterioară de înlocuire a conductului din cauza creșterii organismului sau a proliferării pseudointimale la nivelul acestuia. Nu au existat decese legate de intervenția de înlocuire a conductului.

Mortalitatea operatorie prin această procedură se situează între 5 și 10%. Cauzele principale de deces perioperator sunt insuficiența ventriculară, insuficiența valvei truncale și criza hipertensivă pulmonară postoperatorie. Pacienții cu arc aortic întrerupt concomitent prezintă un risc crescut. Complicațiile tardive includ necesitatea reintervenției pentru schimbarea conductului pulmonar, care este menținut pe tot parcursul vieții, și dezvoltarea insuficienței progresive a valvei truncale anormale.

ALTE MALFORMAŢII COMPLEXE

Sindromul cordului stâng hipoplazic

Lev a descris pentru prima dată în 1952 trăsăturile hipoplaziei de aortă. În 1958, Noonan și Nadas au descris sindromul clinic și au denumit leziunea *sindrom al cordului stâng hipoplazic* (SCSH). SCSH cuprinde un grup de malformații, incluzând hipoplazia sau atrezia aortei și ventriculul stâng slab dezvoltat sau absent. SCSH reprezintă între 2 și 4% din defectele congenitale cardiace și peste 20% dintre decesele prin maladie cardiacă congenitală. Etiologia este necunoscută, iar aproximativ 25% dintre pacienții cu SCSH au un defect genetic identificabil.

Morfopatologie și fiziopatologie. Patologia SCSH include stenoza, hipoplazia sau atrezia aortică, rezultând o obstrucție severă a tractului de ejecție al ventriculului stâng cu flux sanguin aproape absent. Aorta ascendentă și arcul aortic proximal sunt micșorate, oferind flux retrograd arterelor coronare. Ventriculul stâng este sever hipoplazic sau absent, iar fibrele musculare miocardice sunt dezorganizate, cu fibroelastoză endocardică severă. Valva mitrală este hipoplazică sau total atrezică la 85% dintre pacienți, iar aproximativ 15% au o valvă atrioventriculară comună, sever deplasată.

Amestecarea sângelui se poate produce la nivel atrial, din cauza absenței fluxului sanguin prin partea stângă hipoplazică a cordului. Sângele părăsește cordul prin ventriculul drept și artera pulmonară, care sunt întotdeauna de dimensiuni mari, ajunge la plămân și, prin ductul arterial, în circulația sistemică. Perfuzia cerebrală și cardiacă sunt retrograde prin arcul aortic atrezic și aorta ascendentă.

Imediat după naștere oxigenarea și perfuzia sunt de obicei adecvate, până la închiderea canalului arterial. În unele cazuri plămânii sunt hiperperfuzați, iar pacientul rămâne bine oxigenat, dar devine acidotic din cauza perfuziei sistemice inadecvate.

Manifestări clinice. Majoritatea copiilor sunt în mod înșelător normali la naștere. În mod tipic, copilul devine simptomatic numai atunci când canalul arterial începe să se închidă, la 24-48 de ore după naștere, dezvoltând cianoză, tahipnee și insuficiență respiratorie. Se dezvoltă acidoză severă, iar colorația tegumentelor copilului devine teroasă din cauza perfuziei deficitare. Decesul survine rapid dacă ductul arterial nu este redeschis prin perfuzie cu prostaglandină. Peste 95% dintre pacienții cu SCSH mor în primele 2-4 săptămâni de viață, un mic procent supraviețuind datorită persistenței patenței ductului.

Examenul fizic relevă semne de insuficiență cardiacă congestivă, precum raluri și hepatomegalie. Pulsul periferic este adesea diminuat, iar perfuzia este slabă. Radiografia toracică arată cardiomegalie și congestie pulmonară semnificativă, iar electrocardiograma relevă absența vectorilor cu orientare la stânga, deviere axială dreaptă și hipertrofie ventriculară dreaptă. Echocardiografia este de obicei diagnostică, dar trebuie practicată cu meticulozitate pentru evidențierea tuturor datelor patologice de anatomie. Imagistica Doppler color este utilă în evaluarea fiziologiei. Cateterismul cardiac nu este necesar de rutină. La unii pacienți diagnosticul se pune prenatal datorită faptului că leziunile sunt ușor identificabile prin echocardiografie fetală.

Tratament. Tratamentul inițial constă în menținerea patenței ductale cu prostaglandina E1. Acidoza se corectează cu bicarbonat de sodiu. Deoarece speranțele sunt reduse chiar cu tratament chirurgical, consilierea imediată și detaliată cu familia se va efectua în vederea stabilirii unui plan terapeutic. Cele mai bune rezultate au fost obținute printr-un tratament paleativ stadializat, descris de Norwood. Intervenția inițială este realizată în prima săptămână de viață, cu pacientul în hipotermie profundă și stop circulator. Scopul acestui tratament stadializat este acela urmărit în cazul oricărui pacient cu fiziologie de ventricul unic, anume de a se asigura debit pulmonar pasiv printr-o procedură Fontan modificată.

Procedura paleativă inițială stadiul 1 Norwood presupune stabilirea unui debit sanguin nerestricționat din ventriculul drept în circulația sistemică, prin anastomozarea arterei pulmonare și a arcului aortic. Amestecul sângelui la nivel atrial este asigurat prin rezecarea septului atrial, iar debitul sanguin pulmonar controlat este stabilit printr-un șunt Blalock-Taussig modificat sistemico-pulmonar.

Înainte, al doilea stadiu consta într-o procedură Fontan modificată, practicată la vârsta de 12-18 luni, după ce rezistența vasculară pulmonară scădea la valori normale. Rata mortalității era mare în intervalul cuprins între cele două operații în cazul acestei abordări. Astăzi, al doilea stadiu constă în practicarea unui șunt bidirecțional Glenn, la vârsta de 4-6 luni. Înaintea stadiului al doilea se efectuează cateterism cardiac pentru evaluarea arcului aortic și tractului de

ejecție aortic, a arterelor pulmonare și a rezistenței vasculare pulmonare. În timpul stadiului al doilea al procedurii, șuntul Blalock-Taussig plasat anterior este îndepărtat, iar arterele pulmonare sunt la nevoie mărite, pentru corectarea oricărei obstrucții anatomice. Stadiul final constă într-o procedură Fontan de definitivare (conexiune cavopulmonară totală), care se practică la aproximativ 1 an după al doilea stadiu.

Rezultate. Supraviețuirea după procedura de stadiu 1 Norwood depășește 80% în majoritatea centrelor. Mortalitățile consecutive stadiilor 2 și 3 sunt de 5-10% pentru fiecare. În 1992, Norwood a raportat rezultatele a 354 de pacienți cu SCSH, consemnând o supraviețuire globală de 70%. Complicațiile tardive sunt similare cu cele asociate procedurii Fontan.

O altă abordare viabilă a pacienților cu SCSH este transplantul cardiac. Această metodă de tratament este limitată de disponibilitatea redusă a organelor de sugar. Ratele de supraviețuire ale sugarilor transplantați sunt similare cu cele ale celor tratați prin procedee Norwood. Tratamentul operator agresiv al copiilor cu SCSH a condus la obținerea unor rate de supraviețuire la distanță similare celor obținute la pacienții tratați pentru atrezie pulmonară cu sept ventricular intact și pentru trunchiul arterial.

Întoarcerea venoasă pulmonară total anormală

Morfopatologie și fiziopatologie. În 1942, Brody a publicat un studiu cu 100 de cazuri de drenaj venos pulmonar total anormal, dintre care 35 de cazuri prezentau întoarcere venoasă pulmonară total anormală (IVPTA). Maladia se clasifică în funcție de situarea drenajului venos anormal, care poate fi *supracardiac* în 40-50% din cazuri, *intracardiac* în 25% din cazuri, *infracardiac* în 25% din cazuri și *mixt* în aproximativ 5% din cazuri. În majoritatea cazurilor, venele anormale constituie un sinus venos pulmonar sau canal comun, care returnează sângele venos pulmonar în partea dreaptă a inimii. În IVPTA supracardiacă, canalul venos comun este de obicei o venă verticală care se varsă în vena nenumită. Ocazional, venele supracardiace verticale se varsă direct în vena cavă. În IVPTA intracardiacă, venele pulmonare anormale drenează tipic în sinusul coronar. La pacienții cu drenaj infracardiac sau infradiafragmatic, canalul venos comun traversează diafragmul și se varsă în sistemul port. Un defect septal atrial este prezent aproape întotdeauna, iar canalul arterial permeabil este o anomalie frecvent asociată.

Fiziopatologia întâlnită de obicei în cazul IVPTA este obstrucția venoasă pulmonară care produce congestie pulmonară severă și insuficiență respiratorie. Simptomele sunt adesea severe, conducând la deces la 50% din sugarii netratați în primele 3 luni de viață și la 80% din cazuri în primul an. Un oarecare grad de obstrucție venoasă pulmonară poate fi prezent în oricare dintre tipurile de drenaj descrise mai sus, dar obstrucția este prezentă de obicei atunci când drenajul este infracardiac. La sugarii fără obstrucție venoasă pulmonară semnificativă și cu un defect septal atrial adecvat, fiziopatologia este a unui șunt larg stânga-dreapta, similară defectului septal atrial larg. Ventriculul stâng este adesea mic și relativ subdezvoltat din cauza fluxului scăzut, dar se dezvoltă normal după corectarea defectului.

Manifestări clinice. Tahipneea severă este simptomul dominant la sugarul sever afectat din cauza IVPTA. Sugarii cu obstrucție severă au adesea congestie pulmonară importantă și hipoxemie, necesitând intubație și suport ventilator. Poate fi prezentă de asemenea o perfuzie periferică deficitară prin scăderea debitului cardiac sistemic. Diagnosticul fiind adesea neclar la momentul inițial, drenajul venos pulmonar ar trebui luat în considerare la orice sugar sever tahipneic. Pacienții cu drenaj infracardiac pot prezenta foarte precoce simptome ale obstrucției venoase pulmonare. Intervenția este recomandată la momentul diagnosticului la majoritatea pacienților, întrucât riscul operator crește semnificativ după dezvoltarea obstrucției critice.

Radiografia toracică poate arăta anomaliile clasice, apărute din cauza dilatării canalului venos comun, a venei nenumite și a venei cave superioare. Dublul contur ușor de identificat este cunoscut ca aspect de „om de zăpadă".

Echocardiografia bidimensională poate stabili adesea diagnosticul și poate evidenția canalele anormale, dar cateterismul cardiac și angiografia sunt de asemenea necesare. Studiul RMN poate descrie calea drenajului venos anormal. La cateterismul cardiac, trăsătura clasică este aceea că sângele din atriul drept, artera pulmonară și artera femurală au un conținut identic în oxigen din cauza amestecului în atriul drept.

Tratament. Intervenția trebuie efectuată urgent la sugarii în stare critică și trebuie programată prompt la ceilalți pacienți. De obicei se practică o refacere totală, cu pacientul în hipotermie și oprire circulatorie. Corectarea operatorie presupune realizarea unei anastomoze largi (2,5-3 cm) laterolaterale între trunchiul venos comun și atriul stâng, urmată de închiderea defectului septal atrial și ligaturarea venei verticale stângi. Drenajul supracardiac este abordat de obicei transatrial, în vreme ce drenajul infracardiac poate fi reparat prin ascensionarea cordului și realizarea unei părți a anastomozei din afara cordului și a altei părți din interiorul atriului. Atunci când venele anormale drenează în sinusul coronar (tip intracardiac), reconstrucția chirurgicală este mai simplă, constând în crearea unei deschideri largi între sinusul coronar și atriul stâng și realizarea unei închideri cu patch a defectului septal atrial, în așa fel încât fluxul din sinusul coronar să fie direcționat în atriul stâng.

Rezultate. La sugari, mortalitatea operatorie este de 5-10%. După refacere, ventriculul stâng crește și majoritatea pacienților dezvoltă o funcție cardiacă normală. Riscurile tardive includ obstrucția venoasă pulmonară recurentă. Cu tehnicile curente și folosind un material de sutură absorbabil pentru anastomoza venoasă pulmonară, riscul obstrucției venoase recurente este de aproximativ 3%. Rezultatele funcționale pe termen lung sunt excelente. La cei 15-20% dintre pacienți, care prezintă debit sanguin pulmonar mare și care sunt operați după vârsta de 1 an, mortalitatea operatorie este sub 1%.

Transpoziția corectată

Caracterele esențiale ale acestei malformații rare au fost descrise de Anderson în 1957, contribuții adiționale fiind aduse de Schiebler în 1961.

Morfopatologie și fiziopatologie. În cazul acestei malformații, ventriculul drept anatomic și ventriculul stâng anatomic sunt schimbate sau inversate; anomalia poate fi denumită și inversiune ventriculară. Defectul ia naștere prin malrotația tubului cardiac embrionar, care se curbează spre stânga (buclă *l*-ventriculară). Valvele tricuspidă și mitrală însoțesc ventriculii inversați, rezultând o valvă atrioventriculară situată în dreapta care este morfologic o valvă mitrală și o valvă atrio-

ventriculară situată în stânga, morfologic o valvă tricuspidă. Aorta își are originea în ventriculul drept morfologic, iar artera pulmonară în ventriculul stâng morfologic. Datorită faptului că sângele venos sistemic ajunge în trunchiul pulmonar (traversând valva mitrală și ventriculul stâng morfologic), iar sângele venos pulmonar ajunge în aortă (traversând valva tricuspidă și ventriculul drept morfologic), „dubla discordanță" realizează o circulație fiziologic normală (sau „corectată").

Semnificația malformației rezidă în principal în defectele asociate și în tendința valvei tricuspide de a deveni insuficientă. Cel mai frecvent defect asociat este defectul septal ventricular, care este prezent la aproximativ 80% din cazuri. O altă caracteristică frecventă este prezența anomaliilor de conducere. Conducerea atrioventriculară normală este prezentă la mai puțin de jumătate dintre pacienți, iar evoluția către bloc atrioventricular total este frecventă. Stenoza pulmonară apare frecvent, putând fi severă la unii pacienți. Malformația asociată finală este insuficiența valvei atrioventriculare situate la stânga (tricuspidă). Această insuficiență se dezvoltă progresiv, ca o consecință a faptului că debitul sangvin care o străbate intră în circulația sistemică.

Manifestări clinice. Tulburările de conducere pot crea probleme în primul an de viață; 5-10% dintre pacienți se nasc cu bloc atrioventricular complet, acesta survenind ulterior la 2% dintre pacienți anual, un procent de aproximativ 30% dezvoltând în final bloc complet.

De obicei este prezent un defect septal ventricular larg, care produce șuntare stânga-dreapta și congestie pulmonară. Este indicată închiderea defectului septal ventricular. Maladia vasculară pulmonară severă se dezvoltă la majoritatea pacienților cu DSV larg, în afară de cazul în care este prezentă stenoza pulmonară semnificativă. Atunci când stenoza pulmonară este prezentă, fluxul pulmonar este restricționat, pacientul fiind protejat de supraperfuzia pulmonară. La aproximativ 30% dintre pacienți, stenoza pulmonară este suficient de severă pentru a produce hipoxie și cianoză, conducând la necesittea unei corectări totale precoce sau a unui șunt paleativ.

Electrocardiograma este de obicei anormală, demonstrând în mod caracteristic anomalii de conducere și hipertrofie ventriculară dreaptă. Echocardiograma este diagnostică în cele mai multe cazuri. Cateterismul cardiac poate fi necesar la pacienții mai vârstnici.

Tratament. Inchiderea DSV este dificilă din punct de vedere tehnic din cauza incertitudinii asupra raporturilor anatomice ale țesutului de conducere, care are tendința să se localizeze anterior și superior, pe partea dreaptă a țesutului septal superior. Se preferă un abord standard transatrial prin atriul drept și valva tricuspidă. Blocul complet nu este neobișnuit după intervenție, având o incidență de 10-20%. Pacienții cu stenoză pulmonară severă necesită adesea plasarea unui homograft extracardiac valvular pe artera pulmonară, deoarece modificarea patologică a anatomiei locale exclude incizia de-a lungul valvei pulmonare stenotice. Atunci când valva tricuspidă situată în stânga este insuficientă, repararea valvulară sau înlocuirea acesteia pot fi necesare.

Rezultate. Seriile combinate raportate de Kirklin și Barratt-Boyes includ un total de aproape 100 de pacienți, cu o mortalitate de 10-15% și o rată de supraviețuire la 10 ani de aproximativ 75%. În ultimii ani mortalitatea operatorie a fost sub 10% în multe centre. Complicațiile tardive includ necesitatea continuă de schimbare a conductului, insuficiența ventriculară stângă, insuficiența valvei atrioventriculare situate în stânga și tulburările de conducere progresive.

ALTE ANOMALII

Originea anormală a arterei coronare stângi

Originea anormală a arterei coronare stângi este o malformație rară, care apare la 1 din 300 000 de nou-născuți vii și reprezintă 0,25% din cazurile de maladie congenitală cardiacă. Trăsăturile clinice descrise de Bland în 1933 sunt similare cu cele ale infarctului miocardic de la adult. O contribuție semnificativă a adus-o Sabiston în 1959, demonstrând că fluxul sangvin în artera coronară stângă anormală este un flux retrograd în artera pulmonară stângă cu presiune joasă. Ligaturarea arterei anormale a devenit în consecință o metodă de tratament. Apley, în 1957, a recomandat ligaturarea arterei coronare, urmată de bypass cu artera subclavie stângă. Cooley, în 1966, a recomandat detașarea arterei coronare și conectarea acesteia la aortă printr-un graft venos cu safenă, dar stenoza tardivă a graft-ului venos a limitat eficiența acestei abordări. Crearea unui tunel intraarterial pulmonar pentru reimplantarea arterei coronare stângi în aortă a fost propusă de Takeuchi în 1979 și a fost destul de reușită. Cea mai folosită tehnică este metoda de transfer coronarian direct, propusă de Grace în 1977. Refacerea concomitentă a valvei mitrale este frecvent necesară din cauza insuficienței mitrale secundare.

Manifestări clinice. Pacienții devin simptomatici rapid. Majoritatea dezvoltă infarct de miocard și insuficiență ventriculară stângă în primele 3 luni după naștere. Numai 10-20% dintre pacienții netratați trăiesc peste 1 an, datorită circulației colaterale abundente din artera coronară dreaptă. Simptomele sunt de obicei ușoare în primele câteva săptămâni după naștere din cauza rezistenței vasculare pulmonare crescute din perioada neonatală. Ulterior simptomele progresează rapid. Simptome precum tahipneea, transpirațiile, anorexia, detresa respiratorie și insuficiența cardiacă sunt rezultatul ischemiei cardiace progresive cu infarct miocardic, insuficiență ventriculară stângă și insuficiență valvulară mitrală progresivă.

Examenul fizic poate releva cardiomegalie fără sufluri, sau cu suflu de insuficiență mitrală. Radiografia toracică poate arăta mărirea importantă a ventriculului stâng și congestie pulmonară. Electrocardiograma este de obicei diagnostică, cu unde T inversate sau unde Q proeminente în derivațiile anterolaterale. Echocardiografia transesofagiană este utilă pentru confirmarea diagnosticului și demonstrarea contractilității deficitare, absența originii normale a arterei coronare stângi din aortă și, uneori, insuficiența mitrală. Cateterismul cardiac și angiografia se efectuează de obicei înainte de intervenție.

Tratament. Sugarii cu această malformație au risc de moarte subită și insuficiență miocardică progresivă, iar refacerea chirurgicală este indicată odată ce diagnosticul a fost stabilit. Datorită experienței excelente cu transferul arterei coronare din intervenția de switch arterial, metoda de transfer coronarian propusă de Grace este tratamentul de elecție. Procedura se efectuează cu pacientul în bypass cardiopulmonar și cardioplegie. Artera pulmonară principală stângă se secționează imediat distal de joncțiunea sinotubulară, ca în operația de switch. Artera coronariană stângă își are originea în mod tipic în sinusul posterior. Ostiumul se excizează din sinus, cu un mic „buton" și se reimplantează în aria adecvată din

aorta ascendentă inferioară, medial. Sinusul pulmonar posterior poate fi lărgit cu un mic patch din pericard, iar artera pulmonară este închisă. Dacă este prezentă insuficiența mitrală semnificativă, se practică anuloplastia valvei mitrale.

Rezultate. Mortalitatea operatorie este în jur de 10%, depinzând de severitatea disfuncției ventriculare stângi și de întinderea afectării miocardice ireversibile. Postoperator, pacienții care supraviețuiesc înregistrează frecvent îmbunătățiri spectaculoase ale funcției ventriculare stângi, peste 95% dintre ei revenind la un status funcțional clasa I NYHA (New York Heart Association). Patența tardivă a coronarei transferate se apropie de 100%.

Inelele vasculare

Inelele vasculare reprezintă un tip rar de defect congenital cardiac, în care formarea anormală a arterelor poate duce la compresiunea esofagului sau a traheei. Pacienții sunt frecvent simptomatici, iar terapia chirurgicală este eficientă și are morbiditate și mortalitate scăzute. Din punct de vedere embriologic, inelele vasculare iau naștere prin alterarea procesului normal de formare a aortei și arterei pulmonare din arcurile aortice embrionare. La embrionul normal, primele două arcuri aortice dispar, iar al cincilea nu se dezvoltă niciodată complet. Al treilea, al patrulea și al șaselea prezintă semnificație în dezvoltarea normală. Artera carotidă comună dreaptă ia naștere din al treilea arc, artera nenumită din arcul al patrulea drept, arcul aortic transvers din al patrulea stâng, iar ductul arterial din al șaselea arc.

Morfopatologie. Au fost descrise cinci tipuri de anomalii vasculare: (1) arcul aortic dublu, (2) arcul aortic drept cu ligament arterial stâng, (3) artera subclavie retroesofagiană, (4) originea anormală a arterei nenumite și (5) originea anormală a arterei carotide comune stângi. *Artera pulmonară „în eșarfă"*, care este o altă formă de inel vascular ce produce compresie traheală simptomatică, este analizată separat, mai jos.

Arcul aortic dublu, cu un segment anterior de trahee și celălalt segment posterior de esofag, constituie cea mai severă formă de de inel vascular, producând de obicei simptome în primele luni de viață. Un arc este de obicei mai mic decât celălalt. Atunci când aorta descendentă este situată la stânga, arcul posterior este tipic mai mare; când aorta descendentă este situată la dreapta, arcul anterior este probabil să fie mai mare. Un arc aortic drept cu un duct arterial sau canal arterial retroesofagian sau un arc drept cu o arteră subclavie stângă retroesofagiană și un diverticul Kommerell (ductal) pot produce compresie traheală simptomatică. Artera aortă situată în stânga, cu arteră subclavie dreaptă retroesofagiană constituie o anomalie frecventă, dar care nu produce de obicei simptome. Ultimele două din cele cinci anomalii, originea anormală a arterei nenumite și a arterei carotide comune stângi sunt foarte rare. Atunci când aceste condiții produc simptome, ele sunt prin compresiune directă, întrucât un inel vascular adevărat nu este de obicei prezent.

Manifestări clinice. Majoritatea simptomelor inelelor vasculare rezultă din compresiunea traheei. Dificultatea la înghițire prin compresie esofagiană este rară. Sugarii cu arc aortic dublu manifestă adesea dificultăți la respirație în timpul primelor luni de viață și ajung în stare critică. Stridorul este cel mai frecvent simptom evident. Apar episoade periodice de detresă respiratorie cu respirații „gângurite". În timpul acestor atacuri, sugarul se află în hiperextensie, în timp ce face eforturi mari de a respira. Alimentarea precipită adesea aceste atacuri, probabil prin flexia gâtului sau aspirație. Sugarii devin repede subponderali și subnutriți.

Majoritatea pacienților cu inele vasculare care necesită tratament chirurgical se află în primul an de viață. Cei cu simptome ușoare care se dezvoltă după vârsta de 1 an pot să recupereze spontan pe măsura înaintării în vârstă. Cele mai obișnuite simptome sunt legate de compresiunea respiratorie recurentă, exacerbată de infecția respiratorie sau de alimentare. Episoade recurente de pneumonie sunt de asemenea relativ frecvente. Dificultatea la înghițire este ușoară atunci când este prezentă. Un tablou clinic modest este produs de artera subclavie retroesofagiană, care poate cauza disfagie intermitentă, ușoară. Unii pacienți care sunt ușor simptomatici în primul an de viață se recuperează spontan pe măsură ce cresc.

Radiografia toracică este de obicei normală în absența pneumoniei. Examinarea esofagului prin tranzit baritat poate stabili diagnosticul, relevând o arie tipică de compresie esofagiană. Diagnosticul se stabilește prin RMN sau prin angiografie prin rezonanță magnetică intensificată, care evidențiază anatomia vasculară și demonstrează orice prezență a compresiei traheale sau a stenozei traheale. Bronhoscopia se efectuează de obicei pentru confirmarea compresiei traheale segmentare și pentru excluderea traheomalaciei difuze.

Tratament. Dacă nu există simptome, tratamentul nu este necesar. Dacă simptomele sunt ușoare sau de etiologie incertă, este utilă o perioadă de observație pentru a exclude alte probleme medicale care ar putea fi responsabile de simptomatologie. Dacă sunt prezente simptome clare, intervenția trebuie efectuată prompt, deoarece decesul prin obstrucție a căii aeriene poate surveni cu ușurință, în special la pacienții cu inele vasculare complete.

Tehnica operatorie. Dacă pacientul este în detresă respiratorie, se securizează calea aeriană înainte de inducția anesteziei. Un bronhoscop pediatric rigid trebuie să existe în sala de operație. Deși incizia optimă diferă în funcție de patologie, se practică în general o incizie prin spațiul al patrulea intercostal de partea respectivă. Un principiu important este disecția completă a aortei și a arcului aortic, identificându-se artera nenumită, artera carotidă comună stângă, artera subclavie, ligamentul arterial și, în cazul arcului aortic dublu, arcurile anterior și posterior. Deschiderea pericardului poate ușura identificarea acestor vase. Nervii vag și frenic trebuie identificați și prezervați.

În cazul unui arc aortic dublu, arcul cel mic din cele două trebuie ligaturat. De obicei, în cazul aortei descendente stângi arcul anterior este mai mic și poate fi ligaturat între arterele carotidă comună stângă și subclavie stângă. În unele cazuri, arcul anterior ligaturat poate produce o ușoară compresie; în acest caz trebuie suturat la suprafața posterioară a peretelui toracic anterior. Dacă arcul posterior este mai mic, acesta poate fi ligaturat în spatele esofagului. În cazul aortei descendente drepte, arcul posterior este de obicei mai mic și acesta este ligaturat.

În cazul unui arc aortic drept și ligament sau duct arterial retroesofagian, este necesară numai ligaturarea ligamentului sau a ductului. La pacienții cu arteră subclavie stângă retroesofagiană și diverticul Kommerell, diverticulul trebuie rezecat pentru înlăturarea compresiei.

Rezultate. Riscul operator este în special legat de vârsta pacientului și de severitatea compresiei traheale. Mortalitatea operatorie trebuie să fie sub 1-2%. După recuperarea pa-

cientului post intervenție, majoritatea simptomelor retrocedează, iar rezultatele pe termen lung sunt excelente.

Originea încrucișată a arterei pulmonare

Originea încrucișată a arterei pulmonare este o malformație congenitală rară în care artera pulmonară stângă ia naștere din artera pulmonară dreaptă, având traiect spre stânga printre trahee și esofag și ajungând în hilul pulmonar stâng, formând astfel o „eșarfă" sau un „inel" în jurul traheei. Traheea este de obicei îngustată segmentar la locul compresiei. În aproximativ 50% din cazuri este prezentă stenoza traheală severă cu inele cartilaginoase complete. Aceasta apare prin dezvoltare intrauterină anormală a traheei, posibil prin compromiterea vascularizației. Prezența stenozei traheale severe cu inele traheale complete agravează prognosticul și crește dificultatea intervenției de reparare. Cazurile cele mai severe prezintă stenoze lungi, în formă de pâlnie, sau stenoză traheală difuză cu inele complete pe toată lungimea. Alte anomalii cardiace sunt prezente în aproape jumătate din cazurile raportate.

Manifestări clinice. Majoritatea sugarilor cu arteră pulmonară „în eșarfă" dezvoltă simptome severe în primele luni de viață, cu dificultate la alimentare, wheezing, stridor și detresă respiratorie severă. Diagnosticul poate fi suspectat prin evidențierea unor anomalii pe radiografia toracică, cu apariția unei imagini mai dense ce separă traheea de esofag în incidența laterală. Tranzitul baritat este de obicei diagnostic, demonstrând indentația anterioară a esofagului imediat deasupra carinei traheale. RMN este tehnica diagnostică imagistică de elecție. Aceasta relevă anatomia vasculară și severitatea și lungimea stenozei traheale.Dacă diagnosticul rămâne incert, se practică cateterism și angiografie.

Bronhoscopia trebuie efectuată de rutină pentru evaluarea severității malformațiilor traheale. Acesta este probabil cel mai important fapt determinant al strategiei operatorii și prognosticului. Pacienții de vârste mai mari sunt depistați ocazional, având simptome minime sau absente. Acești pacienți nu necesită de obicei tratament specific.

Tratament. Tehnica operatorie este relativ simplă în absența stenozei traheale severe. Intervenția, practicată prin toracotomie laterală stângă, presupune secționarea arterei pulmonare anormale la origine și reanastomozarea la artera pulmonară principală anterior. Ligamentul arterial este de asemenea ligaturat. Această procedură se poate practica și prin stenotomie mediană.

Atunci când este prezentă stenoza traheală semnificativă, procedura devine mai complicată. Stenoza traheală segmentară trebuie rezecată; reanastomozând traheea cap-la-cap, Jonas a raportat faptul că utilizarea suturii absorbabile cu polidioxanone (PDS) permite creșterea anastomozei traheale, cu rezultate excelente pe termen lung. La pacienții cu stenoză traheală mai difuză, prin inele complete, repararea operatorie este dificilă. Au fost propuse mai multe metode de reparare. Idris, Bando și de Lorimier au raportat reparații reușite folosind traheoplastia anterioară cu pericard, care presupune efectuarea unei incizii de-a lungul traheei, urmată de augmentarea traheei. Susținerea adițională (buttressing) și stentingul cu cartilaj au fost sugerate de către de Lorimier, iar Murphy a propus utilizarea grafturilor de pericard vascularizate. Grillo și Tsang au raportat o tehnică de traheoplastie cu lamele pentru stenoze pe segmente lungi, cu rezultate excelente. Orice tehnică de rezolvare a arterei pulmonare „în eșarfă" cu stenoză traheală pe întindere mare necesită sternotomie și bypass cardiopulmonar.

Rezultate. Riscul operator și prognosticul pe termen lung sunt determinate în principal de natura și gradul afectării traheale. Atunci când stenoza traheală este segmentară sau absentă, rata de succes a intervenției este de aproximativ 98%, majoritatea pacienților devenind asimptomatici. Ocluzia tardivă a arterei pulmonare a fost raportată la unii pacienți. La pacienții cu stenoză traheală lungă și inele complete, rezultatele operatorii sunt mai puțin predictibile. Mortalitatea operatorie este de aproximativ 10% la acești pacienți și există o incidență mică, dar semnificativă, a problemelor traheale recurente tardive.

Precizare

Ilustrații medicale originale pentru figurile: 17-2 – 17-7; 17-9; 17-10; 17-13; 17-17 – 17-19; 17-21 și 17-23 de Joel Herring, Oceanside, New York.

Bibliografie

Informații generale

Kirklin JW, Barratt-Boyes BG: *Cardiac Surgery*, 2d ed. New York, Churchill Livingstone, 1993.

Moss AJ, Adams FH: *Heart Disease in Infants Children, and Adolescents Including the Fetus and Young Adults*, 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995.

Sabiston DC, Spencer FC: *Surgery of the Chest*, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995.

Stark J, de Leval M: *Surgery for Congenital Heart Defects*, 2d ed. Philadelphia, WB Saunders, 1994.

Îngrijirea preoperatorie, intraoperatorie și postoperatorie

Anderson RH, Becker AE: The anatomy of ventricular septal defects and their conduction tissues. În: Stark J, de Leval M (eds): *Surgery for Congenital Heart Defects*, 2d ed. Philadelphia, WB Saunders, 1994.

Elliott MJ: Ultrafiltration and modified ultrafiltration in pediatric openheart operations. *Ann Thorac Surg* 56:1518, 1993.

Gaynor JW, Tulloh RMR, et al: Modified ultrafiltration reduces myocardial edema and reverses hemodilution following cardiopulmonary bypass in children. *J Am Coll Cardiol* 25:271, 1995.

Groom RC, Akl BF, et al: Alternative Method of ultrafiltration after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 58:573, 1994.

Jobes DR, Nicolson SC, et al: Carbon dioxide prevents pulmonary overcirculation in hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg* 54:150, 1992.

Kirklin JW, Barratt-Boyes BG: *Cardiac Surgery*, 2d ed. New York, Churchill Livingstone, 1993.

Mora GA, Pizarro C, et al: Experimental model of single ventricle: Influence of carbon dioxide on pulmonary vascular dynamics. *Circulation* 90:II-43, 1994.

Naik S, Balaji S, et al: Modified ultrafiltration improves hemodynamics after cardiopulmonary bypass in children. *J Am Coll Cardiol* 19:37A, 1992.

Reddy VM, Liddicoat JR, et al: Fetal model of single ventricle physiology: Hemodynamic effects of oxygen, nitric oxide, carbon dioxide and hypoxia in the early postnatal period. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112:437, 1996.

Riordan CJ, Randsbaek F, et al: Effects of oxigen, positive end-expiratory pressure, and carbon dioxide on oxygen delivery in an animal model of the univentricular heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112:644, 1996.

Skaryak LA, Kirshbom PM, et al: Modified ultrafiltration improves cerebral metabolic recovery after circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109:744, 1995.

Wang MJ, Chiu IS, et al: Efficacy of ultrafiltration in removing inflamatory mediators during pediatric cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 61:651, 1996.

Coarctația de aortă

Dietl CA, Torres AR, et al: Risk of recoarctation in neonates and infants after repair with patch aortoplasty, subclavian flap, and the combined resection-flap procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103:724, 1992.

Fletcher SE, Nihill MR, et al: Balloon angioplasty of native coarctation of the aorta: Mid-term follow-up and prognostic factors. *J Am Coll Cardiol* 25:730, 1995.

Morrow WR, Vick GW, et al: Balloon dilation of unoperated coarctation of the aorta: Short- and intermediate-term results. *J Am Coll Cardiol* 11:133, 1988.

Pfammatter JP, Ziemer G, et al: Isolated aortic coarctation in neonates and infants: Results of resection and end-to-end anastomosis. *Ann Thorac Surg* 62:778, 1996.

Quaegebeur JM, Jonas RA, et al: Outcomes in seriously ill neonates with coarctation of the aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108:841, 1994.

Saul JP, Keane JF, et al: Balloon dilation angioplasty of postoperative aortic obstructions. *Am J Cardiol* 59:943, 1987.

Sciolaro C, Copeland J, et al: Long-term follow-up comparing subclavian flap angioplasty to resection with modified oblique end-to-end anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101:1, 1991.

Tynan M, Finley JP, et al: Balloon angioplasty for the treatment of native coarctation: Results of valvuloplasty and angioplasty of congenital anomalies registry. *Am J Cardiol* 65:790, 1990.

Yee ES, Soifer SJ, et al: Infant coarctation: A spectrum in clinical presentation and treatment. *Ann Thorac Surg* 42:488, 1986.

Zehr KJ, Gillinov M, et al: Repair of coarctation of the aorta in neonates and infants: A thirty-year experience. *Ann Thorac Surg* 59:33, 1995.

Arcul aortic întrerupt

Jacobs ML, Chin AJ, et al: Interrupted aortic arch: Impact of subaortic stenosis on management and outcome. *Circulation* 92:II-128, 1995.

Jonas RA, Quaegebeur JM, et al: Outcomes in patients with interrupted aortic arch and ventricular septal defect: A multiinstitutional study. Congenital Heart Surgeons Society. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107:1099, 1994.

Sell JE, Jonas RA, et al: The results of a surgical program for interrupted aortic arch. *J Thorac Cardiovasc Surg* 96:864, 1988.

Stenoza aortică congenitală (Valvulară/Subvalvulară/Supravalvulară)

Brown J, Stevens L: Surgery for discrete subvalvular aortic stenosis: Actuarial survival, hemodynamic results, and acquired aortic regurgitation. *Ann Thorac Surg* 40:151, 1985.

Dobell A, Bloss R, et al: Congenital valvular aortic stenosis. Surgical management and longterm results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 81:916, 1981.

Doty DB, Polansky DB, et al: Intravalvular aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 74:362, 1977.

Egito E, Keane JF, et al: Percutaneous balloon dilation as initial treatment for critical aortic stenosis: Results up to 8.3 years. *J Am Coll Cardiol* 25:124A, 1995.

Elkins RC, Knott-Craig CJ, et al: Congenital aortic valve disease: Improved survival and quality of life. *Ann Surg* 225:503, 1997.

Hawkins JA, Menich LA, et al: Aortic valve repair and replacement after balloon aortic valvuloplasty in children. *Ann Thorac Surg 61:1355, 1996.*

Hsieh KS, Keane JF, et al: Long-term follow-up of valvotomy before 1968 for congenital aortic stenosis. *Am J Cardiol* 58:338, 1986.

Hunta JC, Carpenter RJ Jr: Prenatal diagnosis and postnatal management of critical aortic stenosis. *Circulation* 75:573, 1987.

Keane JF, Fellows KE, et al: The surgical management of discrete and diffuse supravalvular aortic stenosis. *Circulation* 54:112, 1976.

Konno S, Imai Y, et al: New metod for prosthetic valve replacement in congenital aortic stenosis associated with hypoplasia of the aortic valve ring. *J Thorac Cardiovasc Surg* 70:909, 1975.

McKowen RL, Campbell DN, et al: Extended aortic root replacement with aortic allografts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 93:366, 1987.

Messina LM, Turley K, et al: Successful aortic valvotomy for severe congenital valvular aortic stenosis in the newborn infant. *J Thorac Cardiovasc Surg* 88:92, 1984.

Moore P, Egito E , et al: Midterm results of balloon dilation of congenital aortic stenosis: Predictors of success. *J Am Coll Cardiol* 27:1257, 1996.

Peterson TA, Todd DC, Edwards JE: Supravalvular aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 50:734, 1965.

Rosenfeld HC, Landzberg MJ, et al: Balloon aortic valvuloplasty in the young adult with congenital aortic stenosis. *Am J Cardiol* 73:1112, 1994.

Schaffer MS, Campbell DN, et al: Aortoventriculoplasty in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 92:391, 1986.

Boli congenitale ale valvei mitrale

Coles JG, Williams WG, et al: Surgical experience with reparative techniques in patients with congenital mitral valvular anomalies. *Circulation* 76:III-117, 1987.

Grenadier E, Sahn DJ, et al: Two-dimensional echo Doppler study of congenital disorders of the mitral valve. *Am Heart J* 107:319, 1984.

Kodoba KK, Jonas RA, et al: Mitral valve replacement in the first year of life. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 100:766, 1990.

Ruckman R, Van Praagh R: Anatomic types of congenital mitral stenosis: Report of 49 autopsy cases with consideration of diagnosis and surgical implications. *Am J Cardiol* 42:592, 1978.

Cor Triatriatum

Arciniegas E, Farooki A, et al: Surgical treatment for cor triatriatum. *Ann Thorac Surg* 32:571, 1981.

Kirklin JW, Barratt-Boyes BG: *Cardiac Surgery,* 2d ed. New York, Churchill Livingstone, 1993, pp 675-682.

Persistența canalului arterial

Gersony WM, Peckham GJ, et al: Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: Results of a national collaborative study. *J Pediatr* 102:895, 1983.

Hijazi ZM, Geggel RJ: Results of anterograde transcatheter closure of patent ductus arteriosus using single or multiple Gianturco coils. *Am J Cardiol* 74:925, 1994.

Lloyd TR, Fedderly R, et al: Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus with Gianturco coils, *Circulation* 88:1412, 1993.

Mikhail M, Lee W, et al: Surgical and medical experience with 734 premature infants with patent ductus arteriosus. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 83:349, 1982.

Moore JW, George L, et al: Percutaneous closure of the small patent ductus arterious using occluding spring coils. *J Am Coll Cardiol* 23:759, 1994.

Sommer RJ, Gutierrez A, et al: Use of preformed nitinol snare to improve transcatheter coil delivery in occlusion of patent ductus arteriosus. *Am J Cardiol* 74:836, 1994.

Fereastra aortopulmonară

Doty D, Richardson J, et al: Aortopulmonary septal defect: Hemodynamics, angiography, and operation. *Ann Thorac Surg* 32:244, 1981.

Jolles PR, Shin MS, et al: Aortopulmonary window lesions: Detection with chest radiography, *Radiology* 159:647, 1986.

Defectele septale ventriculare

Danilowicz D, Presti S, et al: Results of urgent or emergent repair of symptomatic infants under one year of age with singular or multiple ventricular septal defects. *Am J Cardiol* 69:699, 1992.

Matilla S, Kostiainen S, et al: Repair of ventricular septal defect in adults. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 19:29, 1985.

Otterstad JE, Erikssen J, et al: Long-term results after operative treatment of isolated ventricular septal defect in adolescents and adults. *Acta Med Scand* 708(suppl):1, 1986.

Richardson J, Schieken R, et al: Repair of large ventricular septal defects in infants and small children. *Ann Surg* 195:318, 1982.

Rizzoli G, Blackstone E, et al: Incremental risk factors in hospital mortality rate after repair of ventricular septal defect. *J Thorac Cardiovasc Surg* 80:494, 1980.

Yeager SB, Freed MD, et al: Primary surgical closure of ventricular septal defect in the first year of life: Results in 128 infants. *J Am Coll Cardiol* 3:1269, 1984.

Defectele septale atriale/Defectele septale atrioventriculare

Bando K, Turrentine MW, et al: Surgical management of complete atrioventricular septal defects. A twenty-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110:1543, 1995.

Berger T, Blackstone E, et al: Survival and probability of cure without and with operation in complete atrioventricular canal. *Ann Thorac Surg* 27:106, 1979.

Ceithaml EL, Midgley FM, et al: Long-term results after repair of incomplete endocardial cushion defects. *Ann Thorac Surg* 48:413, 1989.

Fiore AC, Naunheim KS, et al: Surgical closure of atrial septal defect in pacients older than 50 years of age. *Arch Surg* 123:965, 1988.

Freed MD, Nasas AS, et al: Is routine preoperative cardiac catheterisation necessary before repair of secundum and sinus venosus atrial septal defects? *J AM Coll Cardiol* 4:333, 1984.

Goldfaden D, Jones M, Morrow A: Long-term results of repair of incomplete persistent atrioventricular canal. *J Thorac Cardiovasc Surg* 82:669, 1981.

Hanley FL, Fenton KN, et al: Surgical repair of complete atrioventricular canal defects in infancy: Twenty-year trends. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:387, 1993.

King RM, Puga FJ, et al : Prognostic factors and surgical treatment of partial atrioventricular canal. *Circulation* 74:142, 1986.

McGoon D, Puga F: Atrioventricular canal. *Cardiovasc Clin* 11:311, 1981.

McMullan MH, McGoon DC, et al: Surgical treatment of partial atrioventricular canal. *Arch Surg* 107:705, 1973.

Murphy JG, Gersh BJ, McGoon MD, et al: Long-term outcome after surgical repair of isolated atrial septal defect: Follow-up at 27 to 32 years. *New Engl J Med* 323:1645, 1990.

Neill CA: Postoperative hemolytic anemia in endocardial cushion defects. *Circulation* 30:801, 1964.

Paolilo , Dawkins KD, et al: Atrial septal defect in patients over the age of fifty. *Int J Cardiol* 9:139, 1985.

Perloff JK: *The Clinical Recognition of Congenital Heart Disease,* 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1987.

Rastelli GC, McGoon DC, et al: Surgical treatment of supravalvular aortic stenosis: Report of 16 cases and review of literature. *J Thorac Cardiovasc Surg* 92:391, 1986.

Şunturile paleative

Azzolina G, Eufrate S, et al: Tricuspid atresia: Experience in surgical management with a modified cavopulmonary anastomosis. *Thorax* 17:111, 1972.

Blalock A, Taussig H: The surgical treatment of malformations of the heart in which there is pulmonary atresia. *JAMA* 128:189, 1945.

de Leval MR, McKay R, et al: Modified Blalock-Taussig shunt: Use of subclavian artery orifice as flow regulator in prosthetic systemic-pulmonary artery shunts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 81:112, 1981.

Glenn W, Patino J: Circulatory bypass of right heart. I. Preliminary observations on direct delivery of vena caval blood into pulmonary artery circulation: Azygos vein-pulmonary artery shunt. *Yale J Biol Med* 27:147, 1954.

Hopkins RA, Armstrong BE, et al: Physiological rationale for a bidirectional cavopulmonary shunt: A versatile complement to the Fontan principle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 90:391, 1985.

Jonas RA: Intermediate procedure after first-stage Norwood operation facilitate subsequent repair. *Ann Thorac Surg* 52:696, 1991.

Kreutzer J, Perry SB, et al: Tetralogy of Fallot with diminutive pulmonary arteries: Preoperative pulmonary valve dilation and transcatheter rehabilitation of pulmonary arteries. *J Am Coll Cardiol* 27:1741, 1996.

McKay R, de Leval MR, et al: Postoperative angiographic assessment of modified Blalock-Taussig shunts using expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex). *Ann Thorac Surg* 30:137, 1980.

Tetralogia Fallot

Ebert PA: Second operation for pulmonary stenosis or insufficiency after repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 50:637, 1982.

Hammon JW, Henry CL, et al: Tetralogy of Fallot: Selected surgical management can minimize operative mortality. *Ann Thorac Surg* 40:280, 1985.

Kirklin JW, Blackstone E, et al: Risk factors for early and late failure after repair of tetralogy of Fallot and their neutralization. *J Thorac Cardiovacs Surg* 32:208, 1984.

Kreutzer J, Perry SB, et al: Tetralogy of Fallot with diminutive pulmonary arteries: Preoperative pulmonary valve dilation and transcatheter rehabilitation of pulmonary arteries. *J Am Coll Cardiol* 27:1741, 1996.

Stenoza pulmonară/Atrezia pulmonară cu sept ventricular intact

Cobanouglu A, et al: Valvotomy for pulmonary atresia with intact ventricular septum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 89:482, 1985.

Coles JG, Freedom RM, et al: Surgical management of critical pulmonary stenosis in the neonate. *Ann Thorac Surg* 38:458, 1984.

Coles JG, Freedom RM, et al: Long-term rezults in neonates with pulmonary atresia and intact ventricular septum. *Ann Thorac Surg* 47:213, 1989.

Colli AM, Perry SB, et al: Balloon dilation of critical valvar pulmonary stenosis in the first month of life. *Cathet Cardiovasc Diagn* 34:23, 1995.

Hanley FL, Sade RM, et al: Outcomes in critically ill neonates with pulmonary stenosis and intact ventricular septum: A

multiinstitutional study. Congenital Heart Surgeons Society. *J Am Coll Cardiol* 22:183, 1993.

McCaffrey FM, Leatherbury L, et al: Pulmonary atresia and intact ventricular septum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 102:617, 1991.

McCrindle BW: Independent predictors of long-term results after balloon pulmonary valvuloplasty: Valvuloplasty and angioplasty of congenital anomalies (VACA) Registry Investigators. *Circulation* 89:1751, 1994.

Weldon CS, Hartman AF, et al: Surgical management of hypoplastic right ventricle with pulmonary atresia or critical pulmonic stenosis and intact ventricular septum. *Ann Thorac Surg* 37:12, 1984.

Atrezia de tricuspidă/Complexul ventriculului unic

Anderson RH, Becker AE, et al: Morphogenesis of univentricular hearts. *Br Heart J* 38:558, 1976.

Anderson RH, Macartney FJ, et al: Univentricular atrioventricular connection: The single-ventricle trap unsprung. *Pediatr Cardiol* 4:273, 1983.

Cetta F, Feldt RH, et al: Improved early morbidity after Fontan operation: The Mayo Clinic experience, 1987 to 1992. *J Am Coll Cardiol* 28:480, 1996.

Fishberger SB, Wernovsky G, et al: Factors that influence the development of atrial flutter after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113:80, 1997.

Fontan F, Deville C, et al: Repair of tricuspid atresia in 100 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 85:647, 1983.

Fontan F, Kirklin JW, et al: Outcome after a perfect Fontan operation. *Circulation* 81:1520, 1990.

Freedom RM, Benson LN, et al: Subaortic stenosis, the univentricular heart, and banding of the pulmonary artery: An analysis of the courses of 43 patients with univentricular heart palliated by pulmonary artery banding. *Circulation* 73:758, 1986.

Girod DA, Fontan F, et al: Long-term results after the Fontan operation for tricuspid atresia. *Circulation* 75:605, 1987.

Jacobs ML, Norwood WI Jr: Fontan operation: Influence of modifications on morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg* 58:945, 1994.

Jonas RA: Intracardiac thrombus after the Fontan procedure (editorial). *J Thorac Cardiovasc Surg* 110:1502, 1995.

Mayer J, Bridges N, et al: Factors associated with marked reduction in mortality for Fontan operations in patients with single ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103:444, 1992.

Rodefeld MD, Gandhi SK, et al: Anatomically based ablation of atrial flutter in an acute canine model of the modified Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112:898, 1996.

Sharma R, Iyer KS, et al: Univentricular repair: Early and midterm results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110:1692, 1995.

Anomalia Ebstein

Cohen LS, Friedman JM, et al: A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA* 271:146, 1994.

Danielson GK, Fuster V: Surgical repair of Ebstein's anomaly. *Ann Surg* 196:499, 1982.

Kirklin JW, Barratt-Boyes BG: *Cardiac Surgery*, 2d ed. New York, Churchill Livingstone, 1993, pp 1105-1130.

Mair DD, Seward JB, et al: Surgical repair of Ebstein's anomaly: Selection of patients and early and late operative results. *Circulation* 72:1170, 1985.

Radford DJ, Graff RF, et al: Diagnosis and natural history of Ebstein's anomaly. *Br Heart J* 54:517, 1985.

Transpoziția marilor vase

Albert H: Surgical correction of transposition of the great vessels. *Surg Forum* 5:74, 1955.

Ashraf MM, Cotroneo J, et al: Fate of long-term survivors of Mustard procedure (inflow repair) for simple and complex transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg* 42:385, 1986.

Boutin C, Jonas RA, et al: Rapid two-stage arterial switch operation: Acquisition of left ventricular mass after pulmonary artery banding in infants with transposition of the great arteries. *Circulation* 90:1304, 1994.

Boutin C, Wernovsky G, et al: Rapid two-stage arterial switch operation: Evaluation of left ventricular systolic mechanics late after an acute pressure overload stimulus in infancy. *Circulation* 90:1294,1994.

Bove EL: Congenitally corrected transposition of the great arteries: Ventricle to pulmonary artery connection strategies. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 7:139, 1995.

Castañeda AR, Norwood WI, et al: Transposition of the great arteries and intact ventricular septum: Anatomical repair in the neonate. *Ann Thorac Surg* 38:438, 1984.

Castañeda AR: Arterial switch operation for simple and complex TGA: Indications, criteria, and limitations relevant to surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 39:151, 1991.

Colan SD, Boutin C, et al: Status of the left ventricle after arterial switch operation for transposition of the great arteries: Hemodynamic and echocardiographic evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109:311, 1995.

Elkins RC, Knott-Craig CJ, et al: Ventricular function after the arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg* 57:826, 1994.

Hanlon CR, Blalock A: Complete transposition of aorta and pulmonary artery: Experimental observations on venous shunts as corrective procedures. *Ann Surg* 127:385, 1948.

Jatene AD, Fontes VF, et al: Successful anatomic correction of transposition of the great vessels:A preliminary report. *Arq Bras Cardiol* 28:461, 1975.

Jatene AD, Fontes VF, et al: Anatomic correction of transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 83:20, 1982.

Jonas RA, Giglia TM, et al: Rapid two-stage arterial switch for transposition of the great arteries and intact ventricular septum beyond the neonatal period. *Circulation* 80:I-203, 1989.

Kramer H, Ramos S, et al: Cardiac rhythm after Mustard repair and after arterial switch operation for complete transposition. *Int J Cardiol* 32:5, 1991.

Mustard WT, Keith JD, et al: The surgical management of transposition of the great vessels. *J Thorac Cardiovasc Surg* 48:953, 1964.

Quaegebeur JM, Rohmer J, et al: The arterial switch operation: An eight-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 92:361, 1986.

Senning A: Surgical correction of transposition of the great vessels. *Surg* 59:334, 1966.

Serraf A, Roux D, et al: Reoperation after the arterial switch operation for transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110:892, 1995.

Turley K, Verrier ED: Intermediate results from the period of the Congenital Heart Surgeons Transposition Study: 1985 to 1989. Congenital Heart Surgeons Society Database. *Ann Thorac Surg* 60:505, 1995.

Turley K, Wilson J, Ebert P: Arterial repairs of infant complex congenital heart lesions. *Arch Surg* 115:1335, 1980.

Wernovsky G, Mayer JE Jr, et al: Factors influencing early and late outcome of the arterial switch operation for transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109:289, 1995.

Wernovsky G, Wypij D, et al: Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation* 92:2226, 1995.

Ventriculul drept cu dublă ieșire

Anderson RH, Becker AE, et al: Surgical anatomyof double-outlet right ventricle: A reappraisal. *Am J Cardiol* 52:555, 1983.

Brawn WJ, Mee RBB: Early results for anatomic correction of transposition of the great arteries and for double-outlet right ventricle with subpulmonary ventricular septal defect. *J Thorac Surg* 95:230, 1988.

Judson JP, Danielson GK, et al: Double-outlet right ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 85:32, 1983.

Kirklin JW, Barratt-Boyes BG: *Cardiac Surgery,* 2d ed. New York, Churchill Livingstone, 1993, pp 1469-1500.

Kirklin JW, Harp RA, et al: Surgical treatment of the origin of both vessels from right ventricle including cases of pulmonary stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 48:1026, 1964.

Kirklin JW, Pacifico AD, et al: Current risks and protocols for operations for double-outlet right ventricle. Derivation from an 18-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 92:913, 1986.

Lev M, Bharati S, et al: A concept of double-outlet right ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 64:271, 1972.

Luber JM, Castaneda AR, et al: Repair of double-outlet right ventricle: Early and late results. *Circulation* 68:II-144, 1983.

Musumeci F, Shumway S, et al: Surgical treatment for double-outlet right ventricle at the Brompton Hospital, 1973 to 1986. *J Thorac Cardiovasc Surg* 96:278, 1988.

Quaegebeur JM, Rohmer J, et al: The arterial switch operation: An eight-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 92:361, 1986.

Serraf A, Lacour-Gayet L, et al: Anatomic repair of Taussig-Bing hearts. *Circulation* 84:III-200, 1991.

Stark J: Double-outlet ventricles. În: Stark J, de Leval M (eds): *Surgery for Congenital Heart Defects*, 2d ed. Philadelphia, WB Saunders, 1994.

Taussig HB, Bing RJ: Complete transposition of aorta and levoposition of pulmonary artery. *Am Heart J* 37:551, 1949.

Trunchiul arterial

Ceballos R, Soto B, et al: Truncus arteriosus: An anatomical-angiographic study. *Br Heart J* 49:589, 1983.

DiDonato RM, Fyfe DA, et al: Fifteen-year experience with surgical repair of truncus arteriosus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 89:414, 1985.

Ebert PA, Turley K, et al: Surgical treatment of truncus arteriosus in the first 6 months of life. *Ann Surg* 200:451, 1984.

McGoon DC, Wallace RB, et al: The Rastelli operation: Its indications and results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 65:65, 1973.

Rothko K, Moore G, et al: Truncus arteriosus malformation: A spectrum including fourth and sixth aortic arch interruptions. *Am Heart J* 99:17, 1980.

Sharma AK, Brawn WJ, et al: Truncus arteriosus: Surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 90:45, 1985.

Sindromul cordului stâng hipoplazic

Abbot ME: Atlas of congenital cardiac diseases. *NY Am Heart Assoc* 48, 1936.

Bailey LL, Gundry SR, et al: Bless the babies: One hundred fifteen late survivors of heart transplantation during the first year of life. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105:805, 1993.

Barber G, Helton JG, et al: The significance of preoperative tricuspid regurgitation in hypoplastic left heart syndrome. *Am Heart J* 116:1563, 1988.

Bharati S, Lev M: The surgical anatomy of hypoplasia of aortic tract complex. *J Thorac Cardiovasc Surg* 88:97, 1984.

Chang AC, Hanley FL, et al: Early bidirectional cavopulmonary shunt in young infants. *Circulation* 88:II-149, 1993.

Chin AJ, Franklin WH, et al: Changes in ventricular geometry early after Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 56:1359, 1993.

Fontan F, Baudet E: Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 26:240, 1971.

Fyler DC, et al: The determinants of five-year survival of infants with critical congenital heart disease. În: Engle MA (ed): *Pediatric Cardiovascular Disease, Cardiovascular Clinics.* Philadelphia, FA Davis, 1981. Gould SE (ed): *Pathology of the Heart.* Springfield, IL, Charles C Thomas, 1953.

Iannettoni MD, Bove EL, et al: Improving results with first-stage palliation for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107:934, 1994.

Jobes DR, Nicolson SC, et al: Carbon dioxide prevents pulmonary over-circulation in hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg* 54:150, 1992.

Jonas RA: Intermediate procedures after first-stage Norwood operation facilitate subsequent repair. *Ann Thorac Surg* 52:696, 1991.

Jonas RA, Hansen DD, et al: Anatomic subtype and survival after reconstructive operation for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107:1121, 1994.

Lev M: Pathologic anatomy and interrelationship of hypoplasia of the aortic tract complexes. *Lab Invest* 1:61, 1952.

Murdison KA, Baffa JM, et al: Hypoplastic left heart syndrome: Outcome after initial reconstruction and before modified Fontan procedure. *Circulation* 82:IV-199, 1990.

Noonan JA, Nadas AS: The hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Clin North Am* 5:1029, 1958.

Norwood WI, Jacobs ML, et al: Fontan procedure for hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg* 54:1025, 1992.

Norwood WI, Kirklin JK, et al: Hypoplastic left heart syndrome. Experience with palliative surgery. *Am J Cardiol* 45:87, 1980.

Norwood WI, Lang P, et al: Experiences with operations for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 82:511, 1981.

Pridjian AK, Mendelsohn AM, et al: Usefulness of the bidirectional Glenn procedure as staged reconstruction for the functional single ventricle. *Am J Cardiol* 71:959, 1993.

Roberts WC, Perry LW, et al: Aortic valve atresia: A new clasification based on necropsy study of 73 cases. *Am J Cardiol* 37:753, 1976.

Seliem MA, Baffa JM, et al: Changes in right ventricular geometry and heart rate early after hemi-Fontan procedure. *Ann Thorac Surg* 55:1508, 1993.

Seliem MA, Chin AJ, et al: Patterns of anomalous pulmonary venous connection/drainage in hypoplastic left heart syndrome: Diagnostic role of Doppler color flow mapping and surgical implications. *J Am Coll Cardiol* 19:135, 1992.

Starnes VA, Griffin ML, et al: Current approach to hypoplastic left heart syndrome: Palliation, transplantation, or both? *J Thorac Cardiovasc Surg* 104:189, 1992.

Turrentine MW, Kesler KA, et al: Cardiac transplantation in infants and children. *Ann Thorac Surg* 57:546, 1994. Watson DG, Rowe RD: Aortic-valve atresia: Report of 43 cases. *JAMA* 179:14, 1962.

Întoarcerea venoasă pulmonară total anormală

Galloway AC, Campbell D, et al: The value of early repair for total anomalous pulmonary venous drainage. *Pediatr Cardiol* 6:77, 1985.

Hawkins JA, Minich LL: Absorbable polydioxanone suture and results in total anomalous pulmonary venous connection. *Ann Thorac Surg* 60:55, 1995.

Turley K, Wilson J, et al: Atrial repairs of infant complex congenital heart lesions: Emphasis on the first three months of life. *Arch Surg* 115:1335, 1980.

Transpoziția corectată

de Leval M, Bastos P, et al: Surgical technique to reduce the risk of heart block following closure of ventricular septal defect in atrioventricular discordance. *J Thorac Cardivasc Surg* 78:515, 1979.

Guit GL, Kroon HM, et al: Congenitally corrected transposition in the adult: Detection by radionuclide angiocardiography. *Radiology* 157:521, 1985.

Kirklin JW, Barratt-Boyes BG, et al: *Cardiac Surgery,* 2d ed. New York, Churchill Livingstone, 1993, pp 1535-1547.

Marcelletti C, Maloney J, et al: Corrected transposition and ventricular septal defect: Surgical experience. *Ann Surg* 191:751, 1980.

Metcalfe J, Somerville J: Surgical repair of lesions associated with corrected transposition: Late results. *Br Heart J* 50:476, 1983.

Vargas FJ, Kreutzer GO, et al: Repair of corrected transposition associated with ventricular septal defect and pulmonary stenosis. *Ann Thorac Surg* 40:509, 1985.

Originea anormală a arterei coronare stângi

Apley J, Horton RE, et al: The possible role of surgery in the treatment of anomalous left coronary. *Thorax* 12:23, 1957.

Cooley DA, Hallman GL, et al: Definitive surgical treatment of anomalous origin of left coronary artery from pulmonary artery: Indications and results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 52:798, 1966.

Donaldson RM, Raphael MJ, et al: Hemodynamically significant anomalies of the coronary arteries: Surgical aspects. *J Thorac Cardivasc Surg* 30:7, 1982.

Grace RR, Angelini P, et al: Aortic implantation of anomalous left coronary artery arising from pulmonary artery. *Am J Cardiol* 39:608, 1977.

Neches WH, Mathews RA, et al: Anomalous origin of left coronary artery from the pulmonary artery: A new method of surgical repair. *Circulation* 12:582, 1974.

Takeuchi S, Imamura H, et al: New surgical methods for surgical repair for anomalous left coronary artery from the pulmonary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 78:7, 1979.

Vesterlund T, Thomsen PE, et al: Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery in an adult. *Br Heart J* 54:110, 1985.

Inelele vasculare/Artera pulmonară „în eșarfă"

Arciniegas E, Hakimi M, et al: Surgical management of congenital vascular rings. *J Thorac Cardiovasc Surg* 77:721, 1979.

Bando K, Turrentine MD, et al: Anterior pericardial tracheoplasty for congenital tracheal stenosis: Intermediate to long-term outcomes. *Ann Thorac Surg* 62:981, 1996.

Bertrand JM, Chartrand C, et al: Vascular ring: Clinical and physiological assessment of pulmonary function following surgical correction. *Pediatr Pulmonol* 2:378, 1986.

Campbell DN, Lilly JR, et al: The surgery of pulmonary artery „sling". *J Pediatr Surg* 18:855, 1983.

de Lorimier A, Harrison MR, et al: Tracheobronchial obstruction in infants and children. *Ann Surg* 212:277, 1990.

Grillo HC: Slide tracheoplasty for long-segment congenital tracheal stenosis. *Ann Thorac Surg* 58:613, 1994.

Idris FS, DeLeon SY, et al: Tracheoplasty with pericardial patch for extensive tracheal stenosis in infants and children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 88:527, 1984.

Jonas RA, Spevak RJ, et al: Pulmonary artery sling: Primary repair by tracheal resection in infancy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 97:548, 1989.

King HA, Walker D: Pulmonary artery sling. *Thorax* 39:462, 1984.

Kommerell B: Verlagerung des Osophagus durch eine abnorm verlaufende Arteria Subclavia Dextra (Arteria Lusoria). *Nuklearmedizin* 54:590, 1936.

Marmon LM, Bye MR, et al: Vascular rings and slings: Long-term follow-up of pulmonary function. J Pediatr Surg 19:683, 1984.

Murphy R, Lloyd-Thomas A, et al: Management of congenital tracheal stenosis in infants. *Br J Hosp Med* 44:266, 1990.

Roessler M, de Leval M: Surgical management of vascular ring. *Ann Surg* 197:139, 1983.

Tsang V, Murday A, et al: Slide tracheoplasty for funnel-shaped tracheal stenosis. *Ann Thorac Surg* 48:632, 1989.

CAPITOLUL 18

Boli cardiace dobândite

Aubrey C. Galloway, Richard W. Anderson, Eugene A. Grossi, Frank C. Spencer şi Stephen B. Colvin

Evaluare clinică
Metode diagnostice
Tratament medical
Circulaţia extracorporeală de protecţie a miocardului
Îngrijiri şi complicaţii postoperatorii
Patologia arterelor coronare
Tendinţe noi
Anevrismul de ventricul stâng
Boli cardiace valvulare
Patologia valvei mitrale
Stenoza mitrală
Insuficienţa mitrală
Tehnici operatorii
Patologia valvei aortice
Stenoza aortică
Insuficienţa aortică
Tehnici operatorii
Stenoza şi insuficienţa tricuspidiană
Boala multivalvulară
Tumori cardiace
Pericardita
Pericardita acută
Pericardita constrictivă cronică
Chirurgia aritmiilor
Stimulatoare cardiace/defibrilatoare implantabile/ balonul de contrapulsaţie intraaortic/ dispozitive de supraveghere
Stimulatoare cardiace
Defibrilatoare implantabile
Balonul de contrapulsaţie intraaortic
Dispozitive de asistare circulatorie

EVALUARE CLINICĂ

Importanţa anamnezei şi a examenului clinic nu poate fi subliniată în mod suficient în evaluarea unui pacient cu boală cardiacă dobândită în scopul eventualei intervenţii chirurgicale. Este imperios necesar ca medicul să aibă cunoştinţă de statusul funcţional al pacientul şi de importanţa clinică a fiecărui simptom, deoarece multe decizii operatorii depind de acurateţea estimării semnificaţiei unei trăsături patologice particulare. Numărul testelor diagnostice disponibile crescând rapid, succesiunea adecvată a investigaţiilor diagnostice necesită perspectivă clinică şi perspicacitate diagnostică, ce sunt obţinute prin anamneză şi examen clinic. Chirurgul trebuie să identifice cu exactitate factorii de risc asociaţi sau bolile concomitente, care pot influenţa semnificativ riscul operator al pacientului pentru chirurgia cardiacă sau necardiacă. Elementele fizice specifice, cum ar fi extracţia anterioară de venă safenă, intervenţie chirurgicală în antecedente sau patologie vasculară periferică, trebuie identificate cu acurateţe preoperator.

Anamneză. Simptomele clasice ale bolii cardiace sunt: fatigabilitatea, angina, dispneea, edemul, tusea sau hemoptizia, palpitaţiile şi sincopa. Când un pacient descrie sau acuză unul dintre aceste simptome, scenariul clinic care conduce la acest simptom trebuie explorat în amănunţime, incluzând intensitatea şi durata simptomului, factorul declanşator, simptomele asociate şi condiţiile care determină ameliorarea. Scopul primordial este de a determina dacă originea simptomului este cardiacă sau necardiacă, precum şi stabilirea semnificaţiei clinice a acuzei. O caracteristică importantă a bolii cardiace este faptul că funcţia miocardică sau aportul sangvin coronarian, care pot fi adecvate în repaus, pot fi complet inadecvate în timpul exerciţiului fizic sau la efort. Durerea toracică sau dispneea, care apar iniţial în timpul efortului, sunt frecvent de origine cardiacă, spre deosebire de simptomele care apar în repaus.

În plus faţă de evaluarea simptomelor principale ale pacientului, anamneza trebuie să includă antecedentele familiale, antecedentele medicale (intervenţii chirurgicale anterioare, infarct miocardic în antecedente, hipertensiune sau diabet concomitente, ori alte boli asociate), obiceiurile personale (fumatul, utilizarea de alcool sau medicamente), capacitatea funcţională şi un examen detaliat al simptomelor. După evaluarea cu atenţie a simptomelor pacientului, vor fi recomandate şi interpretate studiile diagnostice corespunzătoare. Simptomele clasice sunt prezentate în detaliu mai jos.

Fatigabilitatea. Fatigabilitatea uşoară este un simptom frecvent, dar nespecific al bolii cardiace, care poate avea ca etiologie cauze multiple. La unii pacienţi, fatigabilitatea uşoară reflectă probabil o reducere generalizată a debitului cardiac sau insuficienţă cardiacă de grad mic. Fatigabilitatea uşoară subiectivă este un simptom vag şi nespecific.

Angina. Angina pectorală este un semn patognomonic al ischemiei miocardice secundare bolii arteriale coronariene, deși o multitudine de alte condiții pot produce durere toracică. Angina clasică este durerea precordială descrisă ca apăsare, greutate sau arsură, care durează între 2 și 10 minute. Durerea este de obicei substernală, iradiind adesea în umărul și brațul stâng, dar uneori apare sau iradiază în medioepigastru, maxilar, brațul drept sau în spate, în regiunea interscapulară. Tipic, angina adevărată este provocată de exercițiul fizic, emoție, activitate sexuală sau mâncat și este ameliorată de repaus sau nitroglicerină. Angina este prezentă în forma ei clasică la 75% dintre pacienții cu boală coronariană, în vreme ce 25% dintre pacienții cu boală coronariană prezintă simptome atipice, un număr mic, dar semnificativ dintre pacienți dezvoltând ischemie „silențioasă".

Totodată, angina este un simptom tipic al stenozei aortice, apărând secundar combinației dintre hipertrofia ventriculară stângă, presiunea intracardiacă crescută, tensiunea parietală ventriculară crescută (ce conduce la nevoi mai mari de oxigen) și debitul cardiac redus.

Cauzele necardiace de durere toracică ce poate fi confundată cu angina includ refluxul sau spasmul esofagian, costocondrita (sindromul Tietze), durerea musculoscheletală, boala ulceroasă, patologia biliară, pleurita, embolia pulmonară, hipertensiunea pulmonară, pericardita și disecția aortică.

Dispneea. La majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă, modificarea fiziologică este reprezentată de creșterea presiunii intracardiace, urmată de mărirea cordului, de obicei o combinație între dilatație și hipertrofie. Aceasta este o manifestare a legii Starling la nivel cardiac: un efort crescut poate fi realizat ca răspuns la creșterea lungimii diastolice a fibrei. Simptomele apar ulterior, datorită epuizării diverselor mecanisme compensatorii. Acest concept este important datorită numeroaselor informații care arată că acest procedeu ar trebui luat în considerare pentru multe boli pe baza anomaliilor fiziologice, cum ar fi reducerea progresivă a fracției de ejecție a ventriculului stâng sau reducerea suprafeței secțiunii transversale a valvei aortice sau mitrale sub 1,0 cm^2, mai degrabă decât pornind de la prezența simptomelor. Amânarea operației până când simptomele devin severe determină adesea afectare ventriculară ireversibilă, care se poate transforma într-o cauză majoră de deces în primii câțiva ani după o operație reușită din punct de vedere tehnic.

Presiunea tele-diastolică normală în ventriculul stâng este mai mică de 12 mmHg. Presiunile între 12 și 20 mmHg reprezintă o afecțiune moderată, în vreme ce presiunile de 20-25 mmHg sau mai mari reprezintă o afecțiune severă. Deoarece presiunea oncotică a plasmei este de aproximativ 20 mmHg, o dată cu creșterea presiunii atriale stângi se dezvoltă congestia pulmonară, când presiunea atrială stângă se apropie de presiunea oncotică a plasmei. Toleranța pentru congestia pulmonară depinde de mai mulți factori, inclusiv de capacitatea de resorbție a fluidelor exercitată de limfaticele pulmonare. Dispneea este unul dintre simptomele cardinale ale insuficienței cardiace stângi. Ea poate fi clasificată în funcție de gradul efortului necesar pentru a declanșa dispneea, spre deosebire de dispneea de repaus, care reprezintă o formă severă de boală cardiacă. În stenoza mitrală, dispneea apare ca un semn precoce, datorită reducerii debitului din atriul stâng în ventriculul stâng. Cu toate acestea, în alte forme ale bolii cardiace, dispneea este un semn tardiv, întrucât ea se dezvoltă numai după ce ventriculul stâng este insuficient și presiunea tele-distolică crește semnificativ. Dispneea din insuficiența mitrală, boala valvulară aortică sau boala coronariană reprezintă un stadiu avansat, spre deosebire de stenoza mitrală, în care dispneea apare relativ precoce în procesul patologic.

Un număr de alte simptome respiratorii reprezintă diverse grade de congestie pulmonară. Acestea includ ortopneea, dispneea paroxistică nocturnă, tusea, hemoptizia și edemul pulmonar. Uneori dispneea reprezintă un „echivalent de angină", apărând secundar disfuncției ventriculare legate de ischemie.

Edemul. Insuficiența cardiacă stângă poate determina retenție lichidiană și congestie pulmonară, producând secundar hipertensiune pulmonară și insuficiență cardiacă dreaptă progresivă. Un istoric de dispnee la efort asociată cu edeme este frecvent secundar insuficienței cardiace. Rareori, insuficiența cardiacă dreaptă primară este secundară leziunii și disfuncției ventriculului drept sau afectării primare a valvei tricuspide. Presiunea atrială dreaptă, în mod normal mai mică decât 5-8 mmHg, poate fi crescută până la 15-30 mmHg și uneori la valori mai ridicate. Retenția a mai mult de 3,171-4,531 kg de lichid (7-10 livre) determină edeme vizibile la nivelul extremităților inferioare, care sunt aproape întotdeauna simetrice bilateral. Distensia venoasă jugulară și hepatomegalia se dezvoltă în insuficiența cardiacă severă. În insuficiența cronică severă, retenția lichidiană generalizată poate fi acută, cu deformări importante prin acumularea a 10 sau mai mulți litri de lichid, prin ascită și hepatomegalie masivă.

Palpitațiile. Palpitațiile sunt secundare bătăilor cardiace rapide, puternice, ectopice sau neregulate. Adeseori, palpitațiile sunt inofensive, dar ele nu trebuie ignorate, întrucât pot reprezenta aritmii importante sau potențial amenințătoare de viață. Aritmia cardiacă subiacentă variază de la contracții premature atriale sau ventriculare la fibrilație atrială, flutter atrial, tahicardie paroxistică atrială sau joncțională, ori tahicardie ventriculară susținută. Fibrilația atrială reprezintă una dintre cele mai comune cauze de palpitații, apărând frecvent la pacienții cu stenoză mitrală, ca rezultat al hipertrofiei atriale stângi secundare creșterii susținute a presiunii în atriul stâng. În alte forme ale bolii cardiace, aritmiile sunt mai puțin frecvente, apărând sporadic. Ele sunt mai frecvente la pacienții vârstnici, probabil datorită afecțiunii intrinseci a mecanismului de conducere atrioventriculară, determinând „sindromul de sinus bolnav" sau bloc cardiac intermitent, precum și la pacienții cu cardiomiopatie ischemică, probabil ca o manifestare a procesului cicatriceal difuz miocardic. Formele de tahicardie ventriculară severe, amenințătoare de viață, sau fibrilația ventriculară pot apărea la orice pacient ischemic, datorită evoluției ischemiei sau procesului de cicatrizare. Palpitațiile determinate de o frecvență cardiacă redusă sunt adeseori secundare blocului nodulului atrio-ventricular complet sau intermitent.

Sincopa. Sincopa sau pierderea bruscă a conștienței este, de obicei, rezultatul reducerii bruște a perfuziei creierului. Diagnosticul diferențial include: (1) blocul cardiac tranzitoriu cu asistolă sau fibrilație ventriculară (sindromul sau sincopa Adams-Stokes), (2) tahiaritmiile maligne, (3) fibrilația ventriculară, (4) stenoza aortică, (5) cardiomiopatia hipertrofică, (6) mixomul atrial cu obstrucția tranzitorie a valvei mitrale, (7) hipertensiunea pulmonară primară, (8) tulburări convulsive, (9) boală cerebro-vasculară sau a arterei carotide și (10)

reacție vaso-vagală (leșinul). Orice episod de sincopă trebuie investigat amănunțit, deoarece aceste evenimente pot determina moarte subită.

Clasificarea funcțională. O parte importantă a anamnezei este reprezentată de aprecierea statusului funcțional general al pacientului sau a gradului de disfuncție cardiacă. În general, aceasta reprezintă o bună aproximare a severității bolii cardiace subiacente a pacientului. New York Heart Association (NYHA) a dezvoltat o clasificare a pacienților cu boală cardiacă pe baza simptomelor, care s-a dovedit utilă în evaluarea evoluției clinice și a riscului operator. Un sistem gradual mai detaliat pentru pacienții cu angină pectorală a fost dezvoltat de Canadian Cardiovascular Society (CCS). Aceste sisteme de clasificare sunt adecvate pentru majoritatea pacienților. Când este necesară o analiză funcțională mai precisă, se utilizează scala de activitate specifică propusă de Goldman și bazată pe costul metabolic estimat al diverselor activități. Clasificările NYHA și CCS sunt prezentate în linii mari în tabelul 18-1.

Un număr redus de anomalii fizice de bază sunt discutate pe scurt aici, deoarece elementele fizice anormale sunt cel mai bine discutate împreună cu boala specifică care le determină. În unele boli cardiace, anomaliile fizice sunt realmente diagnostice pentru boală și pentru severitatea suferinței, în vreme ce în altele, cum ar fi boala coronariană, absența oricărei anomalii fizice poate induce în eroare. Realizarea unui examen fizic amănunțit înainte de practicarea oricărei proceduri chirurgicale este primordială, pentru ca chirurgul să asigure asistență optimă. Date clinice neglijate anterior pot determina chirurgul să suspicioneze un proces patologic concomitent, caz în care investigațiile adiționale sau modificarea conduirei pot reduce riscul intervenției chirurgicale propuse.

Părțile importante ale examinărilor preoperatorii generale și cardiovasculare sunt următoarele:

Examenul general. Pacientul trebuie evaluat din punct de vedere al dimensiunilor generale ale corpului și fenotipului, nivelul țesutului adipos, diformităților musculoscheletale și cicatricelor chirurgicale anterioare, deoarece anomaliile anatomice sau intervențiile chirurgicale anterioare pot influența abordul operator.

Degradarea musculară generalizată poate apare la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă cronică severă datorită combinării debitului cardiac scăzut cu incapacitatea de a se hrăni, determinând malnutriție prin deficit caloric și proteic. Acești pacienți grav bolnavi sunt în mod special susceptibili la infecție postoperatorie.

Examenul vascular. Examenul vascular periferic este important pentru toți pacienții chirurgicali, dar în mod deosebit pentru pacienții care vor fi supuși chirurgiei cardiace. Examinarea vasculară implică aprecierea pulsului, evaluarea perfuziei periferice și aprecierea calității tegumentului și a pierderii părului. Este evaluat sistemul venos și se observă insuficiența venoasă sau venele varicoase. În prezența varicozităților la nivelul sistemului safenei mari, venele safene mici și venele cefalice vor fi evaluate și conservate.

Dacă chirurgul are în vedere utilizarea arterei radiale pentru un procedeu cardiac, testele Allen vor fi realizate bilateral, pentru a evalua contribuția arterei ulnare la arcul palmar. În cazurile discutabile, se va practica pletismografia digitală a degetelor, cu și fără ocluzia arterei radiale.

Auscultația suflurilor carotidiene și abdominale se va practica la toți pacienții, iar abdomenul trebuie palpat pentru depistarea tumorilor anevrismale. Anomaliile semnificative sunt evaluate prin investigații vasculare Doppler, ecografie sau teste scintigrafice.

Examenul cardiac. Perceperea unui suflu cardiac în timpul auscultației stabilește frecvent diagnosticul de boală cardiacă valvulară. Un clacment diastolic apical este diagnostic pentru stenoza mitrală, în vreme ce un suflu diastolic parasternal

Tabelul 18-1

Sistemele de clasificare funcționale.

Clasificarea New York Heart Association	
Clasa I	Pacienți cu boală cardiacă, dar care nu determină limitarea activității fizice. Activitatea fizică obișnuită nu produce fatigabilitate nejustificată, palpitații, dispnee sau durere anginoasă.
Clasa a II-a	Pacienți cu boală cardiacă ce determină limitarea ușoară a activității fizice. Ei nu prezintă acuze în repaus. Activitatea fizică obișnuită produce fatigabilitate, palpitații, dispnee sau durere anginoasă.
Clasa a III-a	Pacienți cu boală cardiacă ce determină limitarea severă a activității fizice. Ei nu prezintă acuze în repaus. Activitatea fizică mai redusă decât cea obișnuită produce fatigabilitate, palpitații, dispnee sau durere anginoasă.
Clasa a IV-a	Pacienți cu boală cardiacă ce determină incapacitatea de a desfășura orice activitate fizică fără disconfort. Simptomele de insuficiență cardiacă sau sindromul anginos pot fi prezente chiar și în repaus. Disconfortul este crescut prin realizarea oricărei activități fizice.
Clasificarea Canadian Cardivascular Society	
Clasa I	Activitatea fizică obișnuită, cum ar fi plimbatul sau urcatul scărilor, nu produce angină. Angina poate apărea la efort intens, rapid sau prelungit, în timpul lucrului sau recreării.
Clasa a II-a	Există o limitare ușoară a activității obișnuite. Angina poate apărea la mers sau urcatul scărilor rapid, mersul în pantă, mersul sau urcatul scărilor după masă sau pe vreme rece sau cu vânt ori sub stres emoțional, mersul mai mult de două blocuri pe nivel sau urcatul mai mult de un palier în condiții normale, cu pas normal.
Clasa a III-a	Există limitare severă a activității fizice obișnuite. Angina poate apărea după mersul mai mult de două blocuri pe nivel sau urcatul mai mult de un palier în condiții normale, cu pas normal.
Clasa a IV-a	Există incapacitatea de a desfășura orice activitate fizică fără disconfort. Angina poate fi prezentă în repaus.

sugerează insuficiența aortică. Suflurile sistolice, inclusiv suflul sistolic bazal de stenoză aortică și suflul sistolic apical de insuficiență mitrală sunt elemente clasice. Leziunile valvulare subiacente pot fi complet nebănuite și pacientului i se recomandă by-pass coronarian sau o altă intervenție chirurgicală generală. Ori de câte ori un suflu nesuspicionat este descoperit de chirurg înaintea operației, se indică investigații diagnostice suplimentare, de obicei prin ecocardiografie.

Adaptarea inițială la boala cardiacă valvulară subiacentă este reprezentată, de obicei, de mărirea cordului. Acest lucru este adeseori depistat la examenul fizic. Descoperirea unui șoc apexian puternic pe linia axilară anterioară indică boală cu evoluție îndelungată. Semnele mai puțin evidente de augmentare cardiacă pot fi observate pe radiografia toracică, pe electrocardiogramă (ECG) sau, cel mai precis, la ecocardiogramă, care poate defini exact dimensiunea cavităților cardiace și grosimea mușchiului cardiac.

METODE DIAGNOSTICE

Electrocardiografia și radiografia. Electrocardiograma și radiografia toracică sunt cele două investigații diagnostice clasice. Electrocardiograma este utilizată pentru a detecta tulburările de ritm, blocul cardiac, hipertrofia atrială sau ventriculară, suprasarcina ventriculară, ischemia miocardică și infarctul miocardic. Radiografia toracică este excelentă în determinarea mărimii cardiace și a congestiei pulmonare. Un raport cardio-toracic peste 0,5 reprezintă cardiomegalie severă. Analiza circulației pulmonare poate arăta mai multe anomalii. Congestia venoasă pulmonară se dezvoltă când presiunea atrială stângă este cronic crescută deasupra limitei superioare normale de 12mmHg, situație întâlnită tipic în stenoza mitrală severă. Semnele de congestie pulmonară includ turgescența venelor pulmonare și congestia alveolelor pulmonare. Acumularea de lichid în planurile interlobare formează opacități lineare transversale, perpendiculare pe suprafața pleurei (liniile Kerley). Prezența lor indică, de obicei, o presiune atrială stângă peste 20 mmHg.

Mărirea marcată a arterelor pulmonare poate apărea datorită unei creșteri a fluxului sangvin pulmonar sau unei creșteri a rezistenței vasculare pulmonare în hipertensiunea pulmonară. În mod normal, arterele pulmonare centrale sunt de 3-4 ori mai mari decât arterele periferice. În creșterea fluxului sangvin pulmonar, cum apare în defectul septal atrial, arterele centrale și periferice sunt mărite simetric. În hipertensiunea pulmonară, arterele pulmonare centrale pot deveni extrem de largi comparativ cu arterele periferice.

Ecocardiografia. Ecocardiografia, care a devenit cea mai folosită investigație cardiacă diagnostică, încorporează utilizarea ultrasunetelor și a undelor acustice reflectate pentru vizualizarea cordului. Ecocardiografia Doppler color bidimensională (2-D) este acum disponibilă pe scară largă. Aceste investigații oferă vizualizarea dinamică exactă a cavităților cardiace și evaluarea configurației sau a mobilității valvulare. Viteza de flux Doppler și frecvența sunt redate color, permițând o apreciere vizuală a direcției și vitezei fluxului sangvin intracardiac. Presiunile intracardiace, insuficiența valvulară și gradientele transvalvulare pot fi estimate prin măsurători Doppler. Informațiile Doppler color pot fi suprapuse pe o imagine 2-D pentru a furniza o ilustrare grafică a modelului de curgere direcțională intracardiacă și o apreciere a insuficienței valvulare.

Ecocardiografia Doppler 2-D color transtoracică a devenit un excelent test neinvaziv de screening pentru evaluarea grosimii sau a hipertrofiei miocardice, a dimensiunii cavităților cardiace, a motilității peretelui cardiac, a presiunilor intracardiace și din artera pulmonară, a anatomiei interne cardiace și a gradului de stenoză sau insuficiență valvulară. Frecvent, operația corectoare pentru boală valvulară este practicată la pacienții mai tineri pe baza acestor investigații.

Ecocardiografia transesofagiană, care este realizată prin plasarea unui transductor 2-D pe un endoscop flexibil, îmbunătățește calitatea imaginii prin minimalizarea disipării semnalului de la nivelul peretelui toracic și este în mod particular valoroasă în evaluarea atriului stâng, a valvei mitrale și a arcului aortic. Investigațiile ecocardiografice transesofagiene sunt utilizate când este necesară vizualizarea mai precisă sau când diagnosticul este incert în urma examenului transtoracic.

Ecocardiografia de stres cu dobutamină s-a dezvoltat ca o importantă investigație neinvazivă de provocare. Acest test este utilizat pentru a evalua mobilitatea peretelui cardiac ca răspuns la stimularea inotropă, întrucât anomaliile motilității parietale reflectă ischemie subiacentă. O serie de studii au documentat acuratețea ecocardiografiei de stres cu dobutamină în identificarea pacienților cu boală arterială coronariană importantă. Valoarea predictivă pentru infarctul miocardic sau deces după chirurgia necardiacă a unui test pozitiv este de aproximativ 10%, în vreme ce 20-40% vor prezenta un eveniment cardiac. Un test negativ este predictiv 93-100% pentru lipsa de apariție a unui eveniment cardiac.

Investigații scintigrafice. Cea mai larg utilizată investigație de screening pentru perfuzia miocardică este scintigrafia cu taliu, care folosește izotopul taliu-201. Captarea inițială a taliu-201 în celulele miocardice este dependentă de perfuzia miocardică, în vreme ce captarea tardivă depinde de viabilitatea miocardului. Deficiențele reversibile apar în zonele subperfuzate, ischemice, dar viabile, în vreme ce modificările definitive apar în ariile de infarctizare. Modificările definitive pe scintigrafia cu taliu sugerează miocard neviabil și pot avea valoare prognostică.

Testul la efort cu taliu este larg utilizat pentru a identifica suprafețele susceptibile la ischemie și are o sensibilitate de 95% în detectarea bolii coronariene multivasculare. Acesta este cel mai bun test general pentru detectarea ischemiei miocardice, dar presupune ca pacientul să fie capabil a face efort monoton de rutină. De asemenea, această investigație furnizează informații valoroase specifice despre statusul funcțional cardiac al pacientului.

Investigația cu *taliu – dipiridamol.* Este un test de provocare ce utilizează dipiridamol intravenos, care induce vasodilatație și demaschează, în consecință, ischemia miocardică ce apare ca răspuns la stres. Pentru pacienții care nu pot face efort fizic, acesta este probabil testul de provocare cel mai larg utilizat pentru clasificarea riscului. La pacienții care vor fi supuși intervenției chirurgicale necardiace, valoarea predictivă a unui test pozitiv cu taliu-dipiridamol este de 5-20% pentru infarctul miocardic sau deces, în vreme ce un test negativ este 99-100% predictiv pentru lipsa de apariție a unui eveniment cardiac. Acesta este un test de screening foarte eficient pentru pacienții cu risc moderat spre mare, care vor fi supuși unei intervenții chirurgicale generale.

Funcția miocardică globală este evaluată prin scintigrafie deschisă prin stază sangvină (angiocardiografia izotopică de echilibru), utilizând technețiu-99m. Acest test poate detecta ariile de hipokinezie și poate măsura fracția de ejecție a ventriculului stâng, volumul tele-sistolic și volumul tele-di-

astolic. Un test angiocardiografic izotopic de echilibru la efort este o modalitate foarte bună de a evalua răspunsul cardiac global la stres al unui pacient. Fracția de ejecție crește cu efortul fizic, dar în boala arterială coronariană importantă sau în boala valvulară fracția de ejecție poate rămâne nemodificată sau se poate chiar reduce. Testul angiocardiografic izotopic de echilibru în repaus este o modalitate foarte bună de a determina gradul leziunii cardiace preexistente și de a evalua funcția cardiacă bazală, în vreme ce angiocardiografia izotopică de echilibru la efort evaluează răspunsul funcțional la stres.

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET). Testul PET este o tehnică imagistică izotopică specială, utilizată pentru a aprecia viabilitatea miocardului în ariile cardiace hipoperfuzate. În acest scop, această tehnică poate fi mai sensibilă decât scintigrafia cu taliu. Testul PET se bazează pe metabolismul miocardic al glucozei sau al altor componente marcate cu izotopi emițători de pozitroni. Testul PET este cel mai util în a determina dacă o arie de miocard aparent infarctat este „hibernantă" și capabilă de a răspunde la revascularizație. Aceste informații pot fi utilizate pentru a determina dacă pacientul cu insuficiență cardiacă congestivă își poate îmbunătăți starea prin revascularizație chirurgicală.

Cateterismul cardiac. Cateterismul cardiac rămâne standardul de aur în diagnosticul afecțiunilor cardiace. Cateterizarea cardiacă completă include măsurarea presiunilor intracardiace, măsurarea debitului cardiac, localizarea și cuantificarea șunturilor intracardiace, determinarea anatomiei cardiace interne și a motilității peretelui ventricular prin cineradiografie și determinarea anatomiei coronariene prin angiografie coronariană (Fig. 18-1).

Debitul cardiac se calculează, de obicei, utilizând metoda cu oxigen Fick, în care indexul cardiac se calculează după cum urmează:

$$\text{Indexul cardiac (l/min/m}^2) = \frac{\text{Consum de oxigen (ml/min/m}^2)}{\text{Diferența arteriovenoasă de conținut în oxigen(ml/min)}}$$

Pentru a determina diferența arterio-venoasă de oxigen, conținutul în oxigen este calculat separat în circulațiile arterială și venoasă, după formula:

Conținut în oxigen (ml oxigen/l sânge)
= hemoglobină (g/100 ml)
× saturația procentuală a hemoglobinei
× 1,36 (ml oxigen/g hemoglobină) × 10

Calcularea rezistenței vasculare sistemice (RVS) se face după formula:

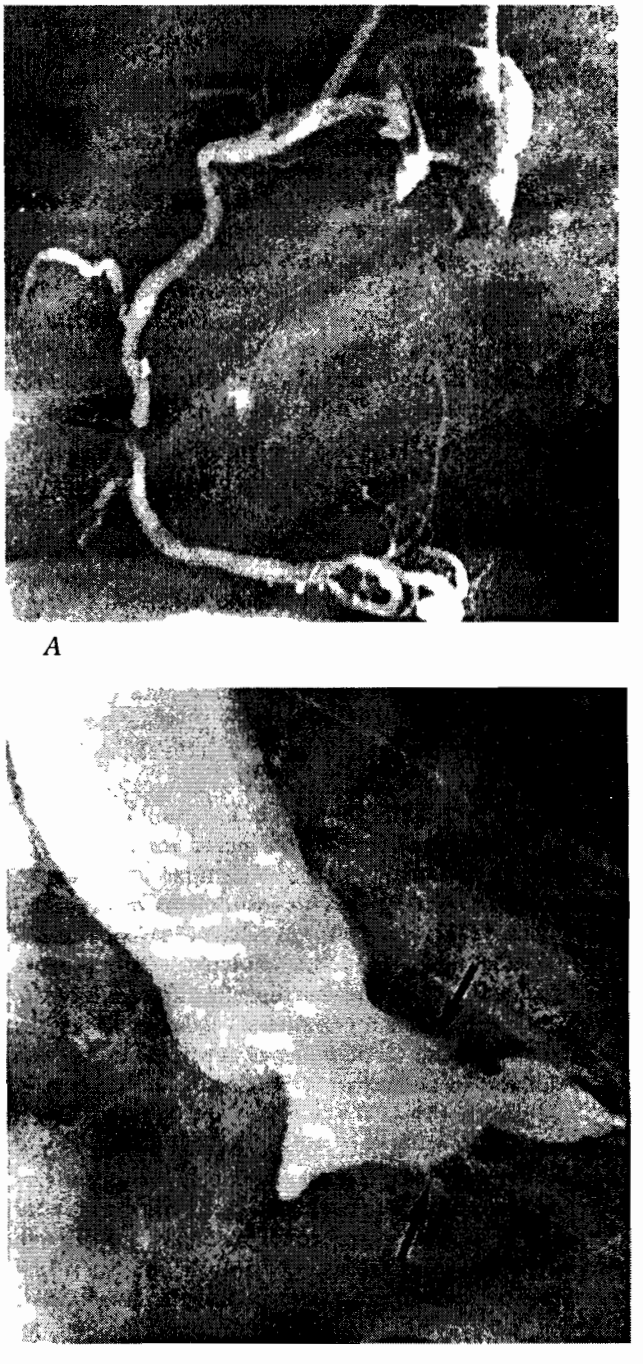
$$\text{RVS} = \frac{\text{(presiunea arterială sistemică medie – presiunea atrială dreaptă medie)} \times 80}{\text{Fluxul sangvin sistemic (debitul cardiac)}}$$

RVS normală este de 1200 dynes × sec × cm × sec × cm^{-5}. Rezistența vasculară pulmonară (RVP) se calculează după formula:

$$\text{RVP} = \frac{\text{(presiunea arterială pulmonară medie – presiunea atrială stângă medie)} \times 80}{\text{Fluxul sangvin pulmonar (= debitul cardiac în absența vreunui șunt)}}$$

RVP normală este 70-80 dynes × sec × cm^{-5}.

Suprafața unei valve cardiace poate fi determinată prin măsurarea debitului cardiac și a presiunilor intracardiace,



A

B

Fig. 18-1. *A.* Angiogramă coronariană evidențiind o leziune aterosclerotică stenozantă severă la nivelul arterei coronare drepte. *B.* Ventriculogramă sistolică stângă la un pacient cu fracție de ejecție normală

utilizând formula lui Gorlin, care corelează suprafața valvei cu fluxul ce străbate valva, împărțit la rădăcină pătrată din gradientul presional transvalvular (A = f/k × rădăcină pătrată din gradientul presional). Formula lui Gorlin arată că o suprafață valvulară mică se poate exprima printr-un gradient presional transvalvular mic când debitul cardiac este scăzut, demonstrând pericolul deciziilor terapeutice bazate doar pe gradientul transvalvular. Aprecierea semnificației unei leziuni valvulare obstructive trebuie să se bazeze pe suprafața valvulară calculată, obținută prin măsurători exacte, într-un laborator de cateterizare cardiacă. La adult, suprafața

normală a valvei mitrale este de 4-6 cm^2, iar suprafața normală a valvei aortice este 2,5-3,5 cm^2.

Angiografia coronariană este esențială pentru diagnosticul bolii arteriale coronariene și se practică de rutină înaintea unei intervenții pentru by-pass arterial coronarian (vezi fig. 18-1). Artera descendentă posterioară și artera nodului atrioventricular (AV) au originea în artera coronară dreaptă la 80-85% dintre pacienți, iar artera coronară dreaptă este denumită dominantă în aceste cazuri. Sistemul coronarian stâng irigă cea mai mare porțiune a miocardului ventriculului stâng în toate cazurile. În 15-20% dintre cazuri, ramul circumflex al sistemului coronarian stâng formează, de asemenea, ramul descendent posterior și artera nodului AV și este denumit dominant, în vreme ce în 5% din cazuri este codominant.

Evaluarea preoperatorie a pacienților cu indicație de chirurgie generală. Cuantificarea riscului cardiac preoperator la pacienții care vor fi supuși unei intervenții chirurgicale necardiace a fost identificată ca o parte importantă a evaluării preoperatorii a pacientului cu indicație de chirurgie generală. În lucrările plenare reunite ale American College of Cardiology și American Heart Association au fost elaborate ghiduri practice și recomandări care sunt sumarizate aici. Evaluarea cardiovasculară preoperatorie implică aprecierea markerilor clinici, a capacității funcționale subiacente a pacientului și a diverșilor factori de risc specifici chirurgicali.

Markerii clinici predictivi pentru un risc crescut de incident cardiac în timpul chirurgiei necardiace sunt împărțiți în trei grade: factorii predictivi majori includ angina instabilă (clasa III sau IV în clasificarea canadiană), infarctul miocardic recent cu risc ischemic progresiv, insuficiența cardiacă decompensată, aritmiile severe și boala valvulară severă. Factorii predictivi intermediari sunt reprezentați de angina medie (clasa I sau II în clasificarea canadiană), infarct miocardic vechi, insuficiența cardiacă compensată și diabetul. Factorii predictivi minori sunt vârsta avansată, hipertensiunea, accidentul vascular în antecedente, ECG anormal și statusul funcțional precar.

Diverși factori de risc sau intervenții chirurgicale expun narianã. Boala arterială coronariană este apoi tratată în concordanță cu indicațiile clasice. La pacienții considerați cu risc cardiac scăzut sau moderat, tratamentul medical singular este suficient.

Datorită etiologiei comune aterosclerotice și asocierii strânse între boala arterială coronariană cu semnificație clinică și boala vasculară periferică, toți pacienții care vor fi supuși chirurgiei vasculare majore ar trebui bine investigați, fie prin anamneză, fie prin teste de provocare. Cei cu istoric clinic pozitiv, cu o reducere a fracției de ejecție față de infarctul miocardic anterior sau la efort sau cu teste de provocare sugestive pentru ischemie ar trebui investigați prin angiografie coronariană înaintea operației vasculare, așa cum a subliniat Pasternack și colaboratorii. Patologia coronariană subiacentă trebuie tratată corespunzător, medicamentos sau prin revascularizație, utilizând indicațiile clasice. La pacienții cu boală arterială coronariană severă, această abordare agresivă de screening, urmată de intervenția corespunzătoare, a redus semnificativ riscul operator la pacienții care vor fi supuși chirurgiei vasculare majore.

TRATAMENT MEDICAL

Patologia arterială coronariană. Ateroscleroza este o boală multifactorială, care determină acumularea de lipide, celule musculare netede și țesut conjunctiv în peretele vascular. Acest proces duce la formarea leziunilor obstructive la nivelul aortei, în vasele periferice sau în arterele coronare. Ateroscleroza este principala cauză de deces în țările vestice, în vreme ce infarctul miocardic acut determină în fiecare an 25% dintre decese în Statele Unite. Factorii de risc pentru boala arterială coronariană includ fumatul, obezitatea, hipertensiunea, diabetul, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, stilul de viață sedentar, tipul A de personalitate și sexul masculin. Cel mai important factor în tratamentul pe termen lung al bolii coronariene este modificarea factorilor de risc, inclusiv oprirea imediată a fumatului, controlul hipertensiunii, pierderea ponderală și reducerea colesterolului seric total la mai puțin de 175-200 mg/dl și a colesterol-lipoproteinelor cu

diologi utilizează o evaluare prin test de stres, iar cateterizarea cardiacă este recomandată dacă arii cardiace importante devin ischemice la un efort redus.

Angina instabilă reprezintă o urgență medico-chirurgicală; această condiție poate evolua spre infarct miocardic acut și deces. Pacienții cu angină instabilă de repaus sunt internați în spital și tratați cu aspirină, beta-blocanți și heparină intravenos, fiind atent monitorizați pentru aritmii cardiace sau durere recurentă. Cererea miocardică de oxigen trebuie minimalizată prin obținerea unei rate cardiace de 50-60 bătăi/minut și a unei presiuni sangvine sistolice de 100-110 mmHg. Dacă angina nu este controlată, se pot administra intravenos nitroglicerină și antagoniști de calciu. Când angina instabilă este complicată prin hipotensiune sau insuficiență cardiacă congestivă, poate fi utilă, pentru optimizarea tratamentului, monitorizarea suplimentară cu o sondă Swan-Ganz și o linie de presiune arterială. Cateterizarea cardiacă de urgență este indicată în angina instabilă pentru a evalua patologia coronariană subiacentă și pentru a planifica revascularizația, când este posibilă.

Infarctul miocardic acut, determinat de tromboza acută a unei artere coronare, apare la 900.000 de oameni din Statele Unite în fiecare an, determinând 225.000 de decese. Ghidurile de conduită ale The American College of Cardiology/ American Heart Association au fost prezentate de Ryan și colaboratorii și sunt rezumate aici. Pacienților cu infarct miocardic acut li se va administra oxigen, nitroglicerină sublingual, antialgice și aspirină la sosirea la camera de gardă. Tratamentul precoce cu medicație trombolitică (streptokinază, activator tisular al plasmiogenului, anistreplază) sau angioplastia transluminală în primele 4-6 ore de la un infarct acut reduc rata de mortalitate cu 20-25% și chiar mai mult dacă sunt inițiate în primele 1-2 ore. Revascularizația imediată este indicată ori de câte ori este fezabilă. Supraviețuirea pe termen lung după un infarct acut este îmbunătățită prin tratamentul cu beta-blocanți și aspirină, care este început în primele 2-4 ore după internarea în spital. Contraindicațiile pentru terapia trombolitică sunt reprezentate de patologia cerebrovasculară, vârsta avansată sau intervențiile chirurgicale recente; contraindicațiile pentru beta-blocante sunt insuficiența cardiacă, blocul cardiac și bronhospasmul.

După internarea în spital, pacientul trebuie monitorizat timp de 24 de ore. Aritmiile pot fi secundare instabilității electrice, insuficienței de pompă sau tulburărilor de conducere. Deși profilaxia de rutină a aritmiilor nu este indicată, aritmiile ventriculare trebuie tratate prompt cu lidocaină, iar bradicardia și blocul cardiac complet vor fi tratate cu atropină și un pacemaker transvenos. Majoritatea pacienților primesc nitroglicerină intravenos timp de 24 de ore, împreună cu aspirină și beta-blocanți. Dacă pacientul nu prezintă hipotensiune sau alte contraindicații, tratamentul cu un inhibitor de enzimă de conversie (ACE) trebuie început în primele ore de la internare pentru a reduce nevoia miocardică de oxigen prin descărcarea ventriculului stâng.

Angina postinfarct sau ischemia recurentă trebuie tratate cu heparină intravenos, nitroglicerină, beta-blocanți și cateterizare cardiacă de urgență. Pentru angina postinfarct și pentru ischemia recurentă după terapie trombolitică este indicată revascularizația de urgență prin cateterizare sau by-pass coronarian chirurgical. Aceasta presupune un risc scăzut, de aproximativ 1-2%. Pacienții cu insuficiență cardiacă sau cu funcție ventriculară deficitară postinfarct trebuie supuși cateterizării înainte de externare. În vreme ce există variabilitate în utilizarea de rutină a cateterismului la pacienții cu infarct necomplicat și funcție ventriculară stângă bună, studiile disponibile sugerează că utilizarea de rutină a cateterizării nu reduce incidența reinfarctizării sau a decesului. Pacienții cu infarct necomplicat și funcție ventriculară bună trebuie supuși unui test de stres modificat înainte de externare sau unui test de stres complet la 2-4 săptămâni. Dacă pacientul dezvoltă ischemie spontană sau dacă testul de stres este pozitiv pentru ischemie reversibilă, este indicat cateterismul cardiac; altfel, este continuată terapia medicamentoasă.

Șocul cardiogenic se dezvoltă la 10-15% dintre pacienții cu infarct miocardic acut, dar este mai puțin frecvent după tratament trombolitic reușit. Pacienții cu șoc cardiogenic sunt îndeaproape monitorizați printr-un cateter Swan-Ganz și o linie de presiune arterială, evaluați pentru anomalii mecanice, cum ar fi ruptura de mușchi papilar, ruptura cardiacă sau defectul de sept ventricular. Adeseori, este necesară susținerea inotropismului și se utilizează suportul mecanic cu un balon de contrapulsație intraaortică, dacă hipotensiunea persistă sau indexul cardiac rămâne sub 1,5 l/minut/m^2. Cateterizarea cardiacă imediat este indicată și trebuie practicată revascularizația, dacă este realizabilă, în ariile de miocard care nu sunt ireversibil compromise. Pacienții cu șoc cardiogenic care sunt supuși revascularizației precoce prin angioplastie sau chirurgie au o rată de supraviețuire de 60-70%, comparativ cu o rată de mortalitate de peste 75% în cazul terapiei medicale exclusive.

Insuficiența cardiacă congestivă. Înlocuirea valvulară este indicată atunci când insuficiența cardiacă congestivă apare la pacienții cu boală cardiacă valvulară. Tratamentul medical este, adeseori, necesar în timpul pregătirilor pentru intervenția chirurgicală. În astfel de cazuri, se utilizează digitalice și diuretice pentru a crește contractilitatea miocardică și pentru a controla supraîncărcarea volemică. S-a dovedit că reducerea postsarcinii, care crește debitul sangvin anterograd și reduce congestia pulmonară, este foarte importantă, adeseori permițând reducerea în dimensiune și remodelarea cordului. Inhibitorii ACE, precum captoprilul și enalaprilul, și vasodilatatoarele intravenoase, de tipul nitroprusiatului de sodiu, sunt medicamentele de elecție pentru reducerea postsarcinii. Pacienții cu insuficiența cardiacă congestivă în stare acută, care așteaptă înlocuirea valvulară, trebuie monitorizați într-o unitate de terapie intensivă, timp în care insuficiența cardiacă este tratată cu o combinație de diuretice, medicamente ce reduc postsarcina și susținere inotropică blândă.

Când insuficiența cardiacă congestivă cronică apare secundar unei cardiomiopatii prezumtive, este obligatorie încercarea de a depista o cauză reversibilă, cum ar fi ischemia, miocardul hibernant, boala valvulară sau anevrismul ventricular. Când nu este depistată o cauză reversibilă, piatra de rezistență a terapiei medicale pentru insuficiența cardiacă congestivă cronică devine reducerea postsarcinii prin inhibitori ai ACE. Reducerea postsarcinii minimalizează munca inimii, crește debitul anterograd, diminuează congestia pulmonară și îmbunătățește supraviețuirea pe termen lung, determinând remodelare miocardică benefică și o reducere a dimensiunilor cardiace. Diureticele sunt folosite pentru controlul retenției de fluide și sare, iar digitalicele pentru a crește forța contracției cardiace.

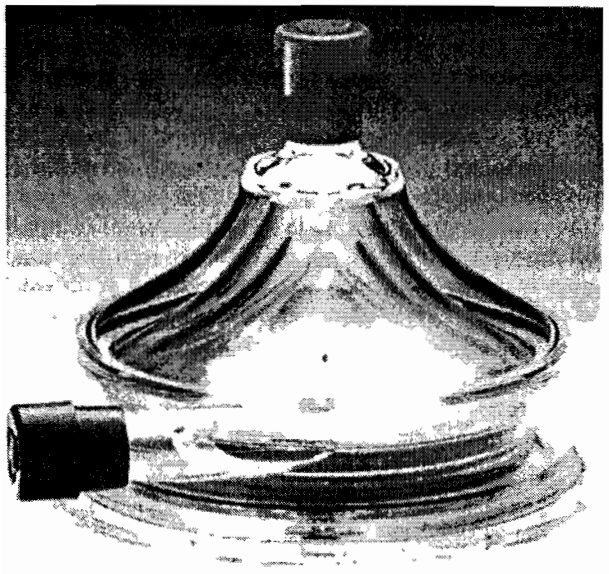


Fig. 18-2. Pompa centrifugă (Medtronic Bio-Pump) concepută pentru a minimaliza traumatizarea celulelor sangvine și a trombocitelor. (*Fotografie obținută prin amabilitatea Medtronic, Inc., Minneapolis, MN.*)

CIRCULAȚIA EXTRACORPOREALĂ DE PROTECȚIE A MIOCARDULUI

Retrospectivă istorică. Imaginația de pionier și eforturile lui Gibbon au fost, în mare măsură, responsabile pentru dezvoltarea circulației extracorporeale (by-pass cardiopulmonar cu oxigenatoare-pompă). În 1932, Gibbon a inițiat investigații de laborator, care au fost continuate mai mult de 20 de ani și care au culminat cu prima operație pe cord deschis la om încununată de succes, realizată de el în 1953. Mai târziu, a fost conceput un oxigenator cu bule, care utilizează o interfață sânge-gaz, iar în ultima decadă oxigenatorul cu membrană a fost utilizat aproape de rutină.

Pompe. Aparatul inițial cord-plămân utiliza o pompă rotativă simplă, concepută în prima fază de DeBakey. De atunci, a fost utilizată o multitudine de alte pompe, cum ar fi pompa centrifugă (Fig. 18-2), care a fost dezvoltată pentru a minimaliza traumatizarea elementelor sangvine. În ultimii ani, tehnologia perfuziilor s-a concentrat pe dezvoltarea unor dispozitive care să îmbunătățească perfuzia organului țintă, traumatizând, în același timp, cât mai puțin sângele pacientului. Un progres important l-a reprezentat introducerea circuitelor biocompatibile. Acest concept presupune acoperirea circuitelor de plastic cu heparină sau alte materiale biocompatibile, care reduc nevoia de anticoagulant și minimalizează activarea complementului și a altor citokine inflamatorii în timpul circulației extracorporeale.

Oxigenatoare. Începând din 1985 oxigenatorul cu membrană dispozabilă a fost tipul cel mai larg folosit. Oxigenatoarele cu membrană fibroasă concavă au crescut eficiența schimbului gazos, reducând în același timp traumatizarea elementelor sangvine. Multe dintre oxigenatoarele mai noi sunt acoperite cu materiale biocompatibile, de tipul heparinei, pentru a reduce și mai mult activarea mediatorilor inflamației. De obicei, oxigenatoarele cu pompă necesită un volum de umplere de 1000-1800 ml. În general, utilizarea sângelui este evitată, datorită riscului de transmitere a hepatitei sau a sindromului de imunodeficiență dobândită (SIDA), astfel încât oxigenatorul pompă și circuitul extracorporeal sunt umplute, de regulă, cu o soluție cristaloidă. Un nivel al hematocritului hemodiluat de 20-22% este, probabil, optimal în timpul bypass-ului cardiopulmonar hipotermic, datorită vâscozității și stresului de frecare, cu îmbunătățirea perfuziei microvasculare. Dacă nivelul hematocritului scade sub 18-20%, se adaugă sânge în pompa de oxigenare.

Tehnica perfuziei. Pentru a crește timpul de coagulare activat (ACT) peste 600 s, se administrează heparină în doze suficiente, începând cu o doză de heparină de 3-4 mg/kg. Cu toate acestea, nevoile de heparină pot fi mai mici dacă se utilizează sisteme care leagă heparina. Sângele venos este aspirat din atriul drept prin drenaj gravitațional, prin canule largi. Sângele oxigenat se reîntoarce în circulația arterială, de obicei, printr-o canulă deschisă în aorta ascendentă. Perfuzia inițială se realizează într-un ritm de aproximativ 2,4-3,0 l/minut/m^2, ceea ce reprezintă indexul cardiac normal. Întrucât consumul de oxigen este redus în hipotermie, ritmul poate fi redus pe măsură ce temperatura pacientului scade. Ratele de flux sigure pentru by-pass sunt: 1,8-2,3 l/minut/m^2 pentru 30°C, 1,5-1,8 l/minut/m^2 pentru 25°C și 1,2-1,5 l/minut/m^2 pentru 20°C. Debitul de oxigen prin oxigenator este reglat pentru a produce o presiune arterială a oxigenului peste 100 mmHg. Temperatura sistemică este controlată cu ajutorul unui schimbător de căldură în circuit; temperatura este, de obicei, scăzută la 20-32°C, deși pentru unele proceduri complicate sunt necesare, uneori, temperaturi mai mici. Sângele pierdut intrapericardic sau intracardiac este aspirat cu un aspirator, filtrat și returnat în oxigenator. Pentru a aspira sângele pierdut înainte și după by-pass, se folosește, în mod obișnuit, un dispozitiv de protecție celulară. Sângele aspirat este spălat și reinfuzat cu scopul de a evita transfuzia sangvină.

În timpul perfuziei sunt monitorizați o serie de parametri. Presiunea arterială și presiunea venoasă centrală sunt monitorizate prin catetere intravasculare. Pentru a monitoriza presiunile în artera pulmonară și debitul cardiac, după by-pass poate fi inserat un cateter Swan-Ganz.

Presiunea sangvină variază în limite largi de la un pacient la altul în timpul perfuziei. De obicei, scade brusc la începutul perfuziei, aparent prin vasodilatație, crescând ulterior la valori peste 60 mmHg. Importanța nivelului real al presiunii arteriale medii în prezența unui debit adecvat este greu de precizat, atâta vreme cât pacientul nu prezintă o patologie vasculară carotidiană sau cerebrală severă. Deoarece autoreglarea cerebrală a fluxului sangvin devine ineficientă sub o valoare a presiunii medii de 50-60 mmHg, presiunea de perfuzie este menținută, de obicei, peste 50 mmHg, deși în hipotermia moderată (25-30°C) o presiune arterială de 45-50 mmHg nu induce efecte fiziologice negative. La pacienții mai în vârstă, cu capacitate de autoreglare mai redusă, și la pacienții cu boală carotidiană, presiunea de perfuzie este menținută la niveluri mai mari, de obicei peste 65 mmHg. După 15-30 minute de perfuzie, presiunea perfuziei poate crește treptat datorită vasoconstricției progresive.

Se măsoară periodic presiunile oxigenului și dioxidului de carbon în sângele venos care se întoarce la oxigenator și în sângele oxigenat care se întoarce la pacient. Este preferabil ca presiunea arterială a oxigenului să fie peste 100 mmHg, iar presiunea dioxidului de carbon între 30 și 35 mmHg. Sângele venos care se întoarce la dispozitivul cord-pulmon cu o rată de flux prezentată anterior are, de obicei, o saturație

a oxigenului de peste 50%. Cu rate de flux și saturații ale oxigenului la aceste valori, nu apare acidoză metabolică semnificativă. O reducere a saturației oxigenului venos și acidoza sistemică sugerează subperfuzie și ratele de flux la nivelul bypass-ului trebuie crescute corespunzător.

Heparina este metabolizată treptat de organism, astfel încât se administrează heparină suplimentar la fiecare oră de perfuzie, cât este necesar pentru a menține ACT peste 600s, doza uzuală fiind de 1 mg/kg greutate corporală. În timpul perfuziei, plămânii sunt menținuți staționari, într-o poziție parțial expansionată.

Terminarea perfuziei. Când operația este realizată și pacientul este încălzit sistematic până la niveluri normotermice, perfuzia este încetinită și oprită. Înainte de a întrerupe bypass-ul, chirurgul trebuie să verifice câteva variabile importante: ECG (pentru frecvență, ritm și modificări ale segmentului ST), nivelul potasiului, nivelul hematocritului, contractilitatea cardiacă și hemostaza liniilor de sutură. Pe măsură ce fluxul perfuziei este redus, sângele este infuzat din pompă pentru a restabili presiunile intracardiace normale și pentru a menține o presiune sangvină și un debit cardiac adecvate. În această fază este esențială supravegherea îndeaproape a cordului, pentru aritmii și contractilitate corespunzătoare. Se monitorizează presiunea arterială și presiunea în artera pulmonară. Pentru evaluarea motilității peretelui miocardic și a funcției cardiace, este utilă ecocardiografia transesofagiană intraoperatorie. Dacă există un cateter Swan-Ganz în artera pulmonară, se măsoară debitul cardiac și se încearcă menținerea indexului cardiac la un nivel normal. La mulți pacienți, presiunea capilarului pulmonar (pulmonary capillary wedge pressure PCWP) reprezintă un indicator de încredere pentru presiunea din atriul stâng și presarcină. Presarcina trebuie optimizată prin încărcare lichidiană. Dacă debitul cardiac și presiunea sangvină sistemică sunt inadecvate în ciuda unei presarcini optimale, se inițiază susținerea inotropică, de obicei cu amrinonă, dobutamină sau dopamină. Epinefrina și norepinefrina sunt păstrate în rezervă, ca medicamente de a doua sau a treia linie. Scăderea rezistenței periferice datorită vasodilatației este tratată cu alfa-agoniști, de tipul phenylephrine și hydrochloride (Neo-Synephrine).

Heparina este neutralizată de protamină, administrându-se protamină în doze suficiente pentru a readuce timpul de coagulare activat cât mai aproape de nivelurile dinaintea bypass-ului. De obicei, acest lucru necesită 4-5 mg/kg de protamină, administrată în doze fracționate. În prezența unei coagulopatii, se poate întâmpla ca timpul de coagulare activat să nu revină la nivelurile dinaintea bypass-ului, indicând necesitatea unei perfuzii cu substanțe coagulante, cum ar fi plasma proaspătă congelată, crioprecipitatul sau trombocitele. Această situație apare rareori în cazurile obișnuite, dar este mai frecventă pe măsură ce complexitatea procedurii și lungimea timpului de pompă cresc. În procedurile de lungă durată, când se observă o coagulopatie și poate fi prezentă fibrinoliza, se administrează acid aminocaproic, dar acesta nu este utilizat de rutină.

Injuria prin perfuzie. Circulația extracorporeală (bypass-ul cardiopulmonar) produce, inevitabil, o oarecare traumatizare a sângelui, în principal datorită expunerii sângelui în dispozitive de plastic, în oxigenator și în circuitul extracorporeal, precum și datorită utilizării aspiratorului pentru evacuarea sângelui intracardiac. Minimalizarea traumatizării sângelui în timpul oxigenării este rațiunea pentru care se preferă un oxigenator cu membrană unui oxigenator cu bule. Agresiunea asupra sângelui datorată pompei însăși a fost minimalizată prin folosirea pompelor centrifuge mai noi, mai puțin traumatice. Toleranța pentru perioade mai lungi de perfuzie, de peste 4 ore, este surprinzător de bună. Dincolo de acest interval de timp, numărul complicațiilor datorate perfuziei crește exponențial.

În timpul perfuziei extracorporeale apar modificări importante la nivelul funcțiilor organismului. Aceste modificări implică, în principal, un răspuns inflamator sistemic generalizat și se datorează, probabil, activării complementului și a altor reactanți inflamatori de fază acută de către circuitele extracorporeale. Amploarea răspunsului inflamator și nivelul disfuncțiilor consecutive ale organelor țintă sunt legate de lungimea timpului de pompă, activarea complementului și a citokinelor conducând la o stimulare a moleculelor de adeziune de la nivelul leucocitelor și a capacității acestora de a elibera superoxid. Stimularea leucocitelor sau „pregătirea lor", produsă de circulația extracorporeală, determină creșterea permeabilității capilare la nivelul întregului organism, leucocitele „pregătite" plasând pacientul într-o stare potențial vulnerabilă cu durata de 24-48 de ore, în timpul căreia orice injurie secundară poate determina grade variate de disfuncție multiorganică. Alte efecte sunt reprezentate de confuzie, insuficiență renală, reducerea schimbului de oxigen, disfuncție hepatică ușoară și hiperamilazemie. Cercetările recente sunt centrate asupra minimalizării răspunsului inflamator sistemic al organismului în timpul circulației extracorporeale, prin îmbrăcarea circuitelor cu materiale biocompatibile sau prin blocarea citokinelor specifice. Steroizii și inhibitorii proteazei, cum ar fi aprotinina, reduc, de asemenea, răspunsul inflamator la bypass.

O coagulopatie ușoară nu este rară după bypassul cardiopulmonar, dar ea este redusă prin folosirea noilor materiale. Această coagulopatie este, de asemenea, legată de lungimea timpului de pompă. Poate apărea disfuncție trombocitară datorită activării trombocitelor de către suprafețele artificiale în timpul bypassului. Pot fi prezente coagulopatia de consum în grade mici și hiperfibrinoliza secundară activării plasminei. În general, aceste elemente nu devin clinic relevante în cazurile obișnuite, dar pot fi semnificative în timpul procedurilor mai îndelungate și mai complexe. Utilizarea în ultimii ani a suprafețelor biocompatibile a redus numărul complicațiilor legate de traumatizarea sângelui și a crescut siguranța bypass-ului cardiopulmonar. De asemenea, folosirea acidului aminocaproic pentru a reduce fibrinoliza și a aprotininei inhibitoare a proteazei poate reduce semnificativ sângerările datorate coagulopatiei după circulație extracorporeală prelungită.

Protecția miocardică. Dezvoltarea soluțiilor de răcire hiperpotasemice pentru inducția cardioplegiei și a stopului cardiac intraoperator cu prezervarea miocardului a reprezentat un progres major în chirurgia cardiacă. Acest lucru se bazează pe principiul conform căruia un cord răcit, oprit cu potasiu, are o rată metabolică încetinită, permițând chirurgului să lucreze cu precizie pe inimă, cu restabilirea unei funcții cardiace bune după încheierea procedurii. Abilitatea de protecție a cordului, combinată cu ușurința crescută în practicarea procedurilor cardiace complete într-un câmp operator uscat și liniștit, a crescut, realmente, în mare măsură siguranța și eficacitatea tuturor operațiilor cardiace. Acest

factor unic este probabil responsabil pentru marea îmbunătățire a rezultatelor și aplicabilitatea pe scară largă a chirurgiei cardiace. Multe din complicațiile primilor ani se datorau, probabil, injuriei miocardice și infarctului. Cu tehnicile actuale de cardioplegie, cordul poate fi oprit și protejat timp de 2-3 ore, oferind timp pentru proceduri complicate și recuperarea aproape totală a funcției cardiace.

Se utilizează pe scară largă soluțiile cristaloide și cardioplegice sangvine, componența exactă a mixturii cardioplegice variind de la clinică la clinică. Pentru perioade de stop cardiac între 60 și 90 de minute par a fi diferențe măsurabile minore între cele două tehnici, dar, prin tehnica de cardioplegie cu sânge răcit, cordul poate fi oprit în siguranță perioade mai lungi de timp, dacă se realizează o bună distribuție a soluției cardioplegice și o răcire miocardică uniformă.

Soluția cardioplegică sangvină cea mai utilizată a fost concepută de Buckberg și colaboratorii. Această soluție cardioplegică are un nivel al hematocritului de 15-18%, asigurând eritrocite pentru eliberarea oxigenului și un efect de tamponare a pH-ului. Soluția cardioplegică este răcită la o temperatură de 5-8°C pentru a încetini rata metabolismului bazal miocardic și pentru a reduce consumul de oxigen. O concentrație a potasiului de 20-30 mEq/l în injecția cardioplegică inițială induce oprirea mecanică și linie izoelectrică pe ECG și reduce, de asemenea, utilizarea oxigenului datorită absenței tensiunii parietale. Injecțiile ulterioare de menținere, administrate în timpul intervenției, au o concentrație a potasiului de 8-10 mEq/l, ceea ce menține stopul hiperpotasemic. Alți auxiliari sunt reprezentați de CPD pentru a reduce concentrația calciului și a preveni injuria prin reperfuzie indusă de calciu, soluții tampon (tromethamine-THAM) pentru a contracara ionii de hidrogen și a preveni leziunile datorate acidozei tisulare, și glucoză, care furnizează substratul metabolic și realizează o soluție hiperosmolară, pentru a minimaliza edemele.

În tratamentul infarctului acut sau în prezența ischemiei miocardice progresive, Buckberg recomandă utilizarea unei forme de cardioplegie resuscitativă, în care se adaugă aminoacizi la soluția cardioplegică, pentru a furniza un substrat îmbunătățit și, de asemenea, administrarea injecției finale de cardioplegie la 37°C, permițând cordului să restituie datoria de oxigen și să repare leziunile celulare înaintea reluării complete a funcției contractile. În studiile experimentale, s-a constatat că această tehnică minimalizează leziunile de reperfuzie la nivelul miocardului ischemic și îmbunătățește recuperarea funcțională a miocardului. Asemănător, descărcarea mecanică a cordului ischemic în timpul intervalului inițial de reperfuzie a redus leziunile de reperfuzie. Cercetările recente au fost concentrate asupra rolului agenților farmacologici în asigurarea „condiționării preischemice" a cordului, o tehnică ce poate reduce suplimentar nivelul injuriei miocardice intraoperatorii.

Metoda utilizată pentru protecția intraoperatorie a miocardului la New York University (NYU) este următoarea: după pensarea aortei, se infuzează soluția cardioplegică sangvină într-un ritm suficient pentru a produce o presiune la nivelul rădăcinii aortice de 60-90 mmHg (200-400 ml/minut), care produce rapid stop hiperpotasemic și linie izoelectrică pe ECG. Alternativ, se utilizează administrarea retrogradă a cardioplegiei prin sinusul cardiac coronarian, realizând o presiune în sinusul coronarian de 20-30 mmHg. Administrarea retrogradă a soluției cardioplegice prin sistemul venos al sinusului coronarian a reprezentat un progres major la pacienții cu boală gravă, întrucât această tehnică evită distribuția inegală a soluției cardioplegice datorită stenozei arterei coronare. Distribuția soluției cardioplegice și răcirea miocardică sunt confirmate prin măsurarea temperaturilor miocardice regionale în patru arii ale miocardului (ventriculul drept și pereții anterior, lateral și posterior ai ventriculului stâng), continuând infuzia sângelui răcit până când zonele „cele mai calde" s-au răcit sub 10-15°C. Ulterior, pentru a preveni reîncălzirea cardiacă, se utilizează hipotermia topică prin irigație cu soluție salină rece. Soluția cardioplegică este reinfuzată după fiecare anastomoză sau la fiecare 20-30 minute. Cordul stâng este menținut în stare goală, decompresată, prin evacuarea cordului drept cu o canulă cu lumen larg sau cu o supapă. Crooke și colaboratorii au raportat recuperarea completă a funcției cardiace după 2 ore de stop cardiac protejat, utilizând tehnici cardioplegice sangvine. Cu aceste tehnici și cu alte metode asemănătoare de protecție miocardică mai prelungite, procedee chirurgicale reparatorii cardiace mai complicate, mai prelungite sunt acum de uz curent, iar sindromul postoperator de debit cardiac scăzut apare extrem de rar.

ÎNGRIJIRI ȘI COMPLICAȚII POSTOPERATORII

Considerații generale. Îngrijirea postoperatorie în chirurgia cardiacă reprezintă un exemplu fundamental de aplicare a principiilor fiziologiei cardiovasculare. Sunt urmărite cinci domenii cheie: (1) evaluarea hemodinamică, (2) examinarea electrocardiografică, (3) pierderea sangvină, (4) îngrijirea ventilatorie și pulmonară și (5) îngrijirea generală, inclusiv fluide și electroliți, nutriție, îngrijirea plăgii operatorii, funcția renală și reabilitarea pacientului.

După chirurgia cardiacă, pacienții sunt supravegheați într-un salon de recuperare specializat sau într-o unitate de terapie intensivă. Se monitorizează în permanență ECG–ul, precum și presiunile arteriale și intracardiace. Cateterul Swan-Ganz din artera pulmonară este echipat cu o rezistență termovariabilă pentru măsurarea termodiluției debitului cardiac. Se stabilesc profiluri hemodinamice exacte pentru fiecare pacient, așa cum se arată mai jos, în capitolul de evaluare hemodinamică.

Datele inițiale de laborator trebuie să includă valorile hemoglobinei, hematocritului, electroliților, ureei sangvine, creatininei și izoenzimei creatin-fosfokinază, numărul trombocitelor, timpul de protrombină (PT), timpul parțial de tromboplastină (PTT), presiunile parțiale ale gazelor în sângele arterial și venos amestecat. Determinările gazelor sangvine, ale hematocritului și potasiului sunt repetate serial la 6 ore, în funcție de stabilitatea pacientului. Se folosesc organigrame pentru a înregistra evoluția orară a datelor de laborator, a presiunii sangvine, a pulsului, a valorilor hemodinamice, a intrărilor și pierderilor lichidiene și a pierderilor sangvine. Se practică periodic radiografii toracice pentru a evalua opacitatea mediastinală și câmpurile pulmonare.

Complicațiile postoperatorii precoce sunt reprezentate de hemoragie, tamponadă, aritmii, infarct miocardic, ocluzia grefei, spasm coronarian, sindrom de debit cardiac scăzut, stop cardiac și accident vascular cerebral. Alte complicații sunt: hemoragia tardivă, sindromul postpericardotomie cu revărsat pericardic, tamponada, aritmiile, disfuncția renală, ileusul, ischemia intestinală, hemoragia gastrointestinală, pneumotoraxul, insuficiența respiratorie, pneumonia, infecția plăgii,

dehiscența plăgii și disfuncția cardiacă cronică. Deși incidența complicațiilor severe este relativ scăzută (3-6%), în funcție de pacient și variabilele operatorii, fiecare complicație poate fi amenințătoare de viață și este asociată cu o morbiditate semnificativă.

Deși cardiologii, anesteziștii, specialiștii în terapie intensivă și alții sunt membri importanți ai echipei și sunt esențiali în îngrijirea pe termen lung a pacientului, chirurgul este responsabil pentru îngrijirea generală a pacientului. Chirurgul este cel mai în măsură să înțeleagă subtilitățile fiziologiei intraoperatorii a pacientului, problemele tehnice întâlnite în timpul intervenției chirurgicale, protecția miocardică adecvată și alte evenimente, care au un efect marcant asupra evoluției clinice a pacientului. Devotamentul profund față de pacient este o parte esențială a eticii medicale, a bunei îngrijiri a pacientului, ghidând toate acțiunile.

Evaluarea hemodinamică. Funcționarea corespunzătoare a cordului reprezintă problema cheie pentru orice pacient după o operație cardiacă. Un debit cardiac adecvat se reflectă în presiunea sangvină și în debitul urinar, dar determinarea exactă a debitului cardiac este mult mai precisă. Acest lucru poate fi realizat printr-o tehnică de termodiluție, dacă este inserat un cateter Swan-Ganz și reprezintă punctul de sprijin în tratamentul oricărui pacient în stare gravă. Indexul cardiac normal este de 2,5-3,0 l/min/m^2. Un index cardiac sub 1,7-1,8 este un element de prognostic nefavorabil, adeseori apărând decesul datorită perfuziei inadecvate a organelor periferice, dacă debitul cardiac nu poate fi crescut. Semnele clinice clasice ale debitului cardiac scăzut, cu transport inadecvat de oxigen, sunt cele obișnuite: hipotensiune, vasoconstricție, oligurie și acidoză metabolică. Debitul cardiac scăzut netratat este, în cele din urmă, fatal, datorită insuficienței renale progresive sau aritmiilor.

În evaluarea debitului cardiac scăzut, prima grijă este de a exclude tamponada cardiacă și hipovolemia prin hemoragia intratoracică. Când acești doi factori au fost excluși, vor fi revizuite cauzele fiziologice ale debitului cardiac scăzut, în raport cu presarcina, postsarcina și contractilitatea intrinsecă miocardică. Dacă pacientul este hipovolemic, tratamentul constă în perfuzarea cu cantități suficiente de fluide pentru a crește presiunea în atriul stâng sau presiunea de închidere în capilarul pulmonar, până la o valoare corespunzătoare. Conform principiului lui Starling, volumul bătaie cardiac crește o dată cu creșterea presiunii la nivelul atriului stâng. Debitul cardiac poate fi împărțit la presarcină, presupunând că pulsul și postsarcina sunt constante, pentru a determina presiunea optimală de umplere a cordului.

Reducerea postsarcinii constă în reducerea rezistenței vasculare periferice prin medicamente specifice, care determină vasodilatație. Dacă rezistența vasculară periferică este crescută peste valoarea normală de 1200 dynes × sec × cm^{-5}, reducerea postsarcinii reprezintă una din formele inițiale de terapie. Cele mai frecvent folosite medicamente pentru administrare intravenoasă sunt nitroprusiatul de sodiu (Nipride) și nitroglicerina. Vasodilatația sau rezistența periferică scăzută trebuie tratată cu vasoconstrictoare pentru a menține o presiune de perfuzie adecvată. Postsarcina trebuie controlată pentru a menține presiunea sangvină sistolică peste 100 mmHg, dar sub 150 mmHg și presiunea sangvină arterială medie peste 70 mmHg, dar sub 90-95 mmHg, cu o rezistență vasculară aproape normală (1200 dynes × sec × cm^{-5}).

O dată hemoragia și tamponada excluse și după optimizarea presarcinii și postsarcinii, poate fi folosită o mare varietate de agenți inotropi pentru a crește contractilitatea miocardică. De obicei, prima noastră preferință o reprezintă amrinona sau dobutamina, amplificând, dacă este necesar, cu mici doze de norepinefrină, metaraminol sau fenilefrină, când rezistența vasculară periferică este scăzută. Frecvent, medicamentele alfa-adrenergice sunt administrate direct în atriul stâng pentru a minimaliza hipertensiunea pulmonară. Dopamina și epinefrina sunt utile ca agenți inotropi de linia a doua.

Dacă ritmul cardiac nu este satisfăcător, se va utiliza pacing-ul cardiac pentru a menține o frecvență și un ritm adecvate. Dacă mecanismul sinusal este prea lent sau absent, pacing-ul atrial sau pacing-ul atrio-ventricular este valoros în creșterea debitului cardiac. Frecvența cardiacă optimală pentru a maximaliza debitul cardiac fără creșterea nejustificată a consumului miocardic de oxigen este de 80-90 bătăi/minut.

Dacă debitul cardiac scăzut persistă în ciuda optimizării presarcinii, a postsarcinii și a suportului inotropic, poate fi necesar un balon de contrapulsație intraaortică. Balonul de contrapulsație (vezi mai jos balonul de contrapulsație intraaortică) : (1) reduce postsarcina, ceea ce determină îmbunătățirea debitul cardiac, în timp ce scade tensiunea parietală și nevoia de oxigen; (2) reduce presarcina la nivelul cordului insuficient, scăzând tensiunea parietală și cererea de oxigen; și (3) furnizează contrapulsația diastolică pentru amplificarea presiunii sangvine sistemice și a perfuziei diastolice coronariene. Balonul de contrapulsație reduce consumul de oxigen cu aproximativ 20%, crescând în același timp debitul cardiac cu aproximativ 700 ml/minut/m^2. Necesitatea unui balon de contrapulsație poate fi determinată în sala de operație prin realizarea unor măsurători seriale ale debitului cardiac, după încetarea bypass-ului cardiopulmonar. Dacă indexul cardiac rămâne sub 1,5-1,7 l/minut/m^2 în ciuda administrării semnificative de agenți inotropi, se recomandă, de obicei, utilizarea unui balon intraaortic.

O scădere neașteptată a debitului cardiac în salonul postoperator este determinată, frecvent, de o problemă mecanică corectabilă. Înainte de a recurge la un suport mecanic este esențială o investigație amănunțită a variatelor cauze ale sindromului de debit cardiac scăzut. În absența problemelor corectabile și când sindromul de debit cardiac scăzut nu răspunde la o combinație de agenți inotropi și balon de contrapulsație, poate fi necesară plasarea temporară a unui dispozitiv de asistare la nivelul ventriculului stâng.

Evaluarea electrocardiografică. ECG postoperator este important pentru determinarea blocului cardiac, a blocului de ramură, a infarctului (unde Q), a ischemiei (supradenivelare de segment ST, inversarea undei T) sau a altor semne de injurie intraoperatorie. ECG-ul trebuie repetat periodic, iar pacienții cu semne de ischemie sau leziune vor fi monitorizați în unitatea de terapie intensivă. Ischemia acută sau infarctul evolutiv trebuie tratate inițial cu nitrați sau blocanți de calciu. Dacă modificările ECG nu se remit prompt, trebuie luată în considerare reintrarea în sala de operație pentru a exclude ocluzia grefei, în mod deosebit dacă pacientul este instabil sau compromis hemodinamic. În plus față de ECG-ul standard în12 derivații, este importantă monitorizarea continuă a ritmului cardiac pentru cel puțin două zile postoperator. Pacientul este monitorizat în salonul postoperator sau în unitatea de terapie intensivă timp de 24 de ore. O dată transferat în salon, se utilizează, de obicei, pentru încă 24 de ore o formă de telemetrie,

cu un mecanism corespunzător de alarmare. Aritmiile amenințătoare de viață se pot dezvolta surprinzător, în pofida prezenței unui debit cardiac normal și în absența oricăror alte semne de insuficiență circulatorie. Detectarea tardivă a unei aritmii severe este o cauză majoră de moarte subită după intervențiile cardiace. Bradiaritmiile și blocul cardiac sunt frecvente postoperator și din acest motiv sunt plasați de rutină, în ventriculul drept și în atriul drept, pentru mai multe zile, electrozi temporari de stimulare cardiacă.

Extrasistolele ventriculare și tahicardia ventriculară sunt mai grave, întrucât apariția lor poate anunța dezvoltarea fibrilației ventriculare. Va fi luată în considerație întotdeauna hipopotasemia, deoarece pacienții cu insuficiență cardiacă postoperatorie pot prezenta depleție semnificativă a rezervelor de potasiu ale organismului, secundar terapiei diuretice cronice. Nivelul potasiului seric trebuie menținut peste 4 mEq/l. Lidocaina administrată în perfuzie intravenoasă continuă, în doză de 1-4 mg/minut, constituie o modalitate valoroasă de tratament pentru controlul temporar al aritmiilor ventriculare. În general, procainamida este utilizată ca medicament de linia a doua, iar bretilium ca agent de linia treia, în cazul aritmiilor ventriculare severe.

Tratamentul fibrilației atriale, cea mai frecventă aritmie postoperatorie, începe prin controlul frecvenței cardiace și include utilizarea digitalicelor intravenoase, în asociere cu un beta-blocant sau un blocant al canalelor de calciu. O dată realizat controlul frecvenței cardiace, poate fi utilizat un agent antiaritmic din clasa IA, cum ar fi procainamida sau chinidina, în încercarea de a realiza „conversia chimică", sau pacientului i se poate administra terapie anticoagulantă cu warfarină și va fi externat. Un număr semnificativ de pacienți cu fibrilație atrială postoperatorie persistentă se convertesc spontan la ritm sinusal normal în primele șase săptămâni; pentru aceia la care nu apare conversia spontană, se poate utiliza cardioversia electrică. Fibrilația atrială care determină instabilitate hemodinamică va fi tratată imediat prin cardioversie cu 50-100 J. În principiu, toate medicamentele antiaritmice provoacă efecte adverse severe la o mică proporție dintre pacienți, în special atunci când sunt administrate intravenos, astfel încât acești pacienți necesită monitorizare periodică atentă.

Stopul cardiac. La pacientul care a suferit o intervenție chirurgicală cardiacă, postoperator, colapsul circulator complet poate surveni fără nici un avertisment. Dacă nu se restabilește circulația eficientă în câteva minute, creierul și miocardul suferă leziuni anoxice care pot deveni ireversibile. Determinarea cauzei stopului circulator poate indica o terapie specifică; cu toate acestea, tratamentul nu va fi amânat în cazul în care nu se cunoaște cauza exactă. Când stopul cardiac este recunoscut prompt, circulația este rapid restabilită și cauza subiacentă este tratabilă, este posibilă o incidență crescută a supraviețuirii, fără vreo invaliditate permanentă. Cauze frecvente de stop cardiac după chirurgia cardiacă sunt reprezentate de: tamponada cardiacă, aritmii, ischemie sau ocluzia grefei, hipoxie și toxicitatea medicamentoasă.

Tamponada cardiacă este o complicație severă după chirurgia cardiacă. Ea poate surveni precoce în perioada postoperatorie datorită acumulării de sângele intrapericardic. Tardiv în evoluția postoperatorie, tamponada poate apărea datorită revărsatului pericardic. Semnele clasice de tamponadă includ: (1) creșterea presiunii venoase centrale; (2) egalizarea presiunii venoase centrale, presiunii diastolice în artera pulmonară și a presiunii atriale stângi; și (3) un puls paradoxal, de peste 10 mmHg în timpul inspirului. Cazurile extreme de tamponadă pot prezenta hipotensiune amenințătoare de viață sau colaps circulator subit; diagnosticul va fi imediat luat în considerație la orice pacient cu hipotensiune și debit cardiac scăzut. Lărgirea opacității mediastinale pe radiografia toracică sau detectarea unui revărsat pericardic important prin ecocardiografie este sugestivă pentru diagnostic. Nici o altă investigație nu poate exclude tamponada, cu excepția explorării chirurgicale. Din această cauză, orice pacient la care se suspicionează tamponadă cardiacă va fi reintrodus imediat în sala de operație pentru diagnostic de certitudine și tratament. In extremis, orice pacient cu suspiciune de tamponadă va fi supus unei toracotomii sau unui drenaj subxifoidian realizat la pat, cu scopul de a exclude tamponada, care este tratată eficient prin îndepărtarea cheagului și a colecției.

Ischemia evolutivă și leziunea miocardică secundară slabei protecții miocardice intraoperatorii sunt, probabil, cele mai frecvente cauze ale fibrilației ventriculare postoperatorii. Ischemia și iritabilitatea ventriculară pot fi secundare ocluziei grefei, ischemiei sau leziunii preoperatorii, injuriei intraoperatorii, spasmului coronarian sau pot apărea într-o arie de miocard care nu a fost revascularizată.

De asemenea, un dezechilibru electrolitic, cum ar fi deficitul de potasiu sau magneziu, pot determina aritmii severe, evoluând până la stop cardiac sau fibrilație ventriculară. O valoare a potasiului seric sub 3,0 mEq/l poate produce postoperator iritabilitate cardiacă severă, deși influența exactă depinde de concentrația coexistentă a ionilor de calciu și de prezența acidozei sau alcalozei, alături de temperatura corpului pacientului.

Dificultățile de ventilare și hipoxia pot determina aritmii cardiace prin scăderea presiunii arteriale a oxigenului și acidoză metabolică progresivă. Ventilația inadecvată secundară pneumotoraxului, dislocării sondei endotraheale sau obstrucției căilor aeriene prin secreții sunt cauze frecvente.

Medicamentele pot induce bradicardie, bloc cardiac, fibrilație ventriculară sau stop cardiac, prin toxicitate sau prin reacție idiosincrazică. Digitala reprezintă o cauză frecventă, datorită utilizării ei pe scară largă. Sensibilitatea miocardului la digitală depinde de mai mulți factori, unul dintre cei mai importanți fiind concentrația potasiului. Procainamida și chinidina sunt exemple de medicamente cu efecte proaritmice cunoscute.

Bradicardia severă, de orice etiologie (frecvența cardiacă < 60 bătăi/minut), poate determina extrasistole care conduc la fibrilație ventriculară sau stop cardiac. Aritmiile ventriculare pot evolua către bigeminism, tahicardie ventriculară și fibrilație ventriculară. Această secvență bine cunoscută este motivul monitorizării constante a ECG-ului postoperator.

Considerații terapeutice generale. Prin eforturile American Heart Association, aproape fiecare lucrător din domeniul sănătății din Statele Unite a fost instruit referitor la acordarea primului ajutor (Advanced Cardiac Life Support - ACLS). Ghidurile de practică ACLS includ protocoale specifice pentru tratamentul stopului cardiac și altor cauze de stop circulator. Deși tratamentul stopului cardiac prezentat în acest capitol se aplică în principal pacienților care au suferit o intervenție chirurgicală cardiacă, principiile discutate urmăresc ghidul ACLS și sunt aplicabile, de asemenea, pacienților cu intervenții chirurgicale necardiace.

Anoxia cerebrală asociată cu stopul circulator produce injurie cerebrală în 3-4 minute, astfel încât diagnosticul

trebuie stabilit și tratamentul trebuie început rapid pentru a evita leziunea cerebrală severă. Perioade de anoxie cu durata de 6-8 minute pot produce leziuni cerebrale întinse, dar reversibile, în vreme ce perioade mai lungi determină, de obicei, leziuni ireversibile. Masajul cardiac extern și ventilația trebuie începute prompt. „ABC"-ul resuscitării cardiopulmonare (CPR) este: căi aeriene, respirație, circulație. Primii pași în resuscitarea cardiopulmonară constau în asigurarea libertății *căilor aeriene* și a ventilației prompte *(respirație)*. Masajul cardiac mai mult de câteva secunde, fără asigurarea libertății căilor aeriene și a unei ventilații corespunzătoare (respirații) este inutil. Gura și gâtul sunt curățate de secreții, iar ventilația este realizată rapid, prin insuflarea pe mască, cu ajutorul unui dispozitiv oral. Aceasta se poate începe imediat și se poate continua până la realizarea intubației endotraheale. Cu ajutorul unui laringoscop, poate fi inserată cu ușurință o sondă endotraheală de către un medic sau de către o altă persoană instruită. La anumiți pacienți, cum ar fi cei cu gâtul scurt și gros, anatomia locală este de așa natură încât intubația este dificilă, chiar și pentru personalul înalt calificat. Dacă intubația nu se poate realiza rapid și în siguranță, se va continua ventilația pe mască, până la practicarea cricotiroidotomiei.

O eroare rară, dar severă, poate apărea când sonda endotraheală este inadecvat plasată în esofag. Din cauza acestei posibilități, este esențială auscultația pulmonară imediată, pentru perceperea zgomotelor respiratorii după realizarea intubației. Dacă persistă orice incertitudine după auscultație, sonda va fi îndepărtată și se va repeta intubația. O mască facială bine etanșeizată poate constitui o metodă de ventilație temporară. Dacă intubația este dificilă, necesitând încercări repetate, sau pur și simplu nu poate fi realizată, se va practica prompt cricotiroidotomie. Pacientul nu poate fi recuperat dacă nu se obține controlul rapid al căilor aeriene și nu se restabilește ventilația.

Al treilea pas constă în realizarea unei perfuzii eficiente (circulație), prin masaj toracic extern sau cu medicamente inotrope sau vasopresoare. Resuscitarea cardiopulmonară eficientă depinde de compresia intermitentă adecvată a cordului între stern și coloana vertebrală. Pacientul trebuie întins pe o suprafață tare, lucru ce poate fi realizat prin plasarea unei scânduri sub spate. Podul palmei va fi aplicat în treimea inferioară a sternului, deasupra celeilalte mâini, pentru a deprima sternul intermitent 3-4 cm. Masajul se va practica cu o frecvență de aproximativ 60/minut. Compresia sternală va fi energică, deprimând sternul brusc și apoi relaxând, pentru a permite umplerea cardiacă. Ventilația mecanică trebuie sincronizată cu masajul.

La pacientul care a fost supus intervenției chirurgicale cardiace și prezintă stop cardiac, masajul toracic extern poate fi inițiat imediat, ca parte a efortului de resuscitare, care mai poate include defibrilarea și administrarea agenților farmacologici. Dacă activitatea cardiacă nu este restabilită rapid sau dacă se consideră că stopul cardiac este secundar unei cauze mecanice, cum ar fi tamponada sau hemoragia, incizia de sternotomie este imediat deschisă la patul bolnavului și se instituie masaj cardiac intern. Masajul pe cord deschis este extrem de eficient, dacă este rapid instituit. Din acest motiv, eforturile de resuscitare postoperatorie, care includ masajul cardiac extern și defibrilare externă, sunt rapid abandonate dacă nu se obține succesul imediat. Rareori, masajul cardiac deschis poate fi continuat efectiv mai mult de o oră, până la corectarea condițiilor de bază care determină aritmii refractare sau stop cardiac. Mai frecvent, pacientul este reintrodus în sala de operație o dată ce toracele este deschis și se inițiază bypass-ul cardiopulmonar pentru susținere. După ce pacientul este resuscitat, chirurgul trebuie să determine dacă este indicată terapia ulterioară, cum ar fi susținerea mecanică, sau grefa suplimentară pentru bypass.

Medicamente și fluide. Epinefrina, bicarbonatul de sodiu și calciul sunt cei mai folosiți agenți farmacologici. Protocoalele sugerate de programul ACLS sunt următoarele: epinefrina 1 mg poate fi administrată intravenos sau injectată direct intracardiac; clorura de calciu (3-4 ml de soluția 10%) este un alt stimulent puternic al contracției miocardice. Administrarea de calciu în stopul cardiac este valoroasă în anumite circumstanțe, dar nocivă în altele, și nu trebuie utilizată fără discernământ; lidocaina se va administra, în principal, pentru aritmiile ventriculare, urmată de bretiliu sau procainamidă pentru tahicardia ventriculară refractară. Medicamentele sunt, de obicei, ineficiente în prezența anoxiei miocardice severe și a acidozei semnificative. Anoxia poate fi corectată numai prin asocierea masajului cardiac eficient cu ventilația. Pot fi necesare cantități mari de bicarbonat de sodiu pentru tratarea acidozei. Utilizarea excesivă de medicamente înainte de tratarea hipoxiei și acidozei este probabil inutilă.

Deoarece vasodilatația este prezentă de obicei, vor fi perfuzate rapid cantități mici de fluide. Perfuzia intravenoasă cu un vasoconstrictor, norepinefrină sau fenilefrină (Neo-Synephrine), este adeseori utilă pentru a menține presiunea de perfuzie. Transfuzia sangvină poate fi necesară postoperator pentru resuscitarea volemică a pacientului și îmbunătățirea capacității de transport a oxigenului.

Defibrilarea. Fibrilația ventriculară poarte fi diferențiată de asistolă numai prin ECG sau prin inspecția directă a miocardului. Tratamentul inițial al stopului cardiac va include o lovitură precordială, întrucât aceasta este adesea eficientă în convertirea tahicardiei ventriculare sau a fibrilației ventriculare. Se administrează prompt lidocaină intravenos. Dacă aceasta nu este eficientă imediat și un ECG nu este disponibil, poate fi încercată în scurt timp o defibrilare empirică, deoarece majoritatea resuscitărilor sunt eficiente când defibrilarea este realizată rapid. Asistola este tratată prin stimularea cordului cu un stimulator transcutanat, un stimulator transvenos dacă accesul este rapid disponibil sau un electrod de stimulare temporară, care poate fi plasat direct la nivelul miocardului, dacă toracele este deschis.

Defibrilarea externă se realizează, de obicei, prin aplicarea padelelor la baza și vârful cordului. Defibrilarea se realizează cel mai bine cu un curent direct de 200-360 J. Atunci când se realizează defibrilarea internă, padelele se aplică direct pe cord și se administrează un impuls de 20-40 J. Masajul cardiac energic trebuie să preceadă defibrilarea pentru a oxigena suficient miocardul. Pentru a obține o defibrilare reușită, trebuie menținută presiunea de perfuzie, deoarece când presiunea de perfuzie este inadecvată, apare ischemia subendocardică evolutivă.

Corectarea acidozei cu bicarbonat poate fi confirmată prin determinarea gazelor sangvine. Injecția intramiocardică cu epinefrină poate stimula tonusul miocardic și poate îmbunătăți șansele de reușită ale defibrilării. În absența unui infarct miocardic masiv, este posibilă defibrilarea majorității cordurilor aflate în fibrilație, deși cele mai multe stopuri cardiace secundare fibrilației pot fi refractare la tratament. Factorul cel mai important care influențează supraviețuirea este reprezentat de instituirea defibrilării în primul minut de la debutul fibrilației sau de capacitatea de a defibrila cu mai puțin de cinci șocuri.

După restabilirea unui ritm cardiac și a unei presiuni sangvine adecvate, problema critică o constituie extinderea injuriei la nivel cardiac și la nivelul sistemului nervos central. Se practică imediat o investigație amănunțită a cauzelor reversibile de aritmie. Dacă se suspicionează ischemia sau ocluzia grefei, pacientul va fi supus cateterizării cardiace sau va fi reintrodus în sala de operație.

Se realizează rapid o evaluare neurologică amănunțită pentru a evidenția reflexele specifice, normale și anormale. Injuria cerebrală permanentă este frecventă după mai mult de cinci minute de stop cardiac, chiar dacă, experimental, neuronii cerebrali pot tolera aproape 20 de minute de anoxie ischemică, în condiții normotermice. Se administrează, de obicei intravenos, medicație steroidiană timp de 24-48 de ore pentru a reduce edemul cerebral, deși eficacitatea acestei măsuri este dificil de cuantificat. Dacă după resuscitare nu există leziuni cardiace sau cerebrale severe, prognosticul este excelent. Acest fapt reprezintă baza dezvoltării entuziaste a instruirii pe scară largă în resuscitarea cardiopulmonară a tuturor medicilor, a personalului paramedical, dar și a nespecialiștilor, întrucât cea mai eficientă resuscitare se realizează atunci când este începută în primele 2 minute de la debutul stopului cardiac.

Pierderi sangvine. Conservarea masei sangvine și minimalizarea sângerării asociate chirurgiei cardiace încep preoperator. Investigațiile preoperatorii de rutină includ determinarea PT, PTT și a numărului de trombocite. Pacienții cu antecedente de sângerare anormală sau cu congestie hepatică cronică pasivă vor fi investigați complet, din punct de vedere al coagulării, și vor fi evaluați de către un hematolog. Pacienții în tratament cu warfarină sunt instruiți să întrerupă medicamentul cu 3-4 zile înainte de intervenție, astfel încât PT să poată reveni la normal.

Întrucât se dorește conservarea masei sangvine, mulți pacienți operați electiv au posibilitatea să doneze autolog sânge, cu 1-3 săptămâni înainte de intervenția chirurgicală. Adeseori, după donarea autologă, se folosește eritropoietină pentru sporirea masei eritrocitare a pacientului. Sunt solicitate unități de sânge familiei și prietenilor. Intraoperator, pacienții cu un volum sangvin crescut și un nivel adecvat al hematocritului pot dona o unitate de sânge proaspăt total înainte de bypass. Această unitatea este păstrată și reinfuzată după bypass, cu scopul de a beneficia de avantajul plasmei proaspete și al trombocitelor neagresate. În timpul intervenției se colectează tot sângele din câmpul operator, fie prin aspirație în pompa de bypass cardiopulmonar, fie într-un dispozitiv de protejare celulară. În mod similar, drenajul mediastinal sangvin postoperator este colectat steril prin tuburile toracice și reinfuzat. Prin reinfuzarea sângelui printr-o pompă, printr-un dispozitiv de protejare a celulelor sau prin tuburile de dren toracice, necesitatea transfuziei sangvine asociate chirurgiei cardiace a fost redusă semnificativ și la mulți pacienți se evită complet transfuzia.

Sângerarea postoperatorie. Pentru majoritatea pacienților operați pe cord deschis nu există coagulopatii, iar pierderea de sânge postoperatorie este redusă. La terminarea bypass-ului cardiopulmonar, heparinizarea este antagonizată cu protamină, și închiderea toracelui este inițiată numai după realizarea hemostazei. Pierderile sangvine postoperatorii normale trebuie să se situeze între 300 și 800 ml. Pierderile sangvine care depășesc 300-500 ml/h sau 1-1,5 l în total indică, de obicei, o sângerare chirurgicală activă și sunt asociate cu o incidență crescută a deteriorării hemodinamice sau a tamponadei cardiace. Din acest motiv, este de obicei obligatoriu ca pacienții cu sângerare activă sau cu pierdere sangvină totală ce depășesc 1-1,5 l să fie reintroduși în sala de operație pentru controlul oricărei sângerări active și evitarea tamponadei. Dacă nu se găsește o sângerare de natură chirurgicală și este prezentă o coagulopatie, se va începe tratamentul corespunzător.

La unii pacienți, efectele bypass-ului cardiopulmonar pot altera sistemul coagulării sangvine, determinând sângerări anormale. Incidența coagulopatiei este dependentă, în cea mai mare măsură, de durata bypass-ului cardiopulmonar, dar, de asemenea, coagulopatia este mai frecventă când hemodiluția este excesivă sau după hipotermie severă, la pacienții care au primit aspirină sau terapie trombolitică recentă și la reintervențiile chirurgicale, la care pierderea sangvină continuă din țesuturile cicatriceale determină pierderea progresivă a factorilor de coagulare.

Diagnosticul de coagulopatie este stabilit de chirurgul operator prin observarea unei sângerări anormale la nivelul câmpului operator, în absența unei surse chirurgicale. Investigațiile de laborator pot confirma diagnosticul, dar tratamentul nu trebuie amânat până la sosirea rezultatelor, deoarece acest lucru poate agrava deficitul de coagulare, cu consecințe fatale. Cauzele nechirurgicale de sângerare anormală după chirurgia cardiacă sunt reprezentate de: (1) neutralizarea inadecvată a heparinei, cu o doză insuficientă de protamină; (2) un deficit funcțional, secundar efectului aspirinei, sau prin activarea trombocitelor în circuitul de bypass cardiopulmonar; (3) coagulopatie diluțională, prin combinarea soluțiilor cristaloide și a transfuziilor; (4) o coagulopatie consumptivă, printr-o activarea redusă a factorilor de coagulare de către oxigenator și circuitul de bypass; și (5) fibrinoliza anormală.

Tratamentul coagulopatiei constituie o urgență. Se va corecta hipotermia și se va administra suplimentar protamină, până la revenirea la normal a timpului de coagulare activat sau până când nu se mai observă nici o scădere a timpului de coagulare activat. Dacă persistă sângerarea anormală, se administrează transfuzie de trombocite, plasmă proaspătă congelată și crioprecipitat, până la corectarea deficitului de coagulare. Agenții antifibrinolitici, precum acidul ε- aminocaproic, pot fi administrați pentru corectarea fibrinolizei. Pentru a minimaliza coagulopatia, la cazurile cu risc crescut se folosesc circuite și oxigenatoare îmbrăcate în heparină. Prevenirea farmacologică a coagulopatiei este mai eficientă dacă se administrează preoperator inhibitorul de protează, aprotinina, sau agentul antifibrinolitic, acidul ε-aminocaproic.

Insuficiența ventilatorie și pulmonară. Aproape toți pacienții supuși chirurgiei cardiace se reîntorc în salonul postoperator intubați. În timpul ventilării unui pacient după chirurgia cardiacă, medicul trebuie să evalueze periodic zgomotele respiratorii, în mod special la nivelul bazelor posterioare ale plămânilor, pentru a determina eficiența ventilației. Volumul curent al ventilatorului se reglează, de obicei, la 10 ml/kg, dar uneori, la pacienții cu boală obstructivă cronică, este necesară o valoare de peste 15 ml/kg. Pentru majoritatea cazurilor, auscultația bazelor și determinarea complianței pulmonare (complianța pulmonară statică = volumul curent/presiunea tele-inspiratorie) sunt cele mai bune metode de determinare a volumului curent optimal, considerând complianța pulmonară maximă ca fiind complianța optimală pentru cele mai multe cazuri. Se verifică apoi eficiența ventilației și a oxigenării, prin determinări periodice ale gazelor

sangvine. La pacienții cu oxigenare la limită, volumul curent optimal și presiunea pozitivă tele-expiratorie (PEEP) pot fi mai bine determinate pe baza oxigenului furnizat, care este egal cu produsul dintre debitul cardiac și conținutul arterial de oxigen.

Desprinderea de ventilator a pacientului se realizează prin ventilație obligatorie intermitentă (intermittent mandatory ventilation - IMV) sau ventilație cu presiune pozitivă progresivă continuă în căile aeriene (progressive continuous positive airway pressure - CPAP). Criteriile de detubare includ valori corespunzătoare ale gazelor sangvine ale pacientului ventilat cu CPAP, cu o concentrație a oxigenului inspirat de sub 50%, o frecvență respiratorie mai mică de 15-20 de respirații pe minut, un volum curent spontan de 5 ml/kg, o capacitate vitală forțată de 10 ml/kg și o presiune inspiratorie negativă de 15 ml apă, determinate prin teste funcționale pulmonare realizate la patul bolnavului. Pacientul trebuie să fie suficient de treaz pentru a-și controla căile aeriene. Majoritatea pacienților pot fi detubați în 6-12 ore de la intervenția chirurgicală.

Îngrijirea pulmonară post-detubație include utilizarea spirometrului stimulator, tusea și respirația profundă. Controlul secrețiilor este esențial. Cazurile dificile pot necesita utilizarea bronhodilatatoarelor inhalatorii, precum agonistul β_2-adrenergic albuterol, sau utilizarea intravenoasă a aminofilinei. Rareori, poate fi benefică o cură scurtă de steroizi. Traheobronșita va fi prompt tratată cu antibiotice. Observarea zilnică a probelor de spută este importantă la pacienții infectați, întrucât clarificarea sputei și scăderea numărului de leucocite sangvine indică eficiența terapiei. Eliminarea secrețiilor prin tuse sau aspirație este esențială pentru recuperarea pacientului cu traheobronșită. Bronhoscopul flexibil este eficient în evaluarea eficacității aspirației și a eliminării secrețiilor, la pacienții cu traheobronșite refractare dependenți de ventilator.

Intervenția chirurgicală la un pacient cu istoric tabacic îndelungat și boală pulmonară obstructivă cronică ridică probleme speciale. Acești pacienți trebuie consiliați ferm să abandoneze fumatul preoperator, dacă este necesar cu ajutorul plasturilor transdermici cu nicotină. Datele sugerează că întreruperea fumatului, chiar și pentru o săptămână, este extrem de benefică. Cu toate acestea, de obicei, funcția pulmonară alterată nu contraindică chirurgia cardiacă. De exemplu, dacă un pacient poate trăi, chiar dacă mai greu, cu o rezervă pulmonară sub standard și o stenoză aortică critică, funcția cardio-respiratorie generală a pacientului se va ameliora semnificativ după corectarea patologiei valvulare. Sternotomia are un efect nociv relativ redus asupra rezervei pulmonare. Un studiu efectuat de Bevelaqua și colaboratorii a evidențiat că pacienții cardiaci cu funcție pulmonară alterată prezintă mai multe complicații pulmonare postoperatorii pe termen scurt dacât ceilalți pacienți, dar nu au o rată mai mare de mortalitate globală intraspitalicească.

Datorită pregătirii preoperatorii și a conduitei intraoperatorii practicate în mod curent, este rareori întâlnită alterarea postoperatorie severă a funcției pulmonare, cu excepția pacienților cu boală pulmonară preexistentă sau cu insuficiență cardiacă avansată. În prezent, majoritatea pacienților sunt detubați în primele 8-12 ore postoperator, deși ventilația mecanică este bine tolerată timp de 24-72 de ore de către cei mai mulți pacienți. Dacă se anticipează perioade de ventilație mai lungi de 3-4 zile, se ia în considerare o cricotiroidotomie sau o traheotomie. În plus, pentru a asigura confortul și siguranța pacientului și pentru a elimina spațiul mort, toaleta pulmonară este mai eficientă atunci când se realizează prin traheotomie sau prin cricotiroidotomie. Rareori este necesară susținerea ventilatorie pentru o perioadă mai lungă de timp, cu excepția pacienților în vârstă, cu boli cronice, la care simpla slăbiciune fizică poate afecta semnificativ eficiența respirației și a tusei. Acești pacienți pot necesita susținere ventilatorie pentru mai multe zile sau chiar săptămâni.

Îngrijire generală. *Nutriția.* Necesitatea nutriției adecvate postoperatorii are o importanță deosebită, în special la pacienții vârstnici sau cu boli cronice. Postoperator, pacienții cardiaci cu patologie asociată pot necesita 25-35 kcal/kg/zi. Se va acorda atenție în asigurarea unui aport proteic adecvat la pacienții cu funcție renală și hepatică normală, pentru pacienții cu insuficiență renală sau hepatică fiind disponibile formule speciale. Pacienții cu boală gravă, care rămân intubați în unitatea de terapie intensivă, trebuie să aibă susținere nutrițională începută precoce, prin hrănire pe sondă digestivă sau prin hiperalimentație intravenoasă.

Îngrijirea plăgii. Îngrijirea postoperatorie precoce a plăgii chirurgicale constă în utilizarea unui pansament ocluziv steril pentru primele 24 de ore. Plaga trebuie toaletată de două ori pe zi cu soluție pavidone-iodine sau pansată steril și examinată zilnic, pentru evidențierea inflamației locale, a drenajului sau a instabilității sternale. Preoperator, se începe antibioterapia profilactică și se continuă 24-48 de ore postoperator, de obicei până la îndepărtarea cateterelor și tuburilor de drenaj de la nivel toracic. Antibioticul utilizat profilactic trebuie ales pe baza organismelor ce determină frecvent infecții în spitalul respectiv.

Toate episoadele febrile trebuie înregistrate și pacientul trebuie examinat pentru evidențierea semnelor de infecții. În primele două zile, o febră moderată de 37,7-38,3°C este obișnuită, fiind determinată, de obicei, de răspunsul inflamator sistemic indus de circulația extracorporeală și de stresul chirurgiei majore sau de atelectazie. O febră ce apare la 3-7 zile postoperator, cu un număr normal de leucocite, este frecvent secundară sindromului postpericardotomie, care rezultă din asocierea unui răspuns inflamator generalizat și iritația localizată a pericardului datorită traumatismului chirurgical. Sindromul postpericardotomie poate fi asociat cu frecătură pericardică și revărsate pericardice sau pleurale. Sindromul poate fi tratat cu medicamente antiinflamatorii nesteroidiene sau, ocazional, cu o cură scurtă de steroizi. Episoadele febrile semnificative vor fi evaluate prin radiografie toracică și culturi din sânge și urină.

O infecție gravă a plăgii sternale apare în 1-2% dintre intervențiile chirurgicale pe cord deschis. Factorii de risc sunt reprezentați de: diabet, obezitate, malnutriție, boala pulmonară obstructivă cronică, susținerea ventilatorie prelungită, ligaturarea arterelor mamare interne bilateral, vârsta avansată, debitul cardiac scăzut, sângerarea mediastinală excesivă, reintervenția pentru sângerare, transfuzii multiple și bypass-ul cardiopulmonar prelungit. Incidența cea mai mare se întâlnește la diabeticii care primesc grefe din ambele artere mamare interne. Semnele de infecție includ: înroșirea sau durerea la nivelul plăgii, drenaj purulent, instabilitate sternală, febră și leucocitoză sangvină. Diagnosticul se stabilește facil prin aspirație sternală. Se recomandă obligatoriu aspirația sternală diagnostică precoce la orice pacient cu durere sternală localizată persistentă sau sepsis inexplicabil. Microorganismele izolate cele mai frecvent sunt *Staphylococcus aureus*

și *Staphylococcus epidermidis*. Tratamentul impune intervenția chirurgicală promptă, prin debridare și sutură sub irigație cu antibiotic/drenaj pe catetere sau prin debridare urmată de închidere, imediată sau ulterioară, cu grefă musculară. Rata de mortalitate prin infecție sternală după chirurgia cardiacă este de 10-20%.

Funcția renală. Este necesară evaluarea atentă a funcției renale. Pentru majoritatea adulților debitul urinar este de 0,5-1 ml/kg/h. Postoperator, se urmăresc câteva zile nivelurile ureei și creatininei sangvine. Pacienții cu un debit urinar la limită sau cu funcție renală la limită pot beneficia de doze mici de dopamină (3 mg/kg/min). Adesea, în primele 3-5 zile postoperatorii este prezent un oarecare grad de retenție hidrosalină, chiar și la pacienții cu funcție renală normală, și pot fi necesare diuretice până când pacientul revine la greutatea corporală preoperatorie. La pacienții cu disfuncție renală progresivă este indicată dializa precoce pentru a controla supraîncărcarea volemică și pentru a minimaliza riscul de aritmie și infecție. Tolerarea creșterii valorilor ureei sangvine peste 90-100 mg/dl poate determina aritmii cardiace severe și imunodeficiență. După chirurgia cardiacă, rata mortalității la pacienții cu insuficiență renală anurică depășește 25%.

Reabilitarea. Majoritatea pacienților se recuperează după chirurgia cardiacă fără evenimente deosebite și nu necesită un program riguros de reabilitare. Recomandările includ plimbări zilnice pe culoare și un program de plimbări ce cresc progresiv cu maximum 3 km/zi, după externare. În primele 6-8 săptămâni, pacientul va efectua activități normale moderate. Exercițiile care impun un efort mai mare vor fi precedate de un test de stres, care se recomandă după 2-3 luni; această perioadă este necesară pentru recuperarea fizică și intelectuală a pacientului. Pacienții în vârstă și slăbiți vor beneficia de un program de reabilitare mai bine organizat, începând cu terapie fizică în timpul spitalizării și continuând adesea cu un program de reabilitare riguros întocmit în primele 2-3 săptămâni după externare.

PATOLOGIA ARTERELOR CORONARE

Date istorice. Începând cu ultimii ani ai deceniului al patrulea al secolului XX, diverși cercetători au încercat să crească aportul sangvin la nivelul cordului ischemic, dezvoltând circulația colaterală prin adeziuni vasculare. Beck a fost principalul cercetător care a experimentat, pe parcursul mai multor ani, diverse metode, dar în final toate au eșuat. Un alt concept ingenios, diferit, ia naștere în 1946, când Vineberg a dezvoltat tehnica implantării arterei mamare interne într-un tunel în grosimea miocardului. Vineberg a aplicat acest principiu clinic în 1950 și a continuat o perioadă îndelungată. Artera a rămas permeabilă la peste 90% dintre pacienți, dar fluxul sangvin prin arteră era mic și această procedură a fost, în cele din urmă, abandonată. În 1956, Longmire a realizat endarterectomia coronariană fără grefă de bypass, cu succese pe termen scurt, dar cu o rată de reocluzie înaltă, datorită fibrozei progresive la nivelul peretelui arterial. Reconstrucția arterelor coronariene cu grefă, așa cum a fost propusă de Senning în 1961, a fost realizată ulterior de către Effler și colaboratorii, cu rezultate dezamăgitoare.

În anii '60, dezvoltarea operației de bypass coronarian a înregistrat un progres medical uriaș. În Statele Unite, meritul principal în dezvoltarea bypass-ului arterelor coronare îi aparține lui Favalaro, Effler și colaboratorilor de la Cleveland Clinic, care au realizat primele serii de bypass-uri coronariene începând din 1967, utilizând bypass-ul cardiopulmonar și grefoane venoase pentru a grafta artera coronară dreaptă. Johnson și colaboratorii au arătat că grefe similare pot fi utilizate eficient și pentru sistemul coronarian stâng. Acestea au fost realizări notabile și au deschis era modernă a bypass-ului coronarian.

Un progres suplimentar, care nu a fost inițial recunoscut ca având o importanță semnificativă, a fost înregistrat în 1968, când Green a realizat primul bypass dintre artera mamară internă stângă și artera descendentă anterioară stângă, utilizând bypass-ul cardio-pulmonar și un microscop operator. Aceasta a urmat cercetărilor experimentale anterioare ale lui Spencer, care a demonstrat fezabilitatea unui astfel de tip de anastomoză în 1964, pe un model canin. Independent, Kolessov a realizat bypass-ul dintre artera mamară internă și artera coronariană stângă pe cord bătând în Rusia, în anul 1967, deși munca sa a fost, în cea mai mare parte, necunoscută, pentru o lungă perioadă de timp.

Din 1975, chirurgia de bypass a arterelor coronare a devenit una dintre intervențiile chirurgicale frecvente în Statele Unite. Operația de bypass a avut un impact monumental asupra tratamentului bolii arteriale coronariene și simbolizează progresele tehnice ale medicinii occidentale. În fiecare an, doar în Statele Unite, se practică peste 350.000 de intervenții chirurgicale pentru bypass coronarian.

Etiologie și patogeneză. Ateroscleroza constituie cauza principală a bolii arterelor coronare. Această afecțiune este multifactorială, implicând lipidele serice și metabolismul colesterolului, mitogeni vasculari locali, cum ar fi factorul de creștere derivat din trombocit, factorul de creștere fibroblastic bazal sau factorul de creștere și transformare beta și alți factori de risc, cum ar fi fumatul, hipertensiunea și diabetul, care determină leziuni ale peretelui vascular. Ateroscleroza este mai frecventă la bărbați decât la femei, cu un raport de 4:1. Frecvența patologiei arteriale coronariene înregistrează variații largi la nivel mondial și este mai rară la populațiile cu o medie a colesterolului sangvin sub 200 mg/dl. Cea mai redusă frecvență este în Japonia, unde valoarea medie a colesterolului sangvin este de aproape 160 mg/dl. Statele Unite sunt pe locul al doilea ca frecvență în lume.

Leziunea principală este o placă segmentară la nivelul arterei coronare. Această localizarea segmentară face posibil bypass-ul prin grefe. Afectarea vaselor distale mici este, de obicei, puțin întinsă, în vreme ce arteriolele și vasele intramiocardice sunt, în general, libere de boală. Artera descendentă anterioară este stenozată sau obturată la nivel proximal, jumătatea distală a arterei rămânând permeabilă; artera coronară dreaptă este adeseori stenotică sau obturată în întregime, dar artera descendentă posterioară și ramurile atrio-ventriculare stângi sunt aproape întotdeauna permeabile. Artera circumflexă este deseori afectată proximal, dar, în general, una sau mai multe ramuri marginale distale rămân permeabile.

Terminologia împământenită de boală uni-, bi-, sau trivasculară se referă la numărul de artere coronare afectate. La peste 50% dintre pacienți, este prezentă boala „trivasculară".

Manifestări clinice. Ischemia miocardică secundară bolii arteriale coronariene poate conduce la evenimente severe: angina pectorală, infarctul miocardic, insuficiența cardiacă congestivă sau moartea subită. Angina este cel mai frecvent simptom, dar infarctul miocardic sau moartea subită pot apărea fără semne premonitorii. Insuficiența cardiacă congestivă apare, de obicei, ca sechelă a infarctului miocardic cu

injurie musculară importantă, care conduce la miopatia ischemică.

Angina pectorală, cel mai frecvent simptom, se manifestă prin jenă periodică, de obicei substernală, care apare tipic la efort, după mese sau la emoții puternice. Caracteristic, aceste simptome dispar în 3-5 minute sau sunt ameliorate spectaculos de nitroglicerina administrată sublingual. La aproximativ 25% dintre pacienți, simptomele nu sunt tipice și pot iradia în arii diverse, cum ar fi dantura, umărul sau epigastrul. Stabilirea unui diagnostic de angină la acești pacienți este dificilă și probabil imposibilă în absența investigațiilor diagnostice. Examenul clinic este, de obicei, normal. Diagnosticul diferențial se face cu stările de anxietate, tulburări musculoscheletale și cu esofagita de reflex sau spasmul esofagian.

Riscul de moarte subită variază în funcție de extinderea bolii și de gradul de afectare a funcției ventriculare, situându-se între 2-10%. Aparent, decesul se datorează, în cele mai multe cazuri, fibrilației ventriculară sau infarctului miocardic cu decompensare acută.

Infarctul miocardic constituie cea mai severă complicație, în Statele Unite înregistrându-se anual 900.000 de cazuri. Cu terapia modernă, rata de mortalitate este de 5-8%. Majoritatea deceselor apar în primele 1-2 ore, adeseori înainte ca pacientul să ajungă la spital. Datorită tratamentului modern în unitățile de terapie coronariană și a reperfuziei precoce, rata de mortalitate este redusă.

La o mică proporție dintre pacienți se dezvoltă, în cele din urmă, insuficiența cardiacă congestivă, datorită infarctelor multiple, care distrug în final peste 40% din masa musculară a ventriculului stâng. Când există încă arii miocard recuperabile, adesea manifestându-se ca angină asociată cu insuficiență cardiacă, se poate obține o ameliorare semnificativă prin revascularizație. În contrast, în stadiul terminal al insuficienței congestive cronice secundare cicatricilor miocardice difuze, prognosticul este nefavorabil. Grefele de bypass sunt inutile în aceste circumstanțe, cu excepția cazurilor în care, prin investigație PET sau prin scintigrafie cu taliu, pot fi evidențiate zone de ischemie reversibilă sau a cazurilor în care există un defect mecanic care poate fi corectat, cum ar fi insuficiența de valvă mitrală sau anevrismul ventricular. La acest grup de pacienți cu cardiomiopatie ischemică severă și ischemie ireversibilă este necesar transplantul cardiac.

Evaluarea preoperatorie. Anamneza generală și examenul clinic trebuie realizate la fiecare pacient, împreună cu o radiografia toracică și un ECG. ECG de repaus este normal la peste 50% dintre pacienți. Alte investigații diagnostice utilizate în mod obișnuit – studiile cu radionuclizi, testele de stres sau de stres provocat și ecocardiografia – au fost descrise anterior (vezi Investigații diagnostice). Scopul obișnuit al acestor investigații este de a evalua nivelul ischemiei ca răspuns la stres, importanța funcțională a bolii coronariene și nivelul funcției cardiace. Aceste studii sunt utilizate adesea pentru a decide dacă sunt sau nu indicate cateterizarea cardiacă și revascularizația ulterioară.

Pentru pacienții cu patologie arterială coronariană, cateterismul rămâne piesa de bază în evaluare, întrucât acesta evidențiază localizarea și severitatea bolii coronariene, apreciază cu exactitate funcția ventriculară și determină prezența patologiei valvulare asociate. Cei trei factori prognostici mai importanți, determinați angiografic, sunt: numărul vaselor afectate, localizarea și severitatea stenozelor și funcția ventriculară, măsurată prin fracția de ejecție a ventriculului stâng.

Stenoza semnificativă angiografic este considerată prezentă atunci când diametrul este redus cu mai mult de 50%, corespunzând unei scăderi a ariei de secțiune mai mare de 75%. Numărul, localizarea și severitatea stenozelor coronariene sunt folosite pentru determinarea modalității de terapie ulterioară, de exemplu bypass chirurgical, angioplastie sau terapie medicamentoasă.

Evoluția îndelungată a bolii coronariene este determinată de echilibrul dintre cei doi factori opuși, rata de progresie a stenozelor ateroslerotice, pe de o parte, și rata de dezvoltare a circulației colaterale, pe de altă parte. Funcția ventriculară reflectă, probabil, capacitatea cordului de a dezvolta o circulație colaterală suficientă pentru a compensa stenozele arteriale prezente. Vasele colaterale se dezvoltă ca răspuns la un „gradient ischemic", probabil datorită mediatorilor chimici sau factorilor de creștere induși de ischemie, care stimulează creșterea vaselor colaterale, însă această abilitate fiziologică variază în limite largi; unii pacienți cu boală trivasculară întinsă au funcție ventriculară normală, cu artere coronariene obturate și colaterale bine dezvoltate, în vreme ce alți pacienți cu boală mai puțin severă prezintă o alterare marcată a funcției cardiace și absența circulației colaterale.

Funcția ventriculară este exprimată, de obicei, prin fracția de ejecție a ventriculului stâng, o valoare între 0,55 și 0,70 fiind considerată normală; 0,35-0,55 moderat scăzută; iar sub 0,35, în special sub 0,20, sever scăzută. O fracție de ejecție sub 0,35 este adesea asociată cu insuficiența cardiacă congestivă intermitentă, iar sub 0,2-0,25 cu insuficiență cardiacă severă. Atunci când se evaluează o ventriculogramă, se analizează separat contracția segmentelor individuale ale peretelui ventricular – cum ar fi motilitatea parietală regională. Motilitatea parietală segmentară se clasifică în: normală, hipokinetică (alterată), akinetică (contracții reduse sau invizibile) sau diskinetică (contracție paradoxală, cum apare într-un anevrism ventricular stâng). Anomaliile de motilitatea parietală regională sunt utilizate pentru a facilita determinarea zonelor de injurie, iar ejecția globală este folosită pentru a determina funcția cardiacă generală, riscul operator și prognosticul pe termen lung.

Deși angiografia și ventriculografia sunt cele mai precise metode de evaluare a bolii coronariene, trebuie, de asemenea, subliniate unele limite ale tehnicii, întrucât se pot lua cu ușurință decizii eronate. O angiogramă indică severitatea și complexitatea bolii, însă nu reprezintă un ghid absolut de „operabilitate". În această decizie trebuie luate în calcul și date clinice și diagnostice. Este adeseori o eroare gravă decizia, bazată pe ventriculografie, de bypassare a unei artere afectate care irigă o zonă akinetică din cauză că segmentul ventricular este „cicatriceal". Alte metode paraclinice, cum ar fi PET sau scintigrafia cu taliu, pot evidenția ischemie reversibilă în aceste arii, care ar putea beneficia de revascularizație. Un pacient nu este „inoperabil" pentru că funcția ventriculară globală este sever redusă. Dacă un procent semnificativ de miocard prezintă semne de ischemie reversibilă și se consideră a fi viabil, dar „hibernant", de obicei pacientul va beneficia de revascularizația chirurgicală.

Indicațiile de bypass coronarian. Indicațiile pentru bypass-ul arterelor coronare se înscriu, în general, într-una din următoarele trei categorii: (1) angină cronică de gravitate variată, (2) angină instabilă și (3) complicații ale infarctului miocardic acut sau angina postinfarct.

Angina cronică de gravitate variată. Este general agreată ideea că pacienții cu angină severă, care nu răspund la terapia medicamentoasă, trebuie operați electiv. Atitudinea terapeutică adecvată este mai puțin clară atunci când pacienții prezintă boală coronariană severă, dar cu simptome mai puțin importante. De obicei, boala arterială coronariană este detectată datorită unei angine ușoare sau datorită unui test de stres pozitiv. De vreme ce angina nu este severă, revascularizația în scopul ameliorării simptomelor sau îmbunătățirii calității vieții iese din discuție. Întrebarea cheie la acești pacienți este: „va fi supraviețuirea îmbunătățită prin revascularizație?". Factorii precum severitatea și distribuția stenozelor coronariene și gradul disfuncției miocardice sunt utilizați pentru a determina ce pacienți vor beneficia de revascularizație chirurgicală, în vreme ce pacienții cu boală întinsă și funcție ventriculară scăzută nu răspund bine la terapia medicamentoasă. Alte teste, care evaluează importanța funcțională, procentul de miocard la risc și nivelul de activitate care induce ischemia, sunt utile în aprecierea nivelurilor de risc la pacienți, pentru a determina beneficiului potențial în urma tratamentului chirurgical.

Trei studii randomizate istorice au încercat să răspundă la întrebarea care dintre pacienții cu angină mai puțin severă ar obține un beneficiu de supraviețuire prin bypass-ul coronarian.

1. *The Veterans Administration Cooperative Study*. Acest studiu a cuprins 668 bărbați tratați între 1972 și 1974. Studiul demonstrează îmbunătățirea supraviețuirii pe termen lung la pacienții cu boală a trunchiului comun al coronarei stângi, tratați prin terapie chirurgicală. Începând cu acest studiu, majoritatea pacienților cu afectare semnificativă a trunchiului stâng au fost tratați prin revascularizație prin bypass coronarian, indiferent de simptomatologia lor, deoarece s-a demonstrat avantajul din punct de vedere al supraviețuirii.
2. *The European Coronary Surgery Study Group*. Acest studiu (1973-1976) a înregistrat randomizat bărbați cu vârsta sub 65 de ani, 57% cu angină ușoară și 42% cu angină moderată, cu terapie medicală sau chirurgicală. La pacienții cu boală univasculară, au fost găsite rate de supraviețuire egale. La pacienții cu afectare bivasculară, la care a fost prezentă o leziune proximală a arterei descendente proximale, și la cei cu afectare trivasculară s-a evidențiat un avantaj din punt de vedere al supraviețuirii pe termen lung la pacienții tratați chirurgical. Studiul a recomandat chirurgia inițială în cazul pacienților cu boală bivasculară și leziune proximală a arterei descendente anterioare și pentru pacienții cu boală coronariană trivasculară.
3. *Coronary Artery Surgery Study (CASS)*. Acest studiu multicentric a fost realizat în Statele Unite, între 1975 și 1979, randomizând tratamentul inițial în cazul pacienților cu angină ușoară și boală coronariană operabilă. Pacienții tratați medicamentos au putut fi tratați chirurgical la indicația cardiologului, pentru accentuarea anginei. După 10 ani, rezultatele au sugerat că supraviețuirea a fost îmbunătățită prin chirurgie la pacienții cu boală trivasculară, când funcția cardiacă a fost alterată. Nu s-au demonstrat avantaje prin chirurgia precoce la pacienții cu boală uni-, bi- sau trivasculară, atunci când funcția cardiacă era normală. Supraviețuirea a fost calculată pe baza intenției inițiale de tratament și un număr semnificativ de pacienți tratați la început medicamentos au fost supuși, în cele din urmă, intervenției chirurgicală. De exemplu, 38% dintre pacienții cu boală trivasculară tratați medicamentos au necesitat în final intervenție chirurgicală. Tratamentul chirurgical inițial a fost recomandat pacienților cu boală trivasculară și funcție ventriculară alterată, indiferent de simptome. Pe baza acestor date, pacienții cu simptomatologie minimă și funcție ventriculară bună pot fi tratați medicamentos în siguranță, în vreme ce chirurgia este recomandată de urgență când simptomele se agravează.

Alte cercetări și studii nerandomizate ce s-au realizat pe baza înregistrărilor globale ale CASS (atât la pacienți nerandomizați cât și la cei randomizați) au sugerat că intervenția chirurgicală poate îmbunătăți supraviețuirea și intervalul liber de evenimente coronariene la alți pacienți cu boală trivasculară. În mod similar, studiile au sugerat că pacienții cu boală bi- sau trivasculară, care prezintă ischemie la o solicitare cardiacă redusă în timpul testului de efort, au un prognostic rezervat cu tratament medicamentos și ar putea beneficia de intervenție chirurgicală precoce.

Un studiu realizat de Jones și colaboratorii (vezi mai jos Angioplastia versus chirurgia de bypass) a evaluat beneficiile pe termen lung ale chirurgie de bypass și angioplastiei, comparativ cu terapia medicamentoasă, la 9263 pacienți cu boală arterială coronariană documentată, tratați între 1984 și 1990. Tratamentul a fost nerandomizat, 2449 dintre pacienți beneficiind de tratament medicamentos, 3890 dintre pacienți fiind supuși chirurgiei de bypass și 2924 dintre pacienți angioplastiei. Ambele grupe cu tratament chirurgical au avut o supraviețuire pe termen lung mai bună decât grupul cu terapie medicamentoasă, pentru toate gradele de severitate a bolii.

În vreme ce majoritatea pacienților cu angină ușoară răspund bine la terapia medicamentoasă inițială, bypass-ul arterial coronarian determină îmbunătățirea supraviețuirii la pacienții cu simptome mai grave de ischemie, la pacienții cu afectarea trunchiului comun al coronarei stângi și la cei cu boală trivasculară, cu funcție ventriculară stângă alterată sau cu răspuns nefavorabil la testul de stres. La acești pacienți se recomandă operația de bypass. Unii pacienți cu boală trivasculară și funcție ventriculară bună și o parte dintre cei cu boală bivasculară și stenoză proximală strânsă (>95%) a arterei descendente anterioare răspund bine la tratamentul chirurgical, în special atunci când ischemia este ușor provocată printr-o solicitare cardiacă redusă.

Angina instabilă. „Insuficiența coronariană acută" există atunci când angina este persistentă sau rapid progresivă, în ciuda terapiei medicamentoase optimale. Aceasta survine ca urmare a unui status fiziologic acut, în care aportul sangvin către un segment miocardic este compromis sever, dar necroza nu a apărut încă. Fenomenul reprezintă, probabil, instabilitatea unei plăci ateromatoase arteriale coronariene, cu creșterea de volum a ei, trombus local și spasm, determinând o reducere bruscă a fluxului sangvin regional. Există un consens general asupra faptului că o modificare a caracterului anginei sau angina instabilă constituie o urgență medicală. Pacientul trebuie urgent spitalizat într-o unitate de terapie coronariană și abordat cum a fost prezentat în paragraful Terapia medicamentoasă. Dacă cererea de oxigen la nivel miocardic este redusă și fluxul sangvin colateral adecvat crescut pentru a compensa ischemia, angina regresează și recuperarea este rapidă. Acești pacienți vor primi aspirină și

heparină în plus față de terapia medicamentoasă standard. Se va practica de urgență cateterizarea cardiacă. Majoritatea pacienților cu angină instabilă necesită revascularizație prin angioplastie sau bypass coronarian, forma de terapie bazându-se pe anatomia regională. Pacienții cu angină instabilă, netratați, au o incidență crescută a infarctului miocardic și a decesului, de aici termenul de „angina preinfarct".

Intervenția chirurgicală după infarctul acut sau pentru angina postinfarct. Tratamentul infarctului miocardic a fost prezentat în capitolul Terapia medicamentoasă. Indicațiile pentru tratamentul chirurgical după infarctul acut sunt reprezentate de: infarctul subendocardic cu boală coronariană multivasculară și angina postinfarct, instabilitatea hemodinamică sau insuficiență cardiacă după infarct acut cu afectare asociată a trunchiului comun stâng sau boală multivasculară care nu se pretează la angioplastie. Șocul cardiogenic după infarctul miocardic este o indicație pentru cateterizarea cardiacă de urgență și angioplastie sau bypass coronarian, deoarece pentru supraviețuire este necesară revascularizația completă a zonelor neinfarctate. Alte indicații pentru tratamentul chirurgical după infarctul miocardic includ complicațiile mecanice ale infarctului miocardic, precum defectul septal vetricular, ruptura de mușchi papilar cu insuficiență mitrală acută și ruptura de miocard. Majoritatea pacienților stabili cu infarct miocardic vor fi supuși unui test de stres înainte de externare sau la 6 săptămâni. Dacă testul de stres e pozitiv, se realizează cateterizarea cardiacă. Bypass-ul coronarian poate fi recomandat dacă este prezentă boala trivasculară sau a trunchiului comun și în unele cazuri în care se descoperă leziuni proximale ale arterei descendente anterioare, care nu se pretează la angioplastie.

Insuficiența cardiacă congestivă ca o contraindicație. Singura contraindicație absolută pentru operația de bypass coronarian este insuficiența congestivă cronică și cardiomiopatia ischemică fără semne de angină sau ischemie reversibilă la PET sau scintigrafia cu taliu. În această situație, cea mai mare parte a mușchiului ventricular stâng este deja necrotică, astfel încât singurul mijloc de tratament util este transplantul cardiac. În contrast, insuficiența congestivă intermitentă, indusă de ischemie, manifestată prin episoade intermitente de edem pulmonar cu angină sau modificări ECG nu constituie o contraindicație pentru intervenția chirurgicală, ci reprezintă chiar o indicație fermă pentru intervenție imediată. Aceasta exprimă un grad sever de ischemie miocardică, ce poate progresa cu ușurință către un stadiu ireversibil sau deces. Episoadele intermitente evoluează, probabil, dintr-un episod ischemic acut care determină creșterea suficientă a presiunii telediastolice pentru a produce edem pulmonar.

Deși o fracție de ejecție sever redusă la valori de 0,20 la 0,25 sau mai puțin determină un risc operator crescut, nu constituie o contraindicație pentru intervenție chirurgicală. Acest concept eronat provine, probabil, din experiențele de început, cu prezervarea miocardică ineficientă, care produce un grad de infarctizare în timpul operației. Jones și colaboratorii au raportat studiile a 188 de pacienți cu o fracție de ejecție sub 0,35, dintre care aproximativ 24% aveau fracția de ejecție sub 0,20. Rata de mortalitate operatorie a fost de numai 2,1%. Pigott și Kouchoukos au raportat rezultatele a 192 de pacienți cu o fracție de ejecție mai mică de 0,35, dintre care 77 au fost operați, iar 115 au fost tratați medicamentos. Supraviețuirea la 7 ani a fost de 63% în grupul chirurgical, comparativ cu 34% în cel medical. Infarctul recurent a survenit la 19% dintre pacienții din grupul medical, comparativ cu 7% la cei din grupul chirurgical.

Rezultate similare au fost înregistrate într-o evaluare NYU a 157 de pacienți cu fracții de ejecție mai mici de 0,30, care au fost supuși bypasss-ului coronarian cu grefă. Angina a fost prezentă la 55%, dar insuficiența cardiacă congestivă severă a fost simptomul predominant la 24%. Rata de mortalitatea operatorie generală a fost de 7% și rata de supraviețuire cumulată la 4 ani a fost de 67%. Deși insuficiența cardiacă congestivă și hipertensiunea pulmonară au un impact negativ în supraviețuirea pe termen lung, supraviețuirea la 4 ani a fost de aproximativ 50% la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă severă și hipertensiune pulmonară.

Angioplastia versus chirurgia de bypass. Angioplastia coronariană transluminală dezvoltată de Gruentsig în 1978 a modificat în mod semnificativ tratamentul pacienților cu boală arterială coronariană. În Statele Unite se realizează anual peste 400.000 de angioplastii. Angioplastia se utilizează, în special, la pacienții cu afectare uni- sau bivasculară și stenoze coronariene distincte, deși indicațiile de angioplastie (terapia bazată pe cateter) se extind continuu pe măsură ce tehnologia se dezvoltă. Arterectomia direcțională și protezarea coronariană au avut rezultate superioare celor realizate prin angioplastia tradițională cu balonaș, reducând rata de restenozare la aproximativ 20-30%. Angioplastia a devenit terapia alternativă cea mai larg utilizată pentru majoritatea pacienților cu boală arterială coronariană, inclusiv pentru cei mai mulți pacienți cu boală multivasculară.

Câteva studii ample au comparat rezultatele bypass-ului chirurgical și cele după angioplastie, în încercarea de a evidenția tratamentul cel mai adecvat pentru diverse grupe de pacienți. Două studii importante și o metaanaliză a trei trialuri randomizate ample suplimentare sunt prezentate pe scurt aici:

1. *Studiul BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation).* Acest studiu, sponsorizat de NIH, a înregistrat randomizat pacienți cu boală coronariană multivasculară, cu grefă de bypass a arterei coronare (CABG, N=914) sau cu angioplastie coronariană transluminală percutanată (PTCA, N=915). Toți pacienții prezentau boală multivasculară pretabilă la angioplastie, în opinia echipei de cardiologie invazivă, exceptând pacienții cu boală multivasculară difuză, care au fost considerați în afara indicației. Timpul mediu de urmărire a fost de 5,4 ani, rata de evenimente intraspitalicești pentru CABG și pentru PTCA a fost de 1,3% și respectiv 1,1% pentru mortalitate, 4,6% și respectiv 2,1% pentru infarctul miocardic și 0,8 și respectiv 0,2% pentru accident vascular cerebral. Rata de supraviețuire la 5 ani a fost de 89,3% pentru CABG și 86,3% pentru PTCA. În cinci ani, 8% dintre cei la care s-a realizat CABG au necesitat proceduri suplimentare de revascularizație, 54% dintre cei la care s-a realizat PTCA au necesitat revascularizație suplimentară și 31% au necesitat intervenție chirurgicală. Pentru pacienții diabetici, supraviețuirea la 5 ani a fost de 80,6% după CABG și 65,5% după PTCA (p=0,003).
2. *Studiul nerandomizat al Universității Duke.* Acest raport, realizat de Jones și colaboratorii, este un studiu de supraviețuire pe termen lung, cuprinzând 9263 pacienți tratați la Duke University între 1984 și 1990, comparând terapia medicamentoasă, bypass-ul chirurgical al arterei coronare și angioplastia. CABG și

PTCA au rate de supraviețuire mai bune decât terapia medicamentoasă în toate subgrupurile anatomice, dar îmbunătățirea supraviețuirii a fost mai mare pentru PTCA la pacienții cu boală univasculară și la pacienții cu boală bivasculară fără o stenoză strânsă (sub 95%) a arterei descendente anterioare stângi. CABG a furnizat rate de supraviețuire mai bune decât terapia medicamentoasă și PTCA la pacienții cu boală bivasculară și o stenoză strânsă (> 95%) a arterei descendente anterioare stângi.

3. *Metaanaliza studiilor randomizate.* Sim și colaboratorii au prezentat o metaanaliză bazată pe 3077 pacienți cuprinși în studii randomizate, altele decât BARI, care compară rezultatele PTCA cu rezultatele CABG. S-a descoperit că riscul procedurii inițiale este cu 15% mai mare după CABG decât după PTCA și riscul periprocedural de infarct miocardic a fost cu 38% mai mare după CABG decât după PTCA. Pentru pacienții care au supraviețuit procedurii inițiale, riscurile ulterioare pentru deces cardiac și infarct miocardic nefatal au fost doar de două treimi (odds ratio = 0,67, *p=0,02*) pentru pacienții cu CABG față de pacienții cu PTCA.

Rezumat. Comparând CABG și PTCA pentru tratamentul pacienților cu boală arterială coronariană, rezultatele generale au demonstrat că PTCA și CABG sunt la fel de sigure și amândouă asigură ameliorarea importantă a anginei. Pacienții supuși PTCA prezintă durere redusă legată de intervenție, o spitalizate mai scurtă, mai puține infarcturi periprocedurale și ameliorarea imediată a anginei, egală comparativ cu pacienții cu CABG. PTCA poate oferi un beneficiu precoce în ceea ce privește supraviețuirea, față de pacienții cu CABG în boala univasculară și la pacienții cu boală bivasculară cu o stenoză mai mică de 95% a arterei descendente anterioare stângi. Revascularizația este mai puțin completă prin PTCA, iar restenozarea reprezintă o problemă semnificativă, conducând la o rată mai mare a intervențiilor ulterioare. Aproximativ jumătate dintre pacienții supuși PTCA necesită o intervenție ulterioară în primii cinci ani și aproximativ o treime necesită bypass chirurgical.

CABG asigură o revascularizație mai completă și o ameliorare mai bună a anginei pe termen lung. După CABG, mai puțin de 10% dintre pacienți necesită revascularizație ulterioară în primii 5-7 ani. CABG determină îmbunătățirea supraviețuirii la pacienții diabetici, la o parte dintre pacienți cu boală trivasculară și, posibil, la pacienții cu boală bivasculară și o stenoză strânsă (peste 95%) a arterei descendente anterioare stângi.

Ischemia silențioasă. Pentru a preveni dezvoltarea afectării ventriculare întinse, secundare bolii coronariene, așa-numitul ventricul stâng cu disfuncție, cu o fracție de ejecție de 0,20-0,25 sau chiar mai redusă, este nevoie de o terapie mai bună. Este deconcertant faptul că acești pacienți au adeseori o conduită medicală bună, pentru că boala lor coronariană a fost recunoscută cu ani în urmă și nu au înregistrat nici infarcte majore recurente, nici angină severă. În ciuda terapiei și supravegherii medicale periodice, boala a avansat silențios. Pentru identificarea acestor pacienți și pentru practicarea precoce a operației de bypass, sunt necesare metode suplimentare, altele decât severitatea anginei. Este ca și cum acești pacienți ar avea ischemie silențioasă, asimptomatică, evolutivă. Este indicată investigarea periodică prin teste de stres a pacienților cunoscuți cu boală coronariană. Pot fi utile testul de stres cu taliu sau monitorizarea digitală timp de 24 de ore a ischemiei pe ECG. Pacienții cu ischemie silențioasă severă sau cu un test de stres pozitiv trebuie supuși cateterizării cardiace și revascularizației, dacă un procent important de miocard este în pericol.

Cardiomiopatia ischemică. Pacienții cu cardiomiopatie ischemică și insuficiență cardiacă congestivă refractară au fost tratați prin transplant cardiac, cu o rată de supraviețuire la un an și la cinci ani de aproximativ 90% și respectiv 60%. Când se demonstrează existența ischemiei reversibile la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, se practică operația bypass standard, care determină o rată de supraviețuire similară la cinci ani.

Carpentier, Magovern și alții au încercat un procedeu denumit cardiomioplastie pentru augmentarea funcției ventriculului stâng la pacienții cu cardiomiopatie ischemică. Acest procedeu se bazează pe stimularea programată a mușchiului latissimus dorsi pentru asistare biomecanică cardiacă, înfășurând ulterior mușchiul în jurul cordului și stimulând contracții musculare sincronizate pentru a amplifica volumul bătaie cardiac. Cardiomioplastia a înregistrat rezultate contradictorii, cu un beneficiu demonstrabil redus pe termen lung.

Tehnica operatorie pentru bypass-ul arterei coronare. Operația standard de bypass al arterei coronare se realizează printr-o incizie mediană la nivelul sternului (Fig. 18-3), utilizând bypass-ul cardiopulmonar, hipotermia sistemică moderată (28-32°C) și criocardioplegia pentru protecția miocardică intraoperatorie (vezi anterior Protecția miocardică).

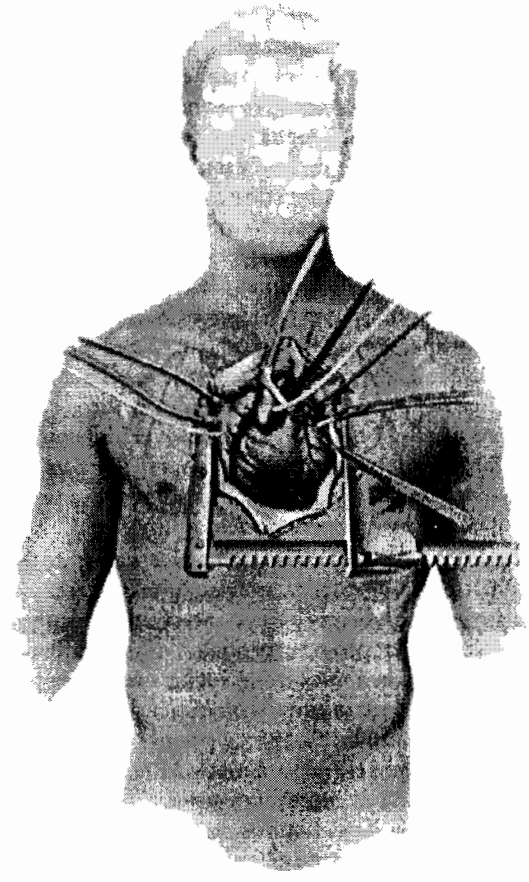


Fig. 18-3. Incizia sternală mediană *(fotografie prin amabilitatea Heartport, Inc., Redwood City, CA.)*

În trecut, *grefoanele venoase* erau utilizate în majoritatea cazurilor (Fig. 18-4). Grefa din vena safenă este încă utilizată ca și proteză pentru unele dintre bypass-urile distale la majoritatea pacienților cu boală multivasculară. Când se utilizează grefe venoase, se recoltează vena safenă mare de la nivelul piciorului și se aplică ligaturi sau hemoclipuri la nivelul colateralelor. Diametrul optimal pentru grefonul venos este de aproximativ 4,0 mm. Se evită cu atenție traumatizarea severă a venei, care este spălată blând cu o soluție diluată de heparină-cristaloid, fără a fi destinsă exagerat. Dacă vena safenă mare nu este disponibilă sau când calitatea venei este redusă, vena safenă mică și vena cefalică reprezintă alternative acceptabile. La pacienții care necesită mai multe grefe, incizia poate fi extinsă de-a lungul întregului picior, în funcție de numărul grefelor necesare.

Anastomoza safenă proximală-aortă conectează fiecare grefon venos la aorta ascendentă. Acest lucru se realizează după desăvârșirea grefelor distale sau înainte de începerea bypass-ului, cu construcția ulterioară, în serie, a anastomozelor distale. La unii pacienți, în special la cei cu boală aterosclerotică severă la nivelul aortei ascendente, toate anastomozele distale și proximale se realizează într-un singur timp de clampare pentru a evita plasarea pensei parțial ocluzive la nivelul leziunii aortice.

De obicei, numărul anastomozelor coronariene distale variază între 2 și 6. Cu cordul oprit și răcit, se realizează o arteriotomie mică, de 5-6 mm la nivelul arterei coronare, introducând o zonă moale a vasului în spatele obstrucției. Se realizează o anastomoză safeno-coronariană termino-laterală cu fir cardiovascular continuu monofilament 7-0, folosind o tehnică de sutură microvasculară. Se utilizează, în mod obișnuit, amplificarea optică de 3-4 ori, permițând realizarea unei anastomoze exacte pe un cord oprit.

Artera mamară internă stângă (artera toracică internă) este folosită ca proteză inițială, la marea majoritate a pacienților, de obicei pentru a grefa artera descendentă anterioară stângă (Fig. 18-5A)

Fig. 18-4. Fotografie operatorie a unui bypass triplu-coronarian, cu grefe inversate din vena safenă

Artera mamară internă este coborâtă de pe fața internă a peretelui toracic anterior de parte stângă, ca un grefon pediculat in situ. Ea reprezintă un conduct viu care rămâne conectat proximal la artera subclavie de origine. Artera mamară internă rămâne metabolic activă și își mărește dimensiunea în timp, ca răspuns la solicitare și la flux. Artera mamară este rezistentă la boala aterosclerotică intrinsecă și rareori devine stenotică secundar aterosclerozei.

Datorită acestor caracteristici favorabile, în ultimii ani a fost susținută utilizarea extinsă a arterei mamare ca și proteză, iar grefarea mamară bilaterală a fost realizată cu frecvență crescută la pacienții nediabetici. După atașarea grefelor venoase distale, se realizează grefele mamare de bypass în manieră termino-laterală, prin sutură continuă 7-0 sau 8-0. Uneori, se practică grefe de bypass mamare secvențiale, realizând anastomoze latero-laterale pentru mai multe vase.

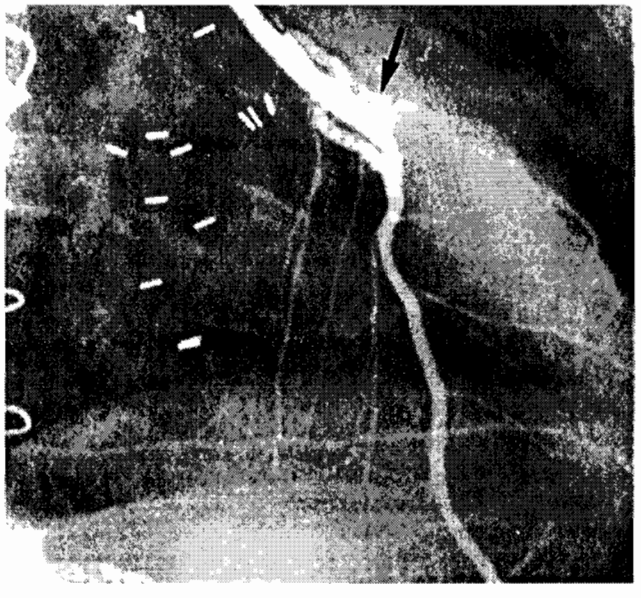
De când Grondin a raportat în 1984 deteriorarea alarmantă a grefelor venoase între al cincilea și al zecelea an după operație, arătând că grefele cu arteră mamară internă rămân permeabile, fără deteriorare tardivă, la 90-95% dintre pacienți, aplicarea pe scară largă a grefei mamare interne stângi a devenit terapia standard. Au fost stabilite date certe privind grefarea mamară internă: (1) la 10 ani, 95-98% dintre grefe sunt deschise, rată care este reproductibilă (Fig. 18-5 B), fără semne de deteriorare sau stenoză tardivă după primele luni postoperatorii. Artera mamară internă pare a fi relativ imună la ateroscleroză; (2) o arteră mamară deschisă își poate mări dimensiunile substanțial după un număr de ani, probabil ca răspuns la reducerea rezistenței periferice în patul vascular coronarian, ateroscleroza obturând vasele adiacente. Această capacitate extraordinară, de a-și mări dimensiunile în timp, indică posibilitatea de a construi anastomoze multiple pornind de la o singură arteră mamară; (3) studiile arată că grefele mamare bilaterale sau secvențiale pot fi realizate la pacienții fără un risc deosebit, cu o morbiditate nesemnificativă. În câteva rapoarte importante, Lytle și colaboratorii au descris experiența în grefarea mamară bilaterală la 500 de pacienți, cu o morbiditate ușor crescută.

Loop și colaboratorii au comparat longevitatea la pacienții la care s-a practicat o grefare mamară cu cei la care au fost utilizate doar grefe venoase. Studiile au inclus 2306 grefe mamare interne și 3625 grefe venoase. S-a înregistrat o diferență semnificativă statistic în supraviețuirea la 10 ani, care a devenit treptat evidentă între 5 și 10 ani de la operație. Rezultatele au sugerat că utilizarea unui singur bypass mamar poate reduce incidența simptomelor recurente la 10 și la 15 ani și aceste rezultate pot fi îmbunătățite și mai mult prin utilizarea grefelor mamare duble, la pacienții selectați corespunzător.

Studiile disponibile privind grefele arteriale mamare „libere", în care artera a fost secționată și reimplantată în aortă, la fel ca în procedura ce utilizează o grefă de venă safenă, sugerează rezultate rezonabil de bune la mai mult de 10 ani. La 10 ani, aproximativ 70-80% dintre grefele mamare libere sunt deschise, aceste rate fiind puțin mai bune decât pentru grefa venoasă, dar nu la fel de bune ca cele pentru grefele pediculate mamare in situ. Grefele mamare libere sunt utilizate când artera mamară nu are o lungime corespunzătoare pentru a ajunge la destinație ca o grefă in situ.

Conduite alternative. Încurajați de succesul grefei de mamară internă, chirurgii au explorat utilizarea altor conducte arteriale, în încercarea de a obține rate mai bune pe termen lung în ceea ce privește menținerea deschisă a grefei, decât cele

A



B

Fig. 18-5. *A.* Fotografie operatorie a unei anastomoze între artera mamară internă stângă și artera descendentă anterioară stângă. Anastomoza a fost realizată cu ajutorul amplificării optice, tehnicii microvasculare și o sutură continuă 8-0. *B.* Angiogramă coronariană de urmărire la cincisprezece ani, evidențiind o grefă de bypass larg deschisă între artera mamară internă stângă și artera descendentă anterioară stângă. Grefa de arteră mamară este, realmente, liberă de ateroscleroză.

obținute cu grefe de venă safenă. Cel mai larg utilizată a fost *grefa de arteră radială.* Utilizarea arterei radiale a fost reconsiderată de Acar și Carpentier în 1992, când rezultatele tardive au arătat o rată de menținere a lumenului excelentă la 15 ani, la mai mulți pacienți. Se practică de rutină un test Allen și investigații Doppler anticipate, pentru a evalua fluxul sangvin la nivelul mâinii, cu artera radială prelevată ca o grefă liberă. Deoarece artera radială are tendința la spasm, se utilizează introperator blocanți ai canalelor de calciu în administrare intravenoasă. Rapoartele realizate de Acar, Cann și alții au înregistrat rate precoce de viabilitate a grefei de 93-96%.

Artera gastroepiploică dreaptă a fost utilizată ca o grefă pediculată in situ sau ca grefă liberă. La fel ca și artera radială, artera gastroepiploică are tendință la spasm și rata de viabilitate precoce a grefei a fost raportată a fi aproximativ 95%. A fost, de asemenea, utilizată *artera epigastrică inferioară* ca grefă liberă, cu rate asemănătoare de viabilitate. Artera epigastrică inferioară are o lungime de doar 10-12 cm și un diametru de 1,5-2 mm și, de aceea, se pretează a fi utilizată doar ca o ramură diagonală sau marginală înaltă.

Chirurgia cardiacă a extins utilizarea conductelor arteriale în încercarea de a îmbunătăți permeabilitatea pe termen lung a grefelor de by-pass. Deși acest concept este atractiv, sunt necesare rezultate angiografice tardive cu conducte arteriale alternative înainte de a putea determina cu exactitate dacă această modalitate de abordare determină rate tardive de permeabilitate mai bune decât grefele venoase.

Endarterectomia coronariană, așa cum a fost susținută de Johnson și colaboratorii, este posibilă ca o procedură suplimentară la grefa de bypass, pentru pacienții cu boală coronariană difuză, dar este rareori necesară, deoarece ariile segmentare ale arterelor coronare sunt, de obicei, adecvate grefării prin bypass. Majoritatea pacienților cu boală difuză sunt mai bine tratați prin grefe multiple decât prin endarterectomie, chiar și în situația în care doar o parte a vasului este lezat, deoarece endarterectomia prezintă un risc crescut de ocluzie tardivă prin fibroză progresivă. La pacienții selecționați, se practică o endarterectomie prelungită, care permite grefarea ulterioară a unui vas altfel nebypassabil.

După întreruperea bypass-ului cardio-pulmonar se măsoară ratele de flux la nivelul grefelor, cu un senzor de flux, pentru a determina permeabilitatea grefei, înregistrând, de obicei, o rată medie de flux de 50-150 ml/minut, dacă vasul are o curgere adecvată. Rata de flux poate fi utilizată pentru comparația ulterioară, dacă statusul clinic al pacientului se modifică.

Conduită postoperatorie. Îngrijirea inițială se acordă într-un salon postoperator sau într-o unitate de terapie intensivă, pacientul fiind transferat apoi într-o unitate de terapie monitorizată intermediară și, în cele din urmă, într-un salon obișnuit. Majoritatea pacienților fără complicații sunt externați în 5-7 zile. Activitatea este crescută gradat în primele 6-8 săptămâni, de obicei cu un program progresiv de mers de-a lungul primelor 2-3 săptămâni, realizat acasă. Cu toate acestea, pacienții mai în vârstă necesită adesea un program de reabilitare cardiacă mult mai riguros. Activitatea completă este reluată după 6-8 săptămâni. Dacă este planificat un efort intens, se recomandă un test de stres. Terapia pe termen lung include tratament antiagregant cu aspirină și reducerea factorilor agresivi de risc. Dacă este necesar, se utilizează medicamente care reduc colesterolul pentru a ajunge la nivelurile dorite ale colesterolului seric. Sunt tratate hipertensiunea și diabetul, iar fumatul trebuie evitat.

Rezultate precoce. *Mortalitatea operatorie.* Rata de mortalitate operatorie pentru bypass-ul arterei coronare este de 1-3%, riscul variind în funcție de numărul factorilor de risc prezenți. Societatea de Chirurgie Toracică are o Bază de Date Națională privind chirurgia cardiacă pentru a determina rezultatele pe scară națională și a stabili variabilele de risc preoperatorii. Acestea sunt reprezentate de: sexul feminin, vârsta peste 65 de ani, diabet, insuficiență renală, hipertensiune sistemică sau pulmonară, boală vasculară periferică sau accident vascular cerebral în antecedente, cardiomegalie, boală pulmonară obstructivă cronică, tratament imunosu-

presor, chirurgie cardiacă în antecedente, chirurgie necardiacă în antecedente, tromboliză recentă sau angioplastie coronariană transluminală percutanată, infarct miocardic în antecedente, angină instabilă, aritmii, șoc cardiogenic, medicație inotropă preoperatorie, balon de contrapulsație intraaortică preoperatorie, insuficiență cardiacă preoperatorie sau status NYHA funcțional clasa a IV-a, chirurgie de urgență, afectare trivasculară sau a trunchiului principal stâng, boală cardiacă valvulară concomitentă, fracție de ejecție scăzută (< 0,50) și presiune tele-diastolică ventriculară stângă crescută (tabelul 18-2). S-au făcut numeroase încercări de realizare a unor ecuații bazate pe metode statistice pentru a stabili „riscul posibil" la anumiți pacienți sau grupe de pacienți în funcție de numărul factorilor de risc prezenți. Aceste aproximări au înregistrat oarece succes, dar nu sunt întotdeauna veridice.

Morbiditatea operatorie. Cele mai frecvente complicații perioperatorii după chirurgia de by-pass coronarian sunt: infarctul miocardic, hemoragia și accidentul vascular cerebral, care apar la aproximativ 2-4% dintre pacienți. Alte complicații sunt reprezentate de infecția sternală, tamponada cardiacă, disecția aortică, reintervenția pentru ocluzia grefei, aritmia cardiacă, stopul cardiac, insuficiența renală, complicații gastrointestinale, insuficiența respiratorie și insuficiența multiorganică.

Accidentul vascular cerebral este o complicație severă, care apare cu o frecvență globală de 2%, dar cu o incidență de 10% la pacienții în vârstă de 70-80 de ani. Cea mai frecventă cauză de accident vascular cerebral este, probabil, embolizarea unui fragment aterosclerotic din aorta ascendentă sau din arcul aortic, deși boala arterială cardiacă și embolii de la nivelul cordului sunt alte cauze potențiale.

Boala carotidiană asimptomatică este rareori o cauză importantă de accident vascular cerebral perioperator. Boala arterială carotidiană este, în primul rând, tratată chirurgical la pacienții cu simptome de ischemie acută. Dacă pacientul prezintă simptome cerebrale secundare bolii carotidiene și simptome coronariene severe, intervențiile chirurgicale pot fi realizate concomitent. Dacă simptomele coronariene sunt ușoare și boala carotidiană este severă, se practică întâi endarterectomie carotidiană cu anestezie locală și monitorizare corespunzătoare. În absența simptomelor carotidiene, sunt puține date care să arate un beneficiu secundar realizării endarterectomiei carotidiene în același timp cu bypass-ul coronarian. Excepții se pot înregistra la pacienții cu ocluzie carotidiană unilaterală completă și stenoză subtotală la nivelul carotidei controlaterale și la unii pacienți cu stenoze cu ocluzie mai mare de 95% la nivelul emisferei dominante. Acești pacienți pot beneficia de o procedură combinată, în ciuda absenței simptomelor cerebrale.

O atenție considerabilă a fost concentrată asupra bolii aterosclerotice preexistente, nerecunoscute, la nivelul aortei ca o sursă de emboli și cauză de accident vascular cerebral, în special la pacienții mai în vârstă. Utilizarea intraoperatorie a ecocardiografiei este foarte utilă din acest punct de vedere, deoarece această tehnică poate detecta cu rapiditate ateromul intraluminal, care este îndepărtat sau evitat în timpul intervenției chirurgicale. La pacienții cu vârstă peste 70 de ani, se utilizează adeseori o canulă specială pentru arcul aortic, cu vârful plasat sub orificiul arterei subclavii stângi, pentru a evita dislocarea de fragmente aterosclerotice din arcul transvers, prin jetul de sânge ce provine din canula de perfuzie. La pacienții cu boală palpabilă la nivelul aortei sau cu boală intraluminală evidențiabilă

Tabelul 18-2

Variabilele care influențează riscul operator pentru grefa de bypass arterial coronarian (după baza de date a Societății de Chirurgie Toracică din 1993-1994)

Variabila de risc	*Rată de risc*
sex feminin	1,70
necaucazian	1,20
diabet	1,50
insuficiență renală	3,40
hipertensiune	1,40
hipertensiune pulmonară	2,80
accident cerebrovascular	2,10
cardiomegalie	2,20
boală pulmonară obstructivă cronică	1,70
terapie imunosupresoare	2,00
bypass coronarian în antecedente	2,70
operație valvulară în antecedente	2,20
altă intervenție chirurgicală în antecedente	2,20
intervenție chirurgicală necardiacă în antecedente	2,00
PTCA <6 ore	2,30
tromboză <6 ore	2,80
infarct miocardic în antecedente < 21 de zile versus fără infarct miocardic	2,10
infarct miocardic în antecedente > 21 de zile versus fără infarct miocardic	1,40
șoc cardiogenic	7,10
aritmie	2,10
angină instabilă	1,50
tratament digitalic	1,90
inhibitori ACE	1,40
nitrați intravenos	1,80
antiaritmice	2,00
anticoagulante	1,40
diuretice	2,00
medicație inotropă	5,20
NYHA clasa a IV-a versus clasa I-a	2,80
boală aortică	2,10
boală mitrală	2,30
boală tricuspidiană	3,00
boală pulmonară	1,80
reintervenție	2,80
electivă	0,50
neelectivă	2,10
boală trivasculară versus univasculară	1,60
boala trunchiului principal stâng	1,60
IABP preoperator	3,80
vârstă peste 65 de ani	2,40
FE < 0,50	2,10
PTDVS 15 mmHg	1.60
presiunea sistolică AP 30 mmHg	2,10
presiunea diastolică AP 15 mmHg	2,10
presiunea de închidere AP 15 mmHg	2,30

Total pacienți incluși în grup: 146.365. Numărul supraviețuitorilor postoperator în grup: 141.457. Numărul deceselor operatorii în grup: 4.908. PTCA = angioplastie coronariană transluminală percutanată; ACE = enzima de conversie a angiotensinei; NWHA = New York Heart Association; IABP = balon de contrapulsație intraaortică; FE = fracție de ejecție; PTDVS = presiunea telediastolică în ventriculul stâng; AP = artera pulmonară.

prin evaluare ecocardiografică transesofagiană, aorta poate fi explorată chirurgical utilizând tehnica de stop circulator. Aorta poate fi rapid explorată printr-o aortotomie de 3-5 cm corespunzător plasată și fragmentele aterosclerotice desprinse sunt îndepărtate. Apoi pensa aortică este plasată într-un loc corespunzător selecționat, liber de fragmente. Alte manevre prin care se evită embolizarea sunt reprezentate de: plasarea unei canule aortice într-o arie nedisecată de la nivelul aortei, utilizând palparea intraoperatorie și ecocardiografia transesofagiană de ghidaj. Pensele parțial ocluzive nu trebuie plasate pe ariile cu leziuni; în unele cazuri, toate anastomozele proximale și distale sunt realizate în timp ce pensa este pe loc pentru a evita manipularea nejustificată a aortei. Rareori, la pacienții cu boală întinsă, aorta este înlocuită sau întreaga intervenție se realizează în timpul stopului circulator. Grija pentru riscurile inerente datorită leziunilor aortice a permis utilizarea unor tehnici variate, care au redus riscul accidentului vascular perioperator.

Rezultate tardive. *Ameliorarea anginei.* Ameliorarea anginei este cel mai spectaculos aspect al chirurgiei de bypass coronarian. Angina este complet ameliorată sau marcat redusă la peste 90-95% dintre pacienți. Angina persistentă indică aproape întotdeauna ocluzia grefei sau că o arteră sever afectată nu a fost bypassată.

Angina recurentă precoce este rară după chirurgia de bypass; reintervenția este necesară la mai puțin de 10% dintre pacienți în primii 5 ani. Angina recurentă apare, mai frecvent, între 5 și 15 ani, în paralel cu dezvoltarea ocluziei tardive a grefei. Dacă reapare angina severă, se practică de urgență angiografie. La majoritatea pacienților, angina recurentă este secundară uneia din următoarele două cauze – stenoza sau ocluzia unei grefe de bypass sau progresia bolii în circulația inițială. Oricare dintre situații poate fi tratată prin repetarea bypass-ului cu grefă sau prin angioplastie. Postoperator, controlul atent al factorilor de risc reduce riscul anginei recurente, la fel ca și utilizarea unei grefe mamare interne.

Permeabilitatea grefei. Cu o tehnică operatorie adecvată, combinată cu utilizarea preoperatorie a terapiei antiagregante, ratele de permeabilitate precoce a grefei venoase depășesc 95%. Permeabilitatea precoce a grefei este determinată, în principal, de tehnica operatorie și de dimensiunea vasului adăugat, vasele mici (< 1 mm) obturându-se mai frecvent. În primii cinci ani după operație, permeabilitatea grefei venoase rămâne relativ stabilă, scăzând cu 1-2% pe an, datorită hiperplaziei intimale la nivelul venei, rata de permeabilitate la cinci ani fiind de aproximativ 80-85%. Hiperplazia intimală poate fi agravată prin traumatizarea venei sau prin supradistensie în timpul operației, acest proces fiind legat de eliberarea locală de factori de creștere sau de o exprimare genetic crescută a semnalelor mitogene.

În intervalul de timp de la 5 la 15 ani după intervenția chirurgicală, există o amplificare semnificativă a bolii aterosclerotice la nivelul grefelor venoase, determinând o rată de permeabilitate a grefei venoase la 10 ani de aproximativ 60%, ateroscleroza severă afectând multe dintre grefele rămase permeabile. Permeabilitatea tardivă a grefei este îmbunătățită prin tratament antiagregant pe termen lung (aspirină) și prin controlarea factorilor de risc de natură cardiacă. Oprirea fumatului și controlul colesterolului sunt deosebit de importante, deoarece ocluzia tardivă a grefei este de cinci până la șapte ori mai mare la fumători și la pacienții cu hipercolesterolemie persistentă.

În ultimii câțiva ani, utilizarea arterei mamare interne a crescut extrem de mult, inclusiv utilizarea mai frecventă a grefelor mamare bilaterale și secvențiale. Rata de permeabilitate la 10 ani este peste 95% pentru o grefă arterială mamară internă stângă și de 80-90% pentru o grefă arterială mamară internă dreaptă. Insuccesele sunt, în principal, tehnice, deoarece artera mamară dezvoltă mai târziu ateroscleroză de grefă. Impactul conductelor arteriale alternative asupra permeabilității tardive a grefei rămâne a fi determinat, dar rezultatele precoce sugerează că grefele arteriale pot rămâne permeabile mai mult timp decât grefele venoase.

Progresiunea aterosclerozei. Studiile angiografice tardive au înregistrat o progresiune severă a aterosclerozei în arterele coronariene native, la o proporție importantă dintre pacienți, reprezentând 5-10% pe an și afectând, în cele din urmă, peste o jumătate dintre pacienți. Necesitatea controlului factorilor de risc cardiaci este extrem de importantă. Diabetul trebuie îndeaproape controlat, iar întreruperea fumatului este esențială. La pacienții obezi, pierderea în greutate este puternic încurajată. Se recomandă efort moderat atâta timp cât revascularizația este completă și funcția cardiacă este corespunzătoare.

Studii ample au demonstrat că reducerea nivelurilor plasmatice de colesterol total și colesterol legat de lipoproteine cu densitate mică (LDL) determină o reducere semnificativă în progresiunea aterosclerozei, demonstrând o reducere cu 2% a riscului coronarian pentru fiecare reducere de 1% a nivelului colesterolului plasmatic. Postoperator, pacienții sunt trecuți la un regim sărac în grăsimi și sărac în colesterol, iar ingestia de carne sau de alimente bogate în grăsimi saturate este redusă. Se acordă atenție valorii colesterolului total și raportului dintre nivelul colesterolului legat de lipoproteine cu densitate mare (HDL) și nivelul LDL colesterolului. Valoarea colesterolului total trebuie să fie mai mică de 200 mg/dl sau LDL colesterol mai mic de 100 mg/dl; pentru a atinge aceste valori, vor fi utilizate, în funcție de necesități, medicamente care scad nivelul lipidelor.

Îmbunătățirea funcției ventriculare. Folosind primele tehnici de chirurgie cardiacă, îmbunătățirea funcției ventriculare afectate nu a putut fi demonstrată după intervenția chirurgicală, probabil datorită protecției miocardice inadecvate. Cu tehnicile actuale de prezervare miocardică, fracția de ejecție se îmbunătățește, adeseori ca răspuns la exercițiu, după intervenția chirurgicală. Asemănător, motilitatea parietală regională se ameliorează frecvent în zonele ischemice. Pacienții supuși bypass-ului coronarian au un răspuns funcțional la efort îmbunătățit semnificativ, comparativ cu pacienții tratați medicamentos. Această ameliorare durează 10 ani și chiar mai mult la pacienții care au primit grefe mamare.

Aritmiile și moartea subită. De obicei, aritmiile sunt puțin ameliorate la pacienții cu cicatrice miocardică preoperatorie importantă. Dimpotrivă, la pacienții cu ischemie evolutivă și funcție ventriculară bună, aritmiile pot fi semnificativ ameliorate, deoarece cauza fundamentală o reprezintă ischemia. Tratamentul medicamentos eficient al aritmiilor este semnificativ îmbunătățit prin utilizarea pe scară largă a blocanților beta-adrenergici și a altor medicamente, cum ar fi amiodarona. Utilizarea tot mai frecventă a monitorizării Holter timp de 24 de ore și a studiilor electrofiziologice a îmbunătățit eficiența terapiei antiaritmice. Pacienții cu tahicardie ventriculară recurentă sunt eficient tratați prin ablație electrică. În cazurile refractare, poate fi necesar un defribrilator implantabil. Moartea subită tardivă, în principal prin aritmii, rămâne o posibilitate la orice pacient cu boală arterială coronariană.

Influența tratamentului medicamentos și chirurgical asupra „morții subite" a fost raportată în urma rezultatelor obținute cu peste 13.000 de pacienți într-un studiu CASS. Pe o perioadă de 4-5 ani, moartea subită a apărut la 452 dintre pacienți (3,4% din grupul de studiu). Aceasta a reprezentat 6% dintre pacienții tratați medicamentos și numai 2% dintre pacienții tratați chirurgical.

Longevitatea. Influența bypass-ului coronarian asupra longevității depinde de severitatea anatomică a leziunilor coronariene, de gradul ischemiei reversibile, de funcția cardiacă subiacentă și de gradul de revascularizație. Cercetările au demonstrat îmbunătățirea supraviețuirii prin chirurgie, comparativ cu terapie medicamentoasă la pacienții cu boală bivasculară și o stenoză proximală strânsă a arterei descendente anterioare stângi, la pacienții cu boală trivasculară și ischemie ușor de indus sau cu funcție ventriculară stângă deprimată și la pacienții cu boală a trunchiului principal stâng. Chirurgia de bypass coronarian înregistrează un impact semnificativ asupra longevității la pacienții simptomatici și la grupurile anatomice prezentate.

Supraviețuirea în primii 5-7 ani după chirurgia de bypass este asemănătoare cazurilor control similare, ce se potrivesc ca vârstă și sex la pacienții cu funcție ventriculară stângă bună. Loop și colaboratorii au constatat că ratele de supraviețuire la 5 ani, la diferite grupuri de pacienți, sunt de 90-93%. Kirklin și colaboratorii au raportat o rată de supraviețuire la 5 ani de 89% după triplu bypass. O rată de supraviețuire la 10 ani de 75-88 % la câteva mii de pacienți a fost raportată de Cosgrove și colaboratorii. Rata de supraviețuire la 10 ani a variat între 84% cu o funcție ventriculară normală și 54% cu afectare cardiacă severă. Supraviețuirea la mai mult de 10 ani poate fi semnificativ îmbunătățită prin utilizarea arterei mamare interne, cu o rată de supraviețuire la 10 ani de aproximativ 90% la cei care au primit grefe mamare. Decesul tardiv, la fel ca și angina recurentă, se constată de obicei a fi rezultatul stenozei unei grefe de bypass inserată anterior sau afectării progresive a unui vas negrefat.

Tendințe noi

Chirurgia de bypass coronarian neinvazivă. Unul dintre cele mai importante progrese în chirurgia cardiacă, în ultimii 20 de ani, a fost introducerea bypass-ului coronarian direct minim invaziv (MIDCAB – minimally invasive direct coronary artery bypass). Această procedură este de asemenea cunoscută ca o operație de bypass prin toracotomie limitată anterioară mică (limited anterior small thoracotomy - LAST) sau chirurgie de bypass „prin gaura cheii". O abordare extinsă a chirurgiei cardiace minim invazive a fost dezvoltată prin utilizarea bypass-ului endocardiopulmonar și a ocluziei aortice prin balonaș cu stop cardioplegic. Această tehnică a extins aplicabilitatea chirurgiei de bypass minim invazive permițând procedurile de bypass multivascular și îmbunătățind acuratețea operației.

Primele experiențe cu tehnici minim invazive, pe cord bătând, au fost realizate în Europa fiind introduse de Calafiore. Rezultatele inițiale au fost încurajatoare și metoda s-a extins rapid către Statele Unite, prin aportul important al lui Subramanian, Fonger, Mack, Magovern și alții fiecare explorând variante ale tehnicii pe cord bătând.

Tehnica MIDCAB. Abordul chirurgical se realizează printr-o incizie mică (5-7 cm) la nivelul toracelui anterior stâng. Incizia tegumentară se practică medial și sub sânul stâng, al patrulea cartilaj costal fiind deseori excizat pentru expunerea directă a arterei mamare interne stângi și a suprafeței anterioare a cordului. Artera mamară internă stângă este recoltată la vedere sau cu ajutorul unui toracoscop pentru asistență vizuală. După ridicarea arterei mamare interne, se deschide pericardul. Frecvența cardiacă este încetinită prin administrarea intravenoasă de betablocanți sau se induce asistolă intermitentă prin administrarea de adenozină în bolus intravenos. Au fost dezvoltați stabilizatori mecanici pentru a reduce mișcarea arterei coronare în timpul anastomozei. Asemănător, artera coronară este temporar pensată sau obturată pentru a asigura un câmp operator relativ uscat pentru anastomoză.

La nivel mondial, experiența cu proceduri de bypass minim invazive pe cord bătând depășește 1000 de pacienți, rezultatele clinice precoce fiind bune. Rata precoce de supraviețuire liberă de evenimente se apropie de 90%, cu o rată de mortalitate operatorie de 2% sau chiar mai puțin. Avantajele acestei tehnici sunt reprezentate de durerea redusă și un timp de recuperare mai scurt decât prin chirurgia convențională. Această abordare prezintă numeroase beneficii potențiale pentru pacient.

Un dezavantaj important al tehnicii pe cord bătând este reprezentat de necesitatea de a realiza o anastomoză pe cord bătând, ceea ce determină scăderea acurateței anastomozei și o rată de permeabilitate a grefei mai mică decât în operațiile realizate pe cord oprit. Ratele precoce de eșec ale anastomozei prin tehnica pe cord bătând sunt de 7% pentru operațiile realizate de chirurgi experimentați, crescând până la 15-20% în unele studii. Valoarea generală a caracterului minim invaziv al acestei tehnici este parțial redusă prin aceste inexactități anastomotice. De asemenea, tehnica pe cord bătând este aplicabilă numai bolii univasculare, care reprezintă doar 4% dintre pacienții ce necesită chirurgie pentru bypass coronarian.

Tehnica port-access. O direcție incitantă propusă de Stevens și colaboratorii este bypass-ul cardio-pulmonar endovascular și sistemul cardioplegic, care a introdus conceptul de chirurgie cardiacă minim invazivă utilizând bypass-ul cardiopulmonar periferic și ocluzia endaortică (Fig. 18-6) pentru stopul cardioplegic. Cu tehnologiile recent dezvoltate de ocluzie aortică endovasculară și cardioplegie, inima poate fi oprită, decomprimată și protejată fără deschiderea toracelui. Acest fapt permite îmbunătățirea acurateței anastomotice și extinde aplicabilitatea chirurgiei de bypass minim invazive.

Sistemul de stop cardioplegic-bypass cardiopulmonar endovascular a fost larg testat în laboratoare experimentale. Rapoartele realizate de Stephens, Schwartz și colaboratorii au demonstrat că această metodă este sigură, că asigură protecție miocardică eficientă și că poate fi realizat un nivel înalt de acurateță a anastomozei. Aceste cercetări furnizează baza pentru extinderea clinică a aplicabilității bypass-ului coronarian minim invaziv.

Experiențele inițiale cu sistemul port acces pentru grefarea prin bypass a arterei coronare au fost pozitive și utilizarea clinică a acestei tehnici s-a răspândit cu rapiditate, într-o perioadă de timp relativ scurtă. În 4 luni de la introducerea acestei tehnici au fost realizate mai mult de 350 de intervenții port acces cardiac, cu rezultate încurajatoare. Această tehnică a fost utilizată la pacienții cu boală multivasculară, la pacienții cu boală valvulară mitrală și la pacienții care necesitau chirurgie combinată valvulară-coronariană.

Incizia toracelui și prelevarea arterei mamare sunt identice celor din tehnica pe cord bătând. Artera mamară este prelevată la vedere sau cu ajutorul unui toracoscop. Dacă este necesar bypass-ul multivascular, se recoltează artera radială sau vena safenă și se construiește o grefă termino-laterală în Y cu artera mamară internă. Se asigură astfel fluxul pentru grefările subsecvente, de pe pereții laterali sau posteriori ai cordului, când cordul este oprit. Bypass-ul cardio-pulmonar periferic se stabilește prin vasele femurale, iar balonul endovascular de ocluzie aortică este poziționat și umflat în aorta ascendentă. Cordul este oprit cu soluție cardioplegică, ce poate fi administrată la baza aortei (anterograd) sau printr-un cateter percutanat special proiectat în sinusul coronarian (retrograd). O dată ce cordul este oprit și protejat, este posibilă realizarea precisă a anastomozelor distale, chirurgul vizualizând cu rapiditate cea mai mare parte a suprafeței cardiace, pentru grefe multiple. Această tehnică respectă majoritatea principiilor fundamentale ale chirurgiei convenționale de bypass coronarian, inclusiv protecția miocardică și exactitatea anastomotică, oferind în schimb avantajele chirurgiei minim invazive.

Revascularizația transmiocardică cu laser (Transmyocardial Laser Revascularization - TMLR). Investigațiile experimentale asupra revascularizației cu laser a miocardului se realizează din ultima parte a anilor 1980, dar fezabilitatea clinică a fost demonstrată doar recent. Această tehnică utilizează un laser de putere mare cu dioxid de carbon pentru a perfora numeroase orificii (30-40 per intervenție) prin miocard, în cavitatea ventriculară. Intervenția este realizată pe cord bătând și pulsurile laser sunt corelate cu unda R pe ECG. Procedura TMLR este utilizată, în principal, pentru pacienții cu angină refractară sau miocard hibernant, care prezintă ischemie reversibilă demonstrată, dar care nu sunt candidați pretabili la grefarea prin bypass a arterei coronare, la angioplastie sau la transplant cardiac.

Rezultatele unui studiu amplu multicentric cu TMLR au fost raportate de Hortvath și colaboratorii, care au analizat 200 de pacienți din opt centre. 80% dintre pacienți au fost supuși anterior unei operații de grefare prin bypass a arterei coronare, iar 36% aveau practicată, în antecedente, angioplastie. Rata de mortalitate operatorie a fost 8%. Rezultatele la un an au demonstrat o îmbunătățire semnificativă a clasei de angină medie, de la 3,8 la 1,3 și o îmbunătățire a nivelului deficitului de perfuzie, măsurat prin scintigrafie nucleară de perfuzie, de la 5,1 la 2,8. Unul dintre centre a demonstrat o ameliorare importantă a fluxului subendocardic utilizând PET. Internările în spital pentru angină au scăzut de la 2,5 la 0,3 per an.

Mecanismul beneficiului TMLR rămâne incert. Teoretic, fluxul subendocardic crescut vine direct din ventricul, prin canalele realizate cu laser, dar evidențierea permeabilității pe termen lung a canalelor subendocardice rămâne echivocă. Tehnica TMLR poate determina deschiderea colateralelor microvasculare coronaro-coronariene sau stimularea angiogenezei coronariene, ceea ce duce la îmbunătățirea fluxului sanguin în aria de miocard ischemic.

Terapia genetică. A fost realizat un progres important în înțelegerea mecanismelor celulare și moleculare ale bolii cardiovasculare, conducând la noi forme de terapie genetică și moleculară. Cea mai mare parte a acestui efort a fost concentrată asupra mitogenilor vasculari, asupra căilor de semnalizare intracelulare și asupra funcțiilor genetice subiacente care controlează răspunsul celular. De la începutul anilor 1990, noile tehnologii au permis transferul genetic eficient deschizând un domeniu al terapiei genetice biomoleculare imposibil de realizat înainte.

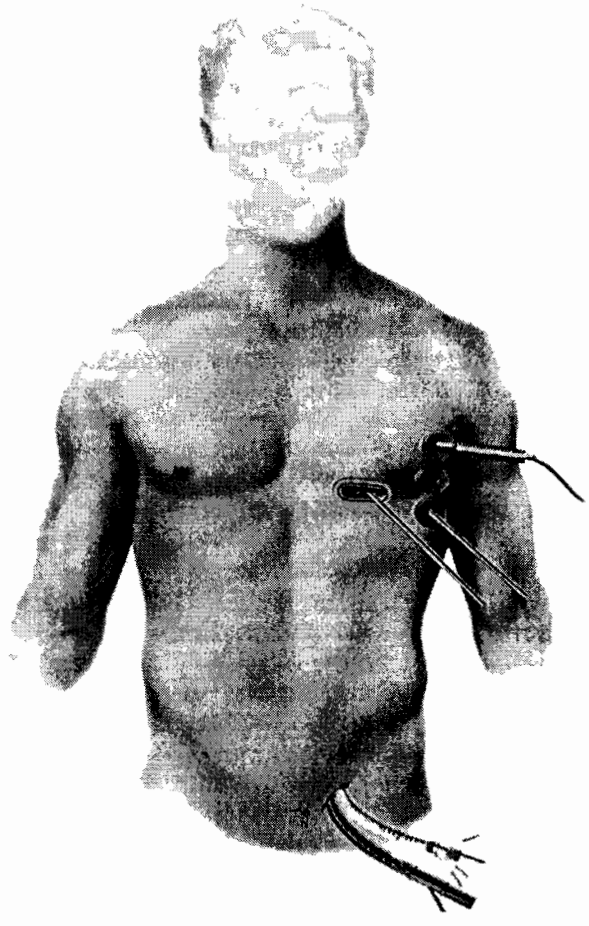


Fig. 18-6. Sistemul port acces de grefare prin bypass a arterei coronare, dezvoltat de Heartport. Dacă este necesar, pentru prelevarea arterei mamare interne, poate fi utilizat un toracoscop. Anastomoza este realizată la vedere, utilizând tehnicile standard. *(Fotografie prin bunăvoința Heartport, Inc., Redwood City, CA.)*

În domeniul bolii arteriale coronariene câteva protocoale de terapie genetică sunt acum sub investigare activă. Acestea sunt reprezentate de: (1) ingineria genetică a grefelor venoase, rezistente la ateroscleroză și restenozare; (2) terapia genetică pentru arterele coronare în scopul prevenirii restenozării după angioplastie sau endarterectomie chirurgicală; (3) manipularea genetică a sistemului coronarian și a celui vascular periferic, în încercarea de a preveni acumularea lipidelor și progresiunea aterosclerozei; (4) furnizarea biomoleculară de factori de creștere sau material genetic, în sistemul coronarian, în încercarea de a amplifica creșterea colateralelor coronariene prin angiogeneză terapeutică.

ANEVRISMUL DE VENTRICUL STÂNG

Date istorice. Excizia sigură a unui anevrism ventricular nu a fost posibilă ca o operație de rutină, până la dezvoltarea oxigenatoarelor pompă, deși Bailey și colaboratorii au raportat rezolvarea cu succes a cinci cazuri între 1954 și 1958. în 1958, Cooley a prezentat unul dintre primele rapoarte de excizie reușită a unui anevrism cu bypass cardiopulmonar. În următorii câțiva ani această excizie a devenit o intervenție

chirurgicală standard în majoritatea clinicilor de cardiologie. Această procedură este obișnuită în majoritatea centrelor de chirurgie cardiacă și au fost raportate mai multe studii referitoare la mai mult de 100 de anevrisme. Cooley și colaboratorii au raportat rezolvarea a mai mult de 4.000 de anevrisme ventriculare, pe un interval de timp de peste 30 de ani la Texas Heart Institute.

Etiologie, patologie și patogeneză. Un anevrism de ventricul stâng se dezvoltă pe o perioadă de 4-8 săptămâni sau mai mult la 10-15% dintre pacienții care au suferit un infarct miocardic. El apare când un infarct transmural sever distruge de fapt toate fibrele musculare în aria de infarct care sunt înlocuite de țesut fibros. El nu apare probabil mai frecvent după infarcte transmurale, deoarece circulația colaterală este adeseori suficientă pentru a menține viabilitatea unui număr variabil de fibre musculare în zona de infarct.

Anevrismul clasic este o cicatrice avasculară subțire, cu grosimea de 4-6 mm, care proemină în afară când mușchiul ventricular stâng restant se contractă în sistolă (Fig. 18-7 A); din acest motiv este mai degrabă potrivit termenul de *contracție paradoxală,* mai frecvent utilizat ca *dischinezie,* decât *hipochinezie* (contractilitatea alterată) sau *achinezie* (absența contractilității). La peste jumătate dintre pacienți se constată trombi murali atașați de suprafața cicatriceală ventriculară, dar embolii arteriali sunt rari. De obicei anevrismul se mărește până la un grad moderat și apoi se stabilizează. Creșterea progresivă în dimensiuni și ruptura care apare de obicei în anevrismele aortice aterosclerotice este rară. În cazurile cronice se dezvoltă în cele din urmă în peretele anevrismal calcificări punctiforme. Peste 80% dintre anevrisme sunt localizate în porțiunea anteroapicală a ventriculului stâng, rezultând în urma ocluziei arterei descendente anterioare stângi. Acest fapt implică de obicei dilatația anevrismală semnificativă a părții superioare a septului ventricular. Anevrismele ventriculare posterioare sunt mai puțin frecvente (15-20%), iar anevrismele laterale sunt rare. Anevrismele posterioare pot distorsiona valva mitrală, determinând insuficiență mitrală concomitentă.

Un „fals anevrism" este o entitate rară, care diferă de un anevrism ventricular adevărat. Un fals anevrism este o ruptură asimptomatică a cordului, secundară unui hematom ce se formează când o ruptură prin infarct miocardic a fost suportată temporar de țesutul fibros adiacent. Excizia trebuie realizată rapid, deoarece falsele anevrisme se extind cu repeziciune și se rup.

La 30-40% dintre pacienții cu anevrisme antero-apicale, boala coronariană este limitată la artera descendentă anterioară, care este complet obturată sau stenozată sever. Boala multivasculară este prezentă la alți 60-70% dintre pacienți. Anevrismele mici (mai puțin de 5 cm în diametru) au o importanță fiziologică neglijabilă, cu excepția faptului că pot constitui punctul de plecare al aritmiilor. Anevrismele mai mari reduc funcția ventriculară prin disiparea energiei contracției ventriculare, cu expansiunea ineficientă paradoxală a peretelui la nivel anevrismal în timpul sistolei. În anevrismele mari, volumul ventricular stâng crește și se dezvoltă hipertrofia ventriculară stângă. Adeseori, presiunea telediastolică ventriculară stângă este semnificativ crescută. Combinația dintre presiunea intracavitară crescută și rază determină o creștere semnificativă a tensiunii parietale (conform legii Laplace: tensiunea = presiune × rază). Reducerea eficienței contracției ventriculare determină, în cele din urmă, insuficiență cardiacă și angină, deși angina poate fi rezultatul bolii coronariene de însoțire. Aritmiile sunt evidente la 15-20% dintre pacienți. Ariile de țesut cicatriceal din jurul marginii anevrismului reprezintă frecvent puncte de plecare pentru aritmiile ventriculare, iar pacienții cu țesut cicatriceal prezintă adesea tahicardie ventriculară susținută, sincopă sau moarte subită.

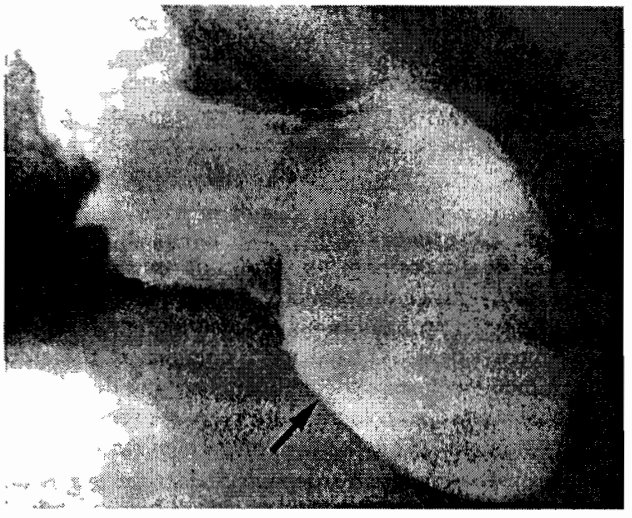
Deoarece încărcarea fiziologică secundară unui anevrism este legată de dimensiunea lui, gradul de ameliorare după operație este legat de dimensiunea anevrismului. Din acest motiv este puțin probabil ca un anevrism să fie suficient de mare pentru a deveni într-adevăr inoperabil, ca urmare a dimensiunii. Ameliorarea depinde de cantitatea de miocard funcțional rămasă, iar cele mai bune rezultate sunt obținute când ceilalți pereți ai cordului se contractă normal.

Dezvoltarea uni anevrism depinde de distrugerea aproape totală a fibrelor musculare. Un anevrism adevărat, alcătuit dintr-o cicatrice diskinetică, trebuie diferențiat de o cicatrice ce apare secundar unui infarct și care poate fi akinetică, dar al cărui perete este alcătuit din proporții variabile de țesut fibros și fibre musculare viabile. Excizia cicatricelor akinetice a fost investigată în amănunțime, dar nu s-a constatat a avea un beneficiu clinic.

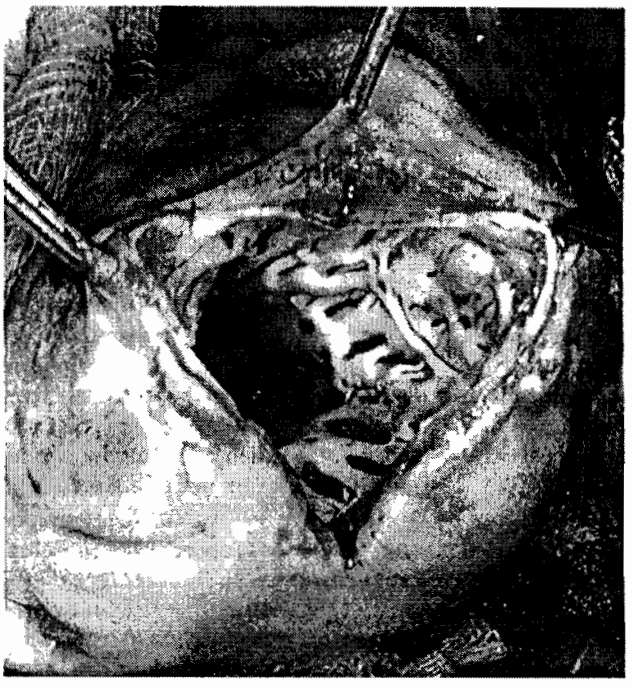
Datorită spectrului larg între o „cicatrice" ventriculară și un „anevrism" adevărat, sunt aproape imposibil de obținut informații exacte pentru a defini evoluția bolii. Prognosticul unui pacient cu anevrism ventricular va fi determinat de cel puțin 4 factori: dimensiunea anevrismului, boala coronariană reziduală, funcția mușchiului viabil restant și prezența aritmiilor severe. Ratele de supraviețuire la cinci ani, în anevrismul netratat, variază de la 10% la 70% în diferite rapoarte. Brusche și colaboratorii au raportat rate de supraviețuire la 5 ani de 70% la pacienții cu un segment akinetic, 54% la pacienții cu un segment diskinetic și funcție ventriculară reziduală bună și 36% la pacienții cu un segment diskinetic și funcție ventriculară alterată.

Manifestări clinice. Cele mai frecvente simptome sunt dispneea și angina ce pot apărea singure sau combinate. Aritmiile sunt prezente la 15-20% dintre pacienți. La examenul clinic nu se evidențiază de obicei anomalii diagnostice. Poate fi mai puternic și difuz cu un „dublu impuls".

Investigații diagnostice. Radiografia toracică poate arăta o mărire localizată în zona antero-apicală a ventriculului stâng. Modificările ECG evidențiază, de obicei, numai semnele de infarct precedente. Denivelarea persistentă a segmentului ST în derivațiile precordiale apare uneori, dar această modificare poate fi prezentă și într-un infarct mare, fără leziuni anevrismale. O arie paradoxală datorată anevrismului poate fi evidențiată prin ecocardiografie sau scintigrafie de stază sangvină deschisă, iar ecocardiografia este utilă în detectarea trombilor intracavitari. Cele mai multe informații diagnostice sunt furnizate de angiograma ventriculară stângă, ce evidențiază o zonă akinetică, ce proemină paradoxal în timpul sistolei. Adeseori, nu poate fi stabilită o diferențiere netă între o cicatrice akinetică și un anevrism adevărat, diagnosticul final fiind stabilit în timpul operației. Dacă intraoperator se găsește o cicatrice individualizată, ce conține fibre musculare puține sau de loc, se indică rezecția. Dacă se constată o zonă care proemină difuz, fără margini distincte și conținând evident o cantitate moderată de țesut muscular, rezecția este probabil contraindicată. Dacă simptomele sugerează prezența unei tahicardii ventriculare susținute, se realizează investigații



A



B

C

D

Fig. 18-7. *A.* O ventriculogramă stângă evidențiind un anevrism ventricular stâng voluminos. Observați diferența față de o ventriculogramă stângă normală, prezentată în Fig. 18-1 *B. B.* Fotografie operatorie a unui anevrism ventricular stâng deschis. Este prezentă afectarea anevrismală a septului ventricular și se observă o cicatrice subendocardică importantă. *C.* Repararea anevrismului utilizând un petec de Dacron și tehnica de endoanevrismorafie care exclude anevrismul și septul anevrismal din regiunea normală a cavității ventriculare stângi. *D.* Peretele anevrismului a fost închis peste petecul de Dacron, completând tehnica de endoanevrismorafie.

electrofiziologice. Dacă nu există nici o aritmie cunoscută, se practică o monitorizare Holter timp de 24 de ore sau ECG cu potențiale tardive pentru a detecta aritmiile.

Tratamentul. Intervenția chirurgicală este recomandată pentru anevrismele simptomatice, iar majoritatea anevrismelor asimptomatice sunt pur și simplu ținute sub observație. Tehnica chirurgicală include excizia anevrismului și grefarea prin bypass a arterelor coronare afectate. Grefarea arterei descendente anterioare afectate, care deseori irigă în principal cicatricea ventriculară, are o valoare discutabilă, deși într-un centru chirurgical este grefată atunci când se poate, datorită posibilității ca fluxul sangvin ameliorat spre septul ventricular să fie benefic pentru aritmiile ventriculare.

De obicei, anevrismul nu este manipulat până când aorta nu este pensată și cordul oprit pentru a preveni dislocarea trombilor murali. O dată ce cordul a fost oprit, anevrismul este mobilizat din aderențele pericardice. În tehnica clasică de reparare a anevrismului ventricular se practică o excizie subtotală a anevrismului, secționând peretele anevrismului la aproximativ 2 cm de joncțiunea sa cu mușchiul ventricular stâng, urmată de o sutură lineară. Conceptul tehnicii subtotale este critic, deoarece linia de sutură ce închide ventriculotomia se realizează prin cicatrice și nu prin musculatura viabilă care înconjoară anevrismul. Această precauție evită, de asemenea, orice reducere exagerată a dimensiunii cavității ventriculare. Multe din decesele operatorii secundare exciziei unui anevrism uriaș sunt, probabil, secundare exciziei exagerate a peretelui anevrismal, cu lezarea mușchiului ventricular viabil înconjurător. Rezolvarea clasică a anevrismului ventricular poate avea un efect de deformare geometrică a cavității ventriculare stângi restante, datorită suturii cardiace lineare necesare după excizia anevrismală. Adeseori, simptomele se ameliorează după tehnica standard, deși nu totdeauna se înregistrează o creștere a fracției de ejecție.

O tehnică de *rezolvare a anevrismului prin reconstrucție intracavitară* a fost propusă de Jatene și Cooley. Rezolvarea chirurgicală presupune plasarea unui petec de Dacron pentru a obtura ventriculul și septul anevrismale, restabilind un „acoperiș " de Dacron pe cavitatea ventriculară stângă (Fig. 18-7 B, C, D). Acest tip de reparare remodelează cavitatea ventriculară și obliterează componenta septală a anevrismului, nici unul dintre acestea nefiind realizabil prin tehnica clasică de reparare a anevrismului. Petecul de Dacron este suturat circumferențial la joncțiunea dintre miocardul viabil și neviabil și poate fi combinat cu rezecția subendocardică pentru a împiedica propagarea aritmiilor. Această tehnică determină reducerea volumului diastolic, fără a deforma ceilalți pereți ai cordului și asigură o mai mare îmbunătățire a funcției cardiace.

De obicei, peretele anevrismal include zona corespunzătoare arterei descendente anterioare, cu cicatrice ce se extinde în septul ventricular. Grefarea prin bypass a arterei descendente anterioare are o semnificație incertă, deoarece mușchiul irigat de arteră este infarctat. Dacă sunt permeabile tributare de calibru mare către septul ventricular, artera va fi prezervată și se va atașa o grefă de bypass. Grefele de bypass sunt plasate, de obicei, în alte zone de miocard viabil, dacă sunt prezente leziuni coronariene obstructive.

Întinderea cicatricei endocardice este, de obicei, mai mare decât anevrismul extern. Datorită riscului de aritmii ventriculare maligne, o excizie întinsă a cicatricei subendocardice, de cel puțin 1 cm în jurul periferiei anevrismului, este importantă în prezența aritmiilor; acest lucru este ușor de realizat fără lezarea semnificativă a funcției musculaturii ventriculare. Când este combinată cu repararea intracavitară și obliterarea septală, o excizie care înconjoară cicatricea subendocardică asigură un control suficient de bun al aritmiilor. Investigațiile electrofiziologice au constatat că zonele de pornire pentru aritmii sunt, de obicei, localizate la nivelul cicatricei, la 1-3 cm de marginea anevrismului. Când sunt prezente aritmii ventriculare severe preoperator, este necesară realizarea intraoperatorie a unei hărți electrofiziologice pentru localizarea și ablația situsurilor iritabile. O altă opțiune este plasarea unui defibrilator implantabil postoperator pentru a controla aritmiile (vezi în continuare Defibrilatoare implantabile).

Rezultate. Prognosticul este determinat, în principal, de funcția ventriculară reziduală, care, la rândul, ei este influențată de dimensiunea anevrismului și de severitatea bolii coronariene. Dacă angina era simptomul relevant înainte de intervenția chirurgicală, ratele de supraviețuire la 5 ani sunt de 60-70% sau chiar mai bune, dar dacă insuficiența cardiacă congestivă a reprezentat principala indicație pentru operație, ratele de supraviețuire sunt în jur de 50%.

Majoritatea pacienților sunt ameliorați semnificativ după operație, prezentând ameliorarea anginei și îmbunătățirea funcției ventriculare. La unii pacienți, îmbunătățirea semnificativă a funcției ventriculare poate fi demonstrată prin studii hemodinamice, în vreme ce la alții se înregistrează modificări minime. Ameliorarea fracției de ejecție este mai mare după repararea intracavitară, cu anevrismorafie reconstructivă.

Olearchyk și colaboratorii au prezentat experiența cu 244 de cazuri, cu o rată de supraviețuire la 5 ani de aproape 70%. Dobell și colaboratorii au înregistrat o rată de supraviețuire la 5 ani de 84% când angina a fost simptomul relevant și de 53% când insuficiența cardiacă a fost severă, într-un studiu realizat pe 67 de pacienți.

Akins și colaboratorii au raportat o rată de mortalitate operatorie de 2% și o rată de supraviețuire la 6 ani de 77% pentru un studiu care a cuprins 100 de anevrisme ventriculare. Jatene a raportat rezolvarea chirurgicală a 508 pacienți în perioada 1977-1983, utilizând principiile reconstructive pentru repararea anevrismului ventricular stâng, cu o rată de mortalitate operatorie de 4%. Cooley a raportat repararea anevrismelor la 100 de pacienți, utilizând tehnica de reconstrucție intracavitară, demonstrând o îmbunătățire semnificativă a fracției de ejecție a ventriculului stâng după această operație, cu o rată de mortalitate operatorie de 4%. Sosa și colaboratorii au raportat utilizarea unei tehnici similare de reparare a anevrismului la pacienții cu tahicardie ventriculară susținută asociată, înregistrând o rată de mortalitate operatorie de 5% și absența tahicardiei ventriculare recurente la 95% din cazuri. Alte cercetări au sugerat că anevrismele asociate cu tahicardie ventriculară susținută trebuie rezolvate cu investigații fiziologice intraoperatorii pentru a ghida ablația punctelor aritmogene, în special când tahicardia ventriculară susținută este simptomul de prezentare. Rezolvarea anevrismului, combinată cu ablația ghidată de harta electrofiziologică, poate fi realizată cu o rată de mortalitate operatorie de 5-10%.

BOLI CARDIACE VALVULARE

Principii generale. *„Când trebuie practicată o operație?"*. Această întrebare de bază trebuie evaluată periodic în timpul terapiei medicamentoase pentru orice pacient cu boală valvulară, deoarece procesul patologic este, de obicei, progresiv.

Boala cardiacă valvulară determină o *încărcare presională* (stenoză valvulară), *o încărcare volemică* (insuficiența valvulară) sau amândouă (stenoza și insuficiența concomitentă). De exemplu, stenoza aortică crește postsarcina în ventriculul stâng, determinând hipertrofie ventriculară stângă, în vreme ce atât insuficiența aortică, cât și cea mitrală, determină o supraîncărcare volemică importantă a ventriculului stâng, cu dilatarea cordului. Deși cordul compensează eficient aceste modificări hemodinamice pentru un timp, se dezvoltă, în cele din urmă, deteriorarea progresivă a funcției cardiace. Scopul clinicianului este de a decide când este probabil să apară deteriorarea progresivă a funcției cardiace și de a interveni înaintea apariției leziunilor cardiace ireversibile importante. Decizia pentru intervenția chirurgicală este, adesea, bazată pe anomaliile fiziologice constatate prin investigațiile diagnostice cum ar fi ecocardiografia, cateterizarea cardiacă sau scintigrafia, mai degrabă decât pe așteptarea apariției simptomelor severe. Tratamentul chirurgical este recomandat, în prezent, într-un stadiu mult mai precoce al bolii decât în anii precedenți, în încercarea de a menține o funcție cardiacă bună pe termen lung, după înlocuirea valvulară.

Importanța acestei abordări este subliniată prin faptul că longevitatea după înlocuirea valvulară cardiacă este puternic influențată de funcția miocardică în momentul operației. Pacienții cu insuficiență funcțională precoce (clasa NYHA funcțională II sau III precoce) au o rată de supraviețuire la 5 ani de aproape 90%, dar numai 60% dintre pacienții cu insuficiență clasa IV supraviețuiesc la 5 ani. Această diferență izbitoare este rezultatul modificărilor ireversibile ale funcției miocardice preexistente operației, indicând faptul că intervenția chirurgicală nu trebuie amânată până când simptomele devin invalidante.

Pentru stenoza aortică, înlocuirea valvulară este imperativ indicată la toți pacienții simptomatici și trebuie serios luată în considerație la pacienții asimptomatici, dacă suprafața de secțiune a scăzut sub 1,0 cm^2. Acest lucru este în mod deosebit adevărat dacă pacientul a dezvoltat hipertrofie ventriculară stângă importantă și începe să prezinte semne de disfuncție sistolică ventriculară stângă. În stenoza mitrală, ventriculul stâng este protejat de injurie, iar intervenția chirurgicală este indicată, de obicei, când se dezvoltă primele simptome sau când atriul stâng își mărește foarte mult volumul și apare fibrilația atrială.

În insuficiența valvulară aortică și mitrală, selectarea timpului corespunzător pentru intervenția chirurgicală este mai dificilă, deoarece el depinde de funcția ventriculului stâng ca răspuns la supraîncărcarea volemică cronică. Cordul compensează o lungă perioadă de timp și pacientul rămâne asimptomatic. Clinicianul trebuie să monitorizeze atent pacientul, căutând semne de reducere a funcție sistolice cardiace sau mărirea rapidă a dimensiunilor cordului. Evidențierea unei fracții de ejecție scăzute în repaus (sau o creștere a volumului tele-sistolic la ecocardiografie) sau o reducere a fracției de ejecție în timpul efortului sunt, probabil, cele mai bune semne că funcția sistolică a cordului începe să se deterioreze și atunci intervenția chirurgicală trebuie practicată cu promptitudine. În general, funcția cardiacă revine la normal, dacă operația este realizată în acest moment. Amânarea intervenției chirurgicale până la mărirea importantă de volum a ventriculului stâng și deteriorarea severă a funcției sistolice este o eroare, deoarece prognosticul la 5 ani după o operație reușită este mult mai redus datorită leziunii ventriculare ireversibile.

Chiar și când boala este avansată, în insuficiența clasa IV NYHA și în hipertensiunea pulmonară, pacienții cu boală cardiacă valvulară sunt rareori inoperabili. Aproape întotdeauna înlocuirea valvulară poate fi realizată, cu o rată de mortalitate operatorie de 5-10 %. După îndepărtarea suprasarcinii hemodinamice ventriculare prin chirurgie corectivă, pacientul este tratat cu un regim medical agresiv pentru insuficiență cardiacă (digitalice, diuretice și medicamente ce scad postsarcina), de obicei cu o ameliorare importantă. Cu excepția cazurilor mai puțin obișnuite de boală miocardică intrinsecă, cu „cardiomiopatie" în stadiu tardiv, operația nu trebuie contraindicată pacienților cu boală cardiacă valvulară avansată.

Supraviețuirea după înlocuirea sau repararea valvulară este puternic influențată de funcția ventriculară stângă prealabilă – respectiv funcția sistolică sau fracția de ejecție – și de clasificarea clinică funcțională. Alți factori de risc ce afectează supraviețuirea sunt: vârsta, insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea pulmonară, boala coronariană concomitentă, infarctul miocardic în antecedente, o altă boală valvulară concomitentă și intervenția chirurgicală în antecedente.

Complicațiile tardive secundare chirurgiei valvulare includ insuficiența cardiacă, endocardita, complicații embolice și legate de anticoagulante, eșecul protezei valvulare și reintervenția.

Opțiuni chirurgicale: proteze valvulare, homografe, autografe și refacerea valvei. Proteza valvulară ideală nu există. Cele două tipuri de valve de bază sunt *protezele mecanice* și *bioprotezele* (heterografele). Ambele au avantaje și dezavantaje, care pot fi rezumate în felul următor: protezele mecanice sunt mai durabile, dar necesită terapie anticoagulantă permanentă pentru a minimaliza riscul complicațiilor tromboembolice; bioprotezele au mai puține complicații tromboembolice, dar sunt mai predispuse la eșec structural și la necesitatea reintervenției.

Valvele mecanice (Fig. 18-8) utilizate în mod normal în Statele Unite sunt reprezentate de proteza bivalvulară St. Jude Medical, valva cu disc basculant Medtronic-hall, proteza bivalvulară CarboMedics și valvele cu disc Omniscience. Valva cu bilă Starr-Edwards, mai veche, are o utilizare limitată. Protezele cu disc au caracteristici de flux și durabilitate foarte bune, cu o incidență redusă a complicațiilor tardive legate de valvă.

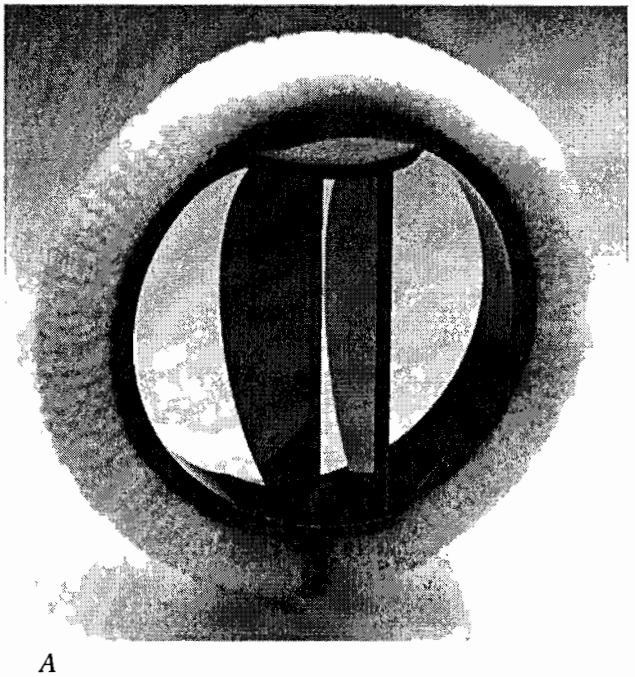
La valvele mecanice, riscurile principale pe termen lung sunt tromboembolismul și hemoragia secundară terapiei anticoagulante cu warfarină. Cu anticoagularea adecvată, menținând INR (international normalized ratio) la de 3,0-4,0 ori normalul, incidența tromboembolismului este scăzută la aproximativ 1-2%/pacient/an. Terapia antiagregantă cu aspirină poate scădea suplimentar riscul de tromboembolism, deși acest lucru poate să fie inutil, dacă se acordă atenția corespunzătoare valorii INR. Hemoragia legată de anticoagulant, secundară tratamentului cu warfarină, apare cu o incidență de 1-4%/pacient/an, în vreme ce complicațiile combinate, tromboembolice și legate de anticoagulant, sunt de 3-6%/pacient/an. Cu supravegherea atentă și monitorizarea îndeaproape a INR în timpul tratamentului cu warfarină, complicațiile tromboembolice și anticoagulante severe devin din ce în ce mai puțin frecvente.

Decizia în selectarea unei proteze mecanice depinde de înțelegerea pacientului și de capacitatea de a urma tratamentul coagulant, în siguranță și timp indefinit. Protezele mecanice sunt mai durabile decât bioprotezele, cu rate de eșec valvular la 15 ani de aproximativ 5%. De obicei, protezele mecanice sunt preferabile la pacienții cu o speranță de viață lungă și la

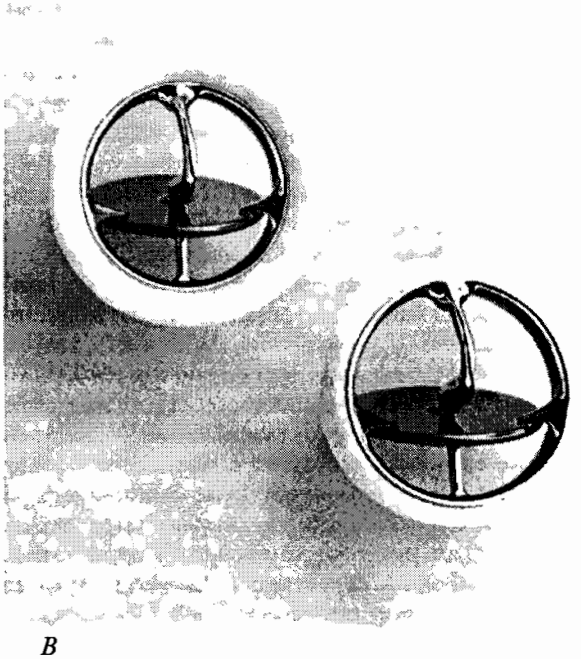
pacienții care doresc să minimalizeze riscul unei reintervenții. Neajunsurile protezelor mecanice includ o incidență crescută a complicațiilor tromboembolice și a celor legate de anticoagulare și necesitatea tratamentului anticoagulant permanent.

Există mai multe tipuri de bioproteze, cu caracteristici asemănătoare (Fig. 18-9 A,B). Valva heterografă porcină conservată cu glutaraldehidă și valva heterografă pericardică bovină sunt cele două tipuri principale. Avantajul fundamental al diverselor bioproteze îl constituie incidența redusă a tromboembolismului, făcând inutilă terapia anticoagulantă la majoritatea pacienților, dar limitarea principală o reprezintă durabilitatea scăzută datorită eșecului valvular tardiv. Rata de eșec tardiv a bioprotezelor este de aproximativ 20% la 10 ani și de peste 50% la 15 ani.

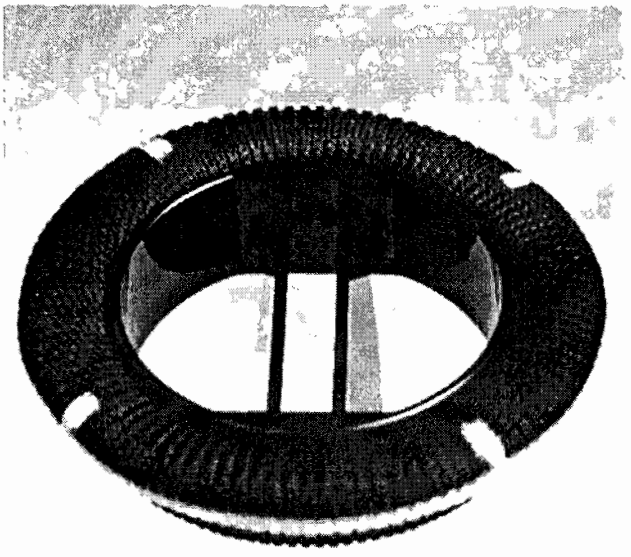
Alternativele chirurgicale la înlocuirea valvulară protetică au fost dezvoltate în încercarea de a utiliza țesutul natural al corpului și de a scădea incidența complicațiilor legate de valvă. În anii 1960, Ross în Anglia și Barrett-Boyes în Noua Zeelandă au descris un procedeu de înlocuire a valvei aortice utilizând valve homografe aortice crioconservate cu antibiotic. Metodele mai noi de conservare a homografelor, care determină o viabilitate celulară semnificativă, sunt posibile prin utilizarea tehnicilor de crioconservare, extinzând disponibilitatea homografelor și îmbunătățind potențial rezultatele pe termen lung. Homografele au fost utilizate mai frecvent pentru înlocuirile de valve aortice și pulmonare. Deoarece valva homografă este țesut natural, rata tromboembolismului este scăzută, iar tratamentul anticoagulant pe termen lung nu este necesar. Durabilitatea tardivă a grefelor rămâne incertă. Estimările sugerează că durabilitatea la 10-15 ani a homografelor aortice ar fi similară cu cea a valvelor porcine, aproximativ 50% dintre pacienți nenecesitând reintervenție la 15 ani. Unele rapoarte sugerează o durabilitate mai bună când se utilizează țesut crioconservat.



A



B



C

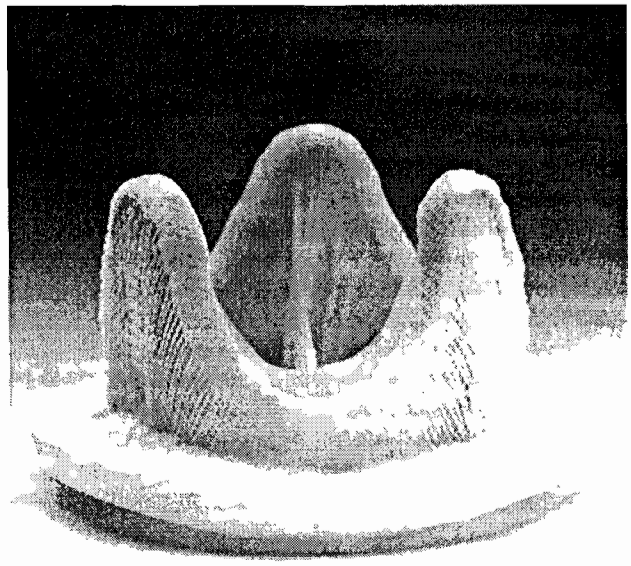
Fig. 18-8. Valve mecanice. *A.* Proteza bivalvulară St. Jude Medical. *(Fotografie prin amabilitatea St. Jude Medical, Inc. St. Paul, MN. Toate drepturile rezervate). B.* Proteza cu disc basculant Medtronic-hall *(Fotografie prin amabilitatea Medtronic, Inc., Minneapolis, MN.). C.* Proteza bivalvulară CarboMedics *(Fotografie prin amabilitatea Sulzer Carbomedics, Inc., Austin, TX.).*

Ross a descris o alternativă potențial mai durabilă, dar mai complicată, pentru înlocuirea valvei aortice, utilizând valva pulmonară proprie a pacientului ca o autografă și înlocuind valva pulmonară cu o homografă aortică sau pulmonară (Fig. 18-10). La început, procedeul Ross nu a fost unanim acceptat, dar el a fost din ce în ce mai mult utilizat în ultimii ani, pe măsură ce tehnicile operatorii și protecția miocardului au fost îmbunătățite, iar homografele crioconservate au devenit disponibile pe scară largă. Procedeul Ross are avantajul plasării unei valve autologe pulmonare naturale în poziția aortică, ce va fi extrem de durabilă, fără a necesita terapie anticoagulantă. Rezultatele înregistrate au fost bune. Ross a raportat urmărirea tardivă a 339 de pacienți cu autografe, cu o rată liberă de înlocuire a autografei de 85% la 20 de ani și o rată liberă de orice eveniment valvular de 70% la 20 de ani. Elkins a raportat rezultate asemănătoare, cu o valoare statistică liberă de orice intervenție de 89% la 5 ani, 92% pentru autografa pulmonară și 95% pentru homografa în poziție pulmonară. Datorită acestor rezultate excelente, fără necesitatea terapiei anticoagulante pe termen lung, mulți chirurgi recomandă procedeul Ross pentru majoritatea pacienților mai tineri, care necesită înlocuirea valvei aortice.

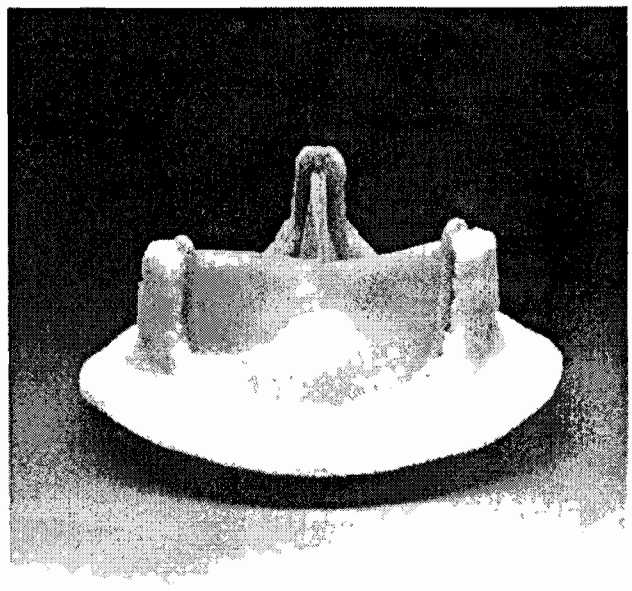
Au fost, de asemenea, dezvoltate alternative importante la înlocuirea valvei mitrale pentru insuficiență mitrală. În anii 1960, McGoon, Kay și Reed au dezvoltat, fiecare separat, tehnici de plicaturare pentru reconstrucția valvei mitrale cu insuficiență mitrală, dar aceste metode au aplicabilitate limitată și erau utilizate, în principal, pentru tratamentul rupturilor cordale izolate sau al dilatației inelului. Reînnoirea interesului pentru reconstrucția chirurgicală a valvei mitrale a fost determinată de munca lui Carpentier în anii 1970. Sistemul lui Carpentier pentru reconstrucția valvei mitrale a fost aplicat pentru o plajă mai largă de modificări patologice decât metodele precedente, iar reconstrucția valvulară s-a dovedit a avea ulterior o mare reproductibilitate. Durabilitatea pe termen lung a reconstrucției valvei mitrale este de aproximativ 90% la 10 ani pentru pacienții cu boală degenerativă. Reconstrucția valvulară oferă avantaje semnificative față de înlocuirea valvei, datorită ratelor de complicații tromboembolice și legate de anticoagulare mai reduse și mortalității și morbidității generale legate de valvă mai reduse (Fig. 18-11). Reconstrucția valvei mitrale deține un rol important în tratamentul bolii valvulare mitrale, oferind o alternativă excelentă la înlocuirea valvei pentru pacienți selecționați.

Recomandări. Înaintea operației, chirurgul va da pacientului recomandări asupra protezei și procedurii corespunzătoare. Unii pacienți sunt capabili de a lua decizii după ce le-au fost explicate diversele riscuri și opțiuni, în vreme ce alții nu. Chirurgul va încerca să afle de la pacient dacă există un motiv puternic de a evita terapia anticoagulantă și ce gândește pacientul despre posibilitatea unei reintervenții ulterioare. Apoi, recomandarea chirurgicală se bazează pe mai mulți factori, incluzând vârsta pacientului, stilul de viață, inteligența, gradul de credibilitate și accesul la urmărirea medicală. Sunt, de asemenea, luați în considerare factorii socioeconomici, dorința de a avea copii la pacientele femei și patologia medicală asociată.

Pentru înlocuirea valvei aortice se recomandă o proteză mecanică sau o intervenție Ross pentru majoritatea pacienților mai tineri, în funcție de dorința lor de a evita tratamentul anticoagulant. O bioproteză aortică este, adesea, recomandată pacienților mai în vârstă de 70-75 de ani, deoarece terapia



A



B

Fig. 18-9. Valve bioprotetice. *A.* Valvă heterografă porcină Carpentier-Edwards. *B.* Valvă pericardică bovină Carpentier-Edwards. *(Fotografii prin amabilitatea Baxter Healthcare Corp., Edwards CVS Division, Santa Ana, CA.)*

anticoagulantă poate fi riscantă la vârstnici, iar eșecul valvular este puțin probabil să apară înaintea decesului din alte cauze.

Pentru pacienții cu boală valvulară mitrală se practică, dacă sunt realizabile, comisurotomie sau reconstrucția valvei, atâta timp cât rezultatul durabil este probabil. Înlocuirea valvei mitrale este necesară la 10-50% dintre pacienți, în funcție de populația de pacienți și de experiența echipei chirurgicale. Când este necesară înlocuirea valvei, se recomandă o proteză mecanică pentru majoritatea pacienților, și în special la pacienții cu fibrilație atrială, deoarece terapia anticoagulantă este deja obligatorie la acest grup. Bioprotezele sunt,

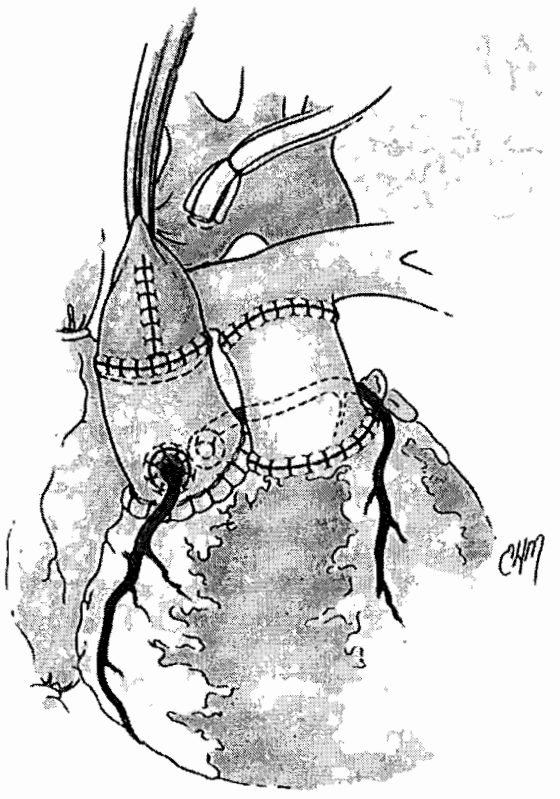


Fig. 18-10. Schema unui procedeu Ross terminat. Valva aortică a fost înlocuită cu valva pulmonară proprie a pacientului (autografă pulmonară), și arterele coronare au fost reimplantate. Valva pulmonară a fost înlocuită cu o valvă homografă (aortică sau pulmonară) obținută de la un cadavru. *(Reprodus cu permisiunea Oury JH, Clinical aspects of the Ross procedure: Indications and contraindication. Semin Thorac Cardiovasc Surg 8: 333, 1996.)*

de obicei, rezervate pacienților în vârstă, la care terapia anticoagulantă este considerată riscantă.

Patologia valvei mitrale

Stenoza mitrală

Etiologie. Stenoza mitrală este aproape întotdeauna cauzată de boala cardiacă reumatică, deși o anamneză exactă poate fi obținută doar la 50% dintre pacienți. Stenoza și insuficiența concomitente sunt, de asemenea, de obicei, de origine reumatismală, iar alte cauze de stenoză mitrale sunt extrem de rare. Stenoza mitrală congenitală apare când un singur mușchi papilar este prezent (valva mitrală în parașută) sau când aparatul subvalvular este fuzionat, producând restricția motilității valvulare.

Rareori, stenoza apare secundar lupusului sistemic eritematos, artritei reumatoide, patologiei mucopolizaharidice sau carcinoidului.

Patologie. Deși procesul reumatic inflamator este asociat cu oarecare grad de pancardită implicând endocardul, miocardul și pericardul, leziunile permanente apar, în principal, datorită endocarditei, cu fibroza progresivă a valvelor cardiace. Valva mitrală este, după câte se pare, aproape întotdeauna afectată.

Valvulita reumatică produce trei grade distincte de modificări patologice: fuzionarea doar a comisurilor, fuzionarea comisurilor asociată cu scurtarea subvalvulară a cordajelor tendinoase și rigidizarea întinsă a întregii valve și a aparatului subvalvular, cu calcificarea și cicatrizarea atât a foițelor valvulare cât și a cordajelor (vezi Fig. 18-12). Gradul de patologie prezentă trebuie determinat preoperator, deoarece acesta dictează oportunitatea comisurotomiei chirurgicale sau a înlocuirii valvei.

De obicei, stenoza mitrală are o evoluție îndelungată după infecția reumatică inițială și simptomele pot să nu apară vreme de 10-20 de ani. Progresiunea spre fibroză valvulară și calcificare poate fi corelată cu episoade repetate de febră reumatică sau se poate realiza prin cicatrizarea produsă de fluxul sangvin turbulent după episodul inflamator inițial. Alterările de flux produc traumatisme repetate ale foițelor valvulare, determinând depozite de trombină, plachete și alte componente sangvine.

Stenoza mitrală produce o îngustare funcțională a orificiului valvei. Această alterare a fluxului sangvin diastolic transvalvular determină un gradient presional tele-diastolic la nivelul valvei mitrale. Cea mai exactă determinare a gradului de stenoză mitrală o reprezintă determinarea suprafeței valvei mitrale, care poate fi calculată din gradientul presional diastolic prin valva mitrală și debitul cardiac, utilizând formula dezvoltată de Gorlin. Suprafața de secțiune normală a valvei mitrale este de 4-6 cm², variind în funcție de dimensiunile corpului. De obicei, nu apar modificări hemodinamice

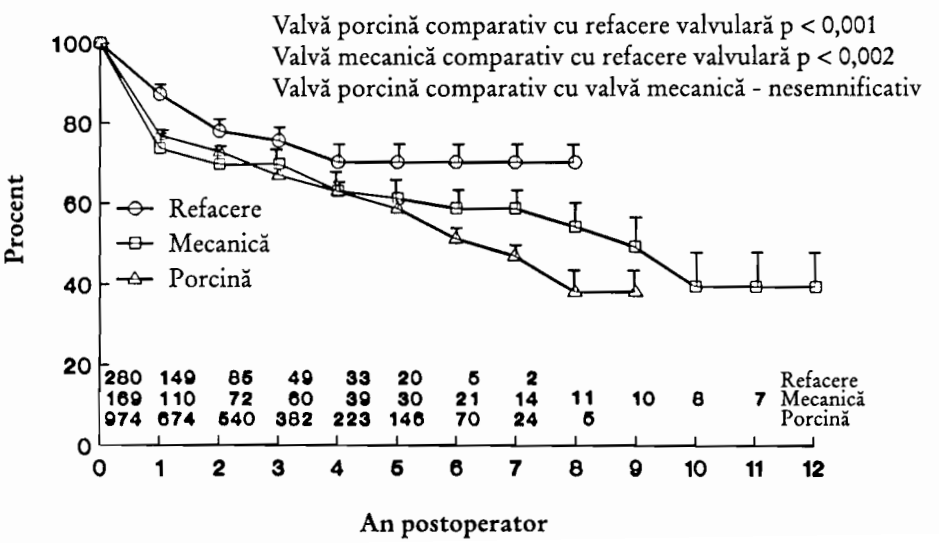
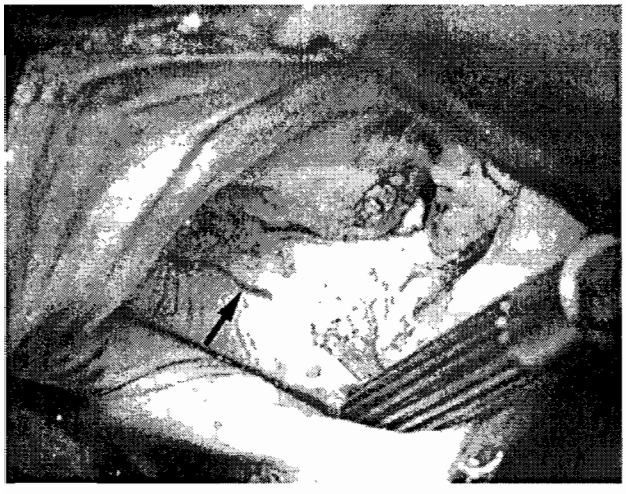
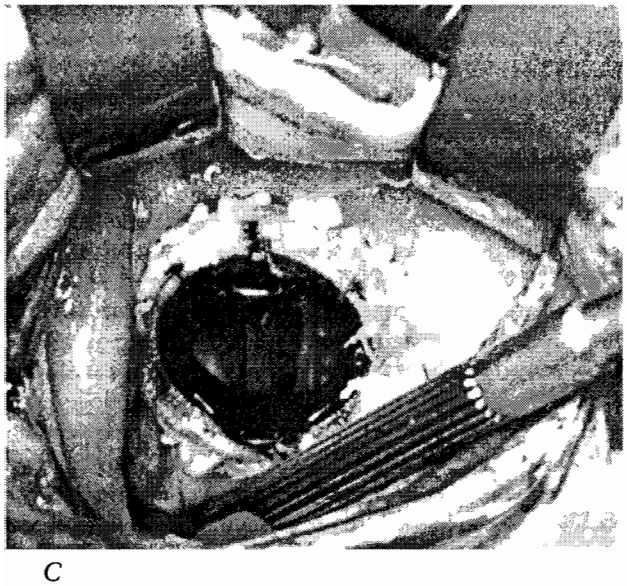


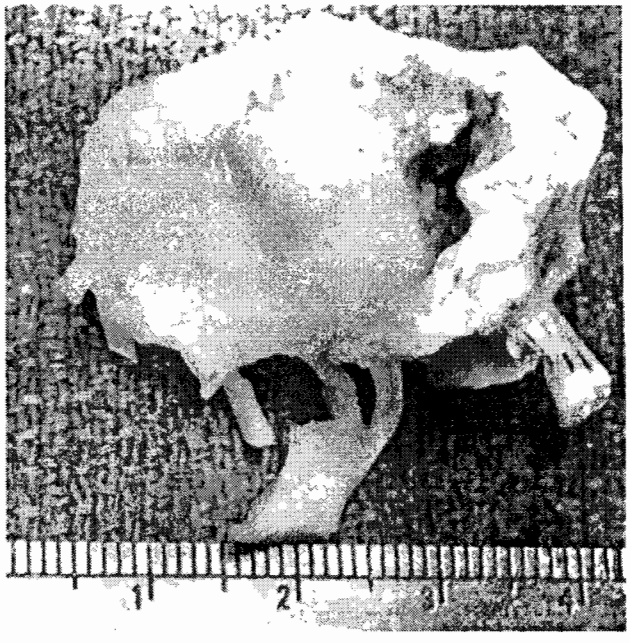
Fig. 18-11. Libertatea statistică de orice mortalitate sau morbiditate de natură cardiacă (supraviețuirea liberă de complicații) după reconstrucția valvei mitrale și înlocuirea valvei mitrale. Pacienții cu reconstrucția valvei mitrale au semnificativ mai puține complicații tardive și decese decât pacienții cu proteze mecanice sau porcine. *(Reprodus cu permisiunea Galloway et al: A comparison of mitral valve reconstruction with mitral valve replacement: Intermediate-term results. Ann Thorac Surg 47:655, 1989.)*



A



C



B

Fig. 18-12. *A.* Fotografie operatorie a unei valve mitrale reumatismale cu stenoză mitrală calcificată, vizualizată printr-o incizie la nivelul atriului stâng. *B.* Valva mitrală calcificată excizată, cu cordaje tendinoase fibrozate scurtate. *C.* Valva mitrală mecanică St. Jude vizualizată prin atriul stâng deschis. Au fost utilizate suturi cu fire duble, care fac o buclă deasupra țesutului de ambele părți ale plăgii, producând prin strângere o eversiune a marginilor, susținute cu un tampon, pentru a securiza valva în inelul natural.

semnificative secundare stenozei mitrale până când suprafața de secțiune nu scade sub 2-2,5 cm², iar simptomele se accentuează progresiv când suprafața de secțiune se reduce la mai puțin de 1,5 cm². Stenoza mitral severă, producând simptome clasa funcțională III sau IV NYHA, apare când suprafața valvei mitrale este mai mică de 0,8-1,0 cm² și se consideră că o deschidere de aproximativ 0,5 cm² este dimensiunea cea mai mică compatibilă cu supraviețuirea, determinând simptome în repaus.

Fiziopatologia. Fiziopatologia asociată stenozei mitrale este secundară presiunii atriale stângi cronic crescute, care produce congestie venoasă pulmonară, cu simptome consecutive. De obicei, funcția ventriculară stângă rămâne normală, deoarece ventriculul este protejat de valva stenotică. Pe măsură ce stenoza progresează, fluxul sangvin spre ventriculul stâng este limitat și debitul cardiac se reduce, determinând a slabă toleranță la efort, fatigabilitate și slăbiciune musculară. Deoarece atriul stâng se hipertrofiază, în cele din urmă apare fibrilația atrială, care exacerbează simptomele pacientului și determină o posibilitate crescută de formare de coaguli și de embolizare.

Manifestări clinice. Principalele simptome ale stenozei mitrale sunt dispneea de efort și fatigabilitatea. Dispneea apare când presiunea medie în atriul stâng și presiunea venoasă pulmonară depășesc presiunea oncotică plasmatică, producând edem interstițial și congestie pulmonară. Ortopneea, dispneea paroxistică nocturnă și tusea care se accentuează când pacientul stă în clinostatism reflectă influența poziției verticale asupra congestiei pulmonare. Congestia pulmonară severă poate produce edem pulmonar acut și hemoptizie. Deși hemoptizia cedează, adeseori edemul pulmonar poate fi fatal, în absența tratamentului prompt. Când hipertensiunea pulmonară determină insuficiența cardiacă de parte dreaptă, pot fi constatate semne precum distensia venoasă jugulară, ascita sau edemul de gleznă.

Fibrilația atrială este prezentă în 30-50% din cazuri, iar la unii pacienți embolizarea arterială este primul simptom de prezentare. Trombii atriali apar secundar stazei și dilatației atriului stâng, urechiușa atrială stângă fiind în mod special susceptibilă la formarea de coaguli. Fibrilația atrială nu trebuie să fie prezentă pentru a apărea embolizarea. Angina este un simptom rar, care poate apărea secundar embolizării coronariene sau prin reducerea perfuziei diastolice a miocardului.

Semnele auscultatorii caracteristice pentru stenoza mitrală, denumite „triada auscultatorie" sunt: primul zgomot cardiac accentuat, un clacment de deschidere și o uruitură diastolică apicală. Aceste elemente sunt patognomonice. Uruitura diagnostică apicală produsă de trecerea sângelui

prin orificiul stenotic este strict localizată în zona apicală și este, de obicei, cel mai bine audibilă când pacientul este poziționat în decubit lateral. Un murmur pansistolic puternic, transmis spre axilă, indică, de regulă, asocierea insuficienței mitrale. Un murmur sistolic de-a lungul marginii sternale stângi inferioare, mai puternic în apropierea procesului xifoid, apare frecvent în insuficiența tricuspidiană.

Investigații diagnostice. ECG poate evidenția fibrilația atrială, mărirea de volum a atriului stâng (P mitral) și devierea la dreapta a axei sau poate fi normal. Adeseori ECG-ul este un ghid inadecvat pentru severitatea stenozei. Dimpotrivă, o serie de anomalii se observă, de obicei, pe radiografia toracică. Cea mai precoce modificare este mărirea atriului stâng, observată caracteristic în incidența postero-laterală ca un dublu contur, vizibil în spatele opacității atriale drepte. Dimensiunea cardiacă globală poate fi normală, dar mărirea atriului stâng și a arterei pulmonare poate obtura concavitatea normală dintre aortă și ventriculul stâng, producând o margine cardiacă stângă „în linie dreaptă". Pot fi observate, de asemenea, calcificări ale valvei mitrale. În câmpurile pulmonare pot fi prezente anomalii tipice, în concordanță cu congestia pulmonară.

Ecocardiografia este metoda diagnostică de elecție. Ecocardiografia transesofagiană este o investigație în mod deosebit utilă, deoarece asigură rezoluție crescută și vizualizarea nelimitată a valvei mitrale și a structurilor cardiace posterioare, inclusiv a atriului stâng și a urechiușei atriale. Ecocardiografia furnizează o măsurătoare foarte exactă a suprafeței de secțiune a valvei mitrale și permite evaluarea gradului de mobilitate a foițelor valvulare, a calcificărilor și a fuzionării subvalvulare, fiecare dintre acestea putând fi importantă în predicția posibilității de practicare a comisurotomiei.

Cateterizarea cardiacă se realizează când diagnosticul este dubitabil și la pacienții la care este probabilă boala arterială coronariană concomitentă. De asemenea, cateterizarea este valoroasă la pacienții cu boală cu evoluție îndelungată, pentru evaluarea altor factori, cum ar fi hipertensiunea pulmonară, gradul de insuficiență mitrală și prezența patologiei asociate la nivelul altor valve.

Indicații operatorii. Intervenția chirurgicală este recomandată tuturor pacienților simptomatici cu stenoză mitrală și trebuie luată în considerare la pacienții cu simptome minore, la care atriul stâng este semnificativ mărit și la pacienții care prezintă fibrilație atrială cu debut recent sau un eveniment embolic. Investigațiile de efort pot fi utile în evaluarea necesității unei operații precoce la pacienții cu simptomatologie minimă.

În determinarea momentului operator la pacienții cu stenoză mitrală este important de ținut minte că boala progresează adeseori insidios. Pacienții pot fi tratați medicamentos ani de zile, cu puține simptome în afara unei limitări în ore a activităților, fără a conștientiza apariția distrugerii progresive a valvei mitrale. Urmărirea îndeaproape și evaluarea ecocardiografică periodică sunt esențiale în alegerea momentului adecvat pentru intervenția chirurgicală.

Aproape niciodată pacienții nu prezintă un stadiu atât de avansat al bolii încât operația să nu poată fi practicată. Chiar și la pacienții cu simptome corespunzătoare clasei funcționale IV NYHA cu hipertensiune pulmonară, cașexie cardiacă și ascită, rata mortalității operatorii este acum mai mică de 10%, iar rata de supraviețuire la 5 ani este de peste 50%. Majoritatea pacienților cu simptome corespunzătoare clasei IV obțin o ameliorare clinică remarcabilă în urma operației. La majoritatea pacienților grav bolnavi cu stenoză mitrală este posibilă intervenția chirurgicală reușită, deoarece valva stenotică restricționa din fluxul către cavitatea ventriculară, protejând funcția ventriculului stâng.

Insuficiența mitrală

Etiologie. Patologia degenerativă este cea mai frecventă cauză de insuficiență mitrală în Statele Unite, reprezentând 50% dintre pacienții operați pentru acest diagnostic. Alte cauze includ: reumatismul articular acut (20-30%), boala ischemică (15-20%), endocardita, anomaliile congenitale și cardiomiopatia.

Patologie. Cele patru componente structurale majore ale valvei mitrale sunt inelul, foițele valvulare, cordajele și mușchii papilari. Un defect al oricăruia dintre aceste componente poate determina insuficiență mitrală. Carpentier a propus o clasificare funcțională pentru insuficiența mitrală, subliniind trei tipuri principale de valve afectate funcțional. Tipul I de insuficiență apare datorită dilatației inelului sau perforației foițelor valvulare, cu motilitate normală a acestora. Caracteristic, acest tip este rezultatul ischemiei sau endocarditei, deși dilatația izolată a inelului mitral este uneori întâlnită în boli reumatice și degenerative. Tipul II de insuficiență apare secundar motilității crescute a foițelor valvulare, cu prolapsul acestora. Această situație poate fi secundară unui cordaj elongat sau rupt și este, de cele mai multe ori, de origine degenerativă sau ischemică. Tipul III de insuficiență apare datorită restricției motilității valvulare, foița valvulară afectată neatingând planul corespunzător de închidere în timpul sistolei; acest tip se întâlnește cel mai frecvent la pacienții reumatici. Dilatația inelului mitral se dezvoltă deseori secundar insuficienței prin prolaps sau prin motilitate redusă a foiței valvulare și este, de obicei, o parte adițională a tipului II sau a tipului III de insuficiență.

Cordajele tendinoase sunt subțiate și elongate la pacienții cu boală degenerativă. De obicei, țesutul foițelor valvulare este în exces și subțire sau este îngroșat și albicios la pacienții cu sindrom Barlow. Frecvent, valva are un aspect umflat și inelul este invariabil dilatat.

În boala reumatismală, cordajele tendinoase sunt îngroșate și scurtate, iar motilitatea foițelor valvulare este redusă. Pot apărea grade variate de fuziuni comisurale, fibroză valvulară sau calcificări, producând stenoză și insuficiență mitrală concomitentă. De obicei, este prezentă dilatația asimetrică posterioară a inelului mitral.

Fiziopatologie. Anomalia fiziologică principală la pacienții cu insuficiență mitrală constă în regurgitarea unei părți din volumul bătaie al ventriculului stâng în atriul stâng. Acest fapt determină reducerea fluxului sangvin anterograd și o presiune atrială crescută, producând congestie pulmonară și spraîncărcare volemică a ventriculului stâng.

Pe măsură ce insuficiența mitrală progresează, se înregistrează o creștere corespunzătoare a dimensiunii atriului stâng peste limita superioară normală de 4 cm în diametru. O dată cu apariția acesteia, se dezvoltă aritmii atriale și, în cele din urmă, fibrilație atrială, mai ales când atriul stâng se dilată mai mult de 4,5-5 cm în diametru. În același timp, ventriculul stâng se dilată și volumul bătaie crește. Cu toate acestea, în final, acest mecanism compensator eșuează și fracția de ejecție scade. O reducere a funcției sistolice cardiace manifestată printr-o reducere a fracției de ejecție este un semn relativ tardiv, deoarece ventriculul este „neîncărcat" ca rezultat al insuficienței valvulare.

Manifestări clinice. La pacienții cu regurgitație mitrală acută, presiunea atrială stângă crește brusc și se dezvoltă, dintr-o dată, insuficiență cardiacă congestivă, în vreme ce, la pacienții cu insuficiență mitrală cronică, simptomele nu se dezvoltă decât târziu pe parcursul evoluției. Pe măsură ce insuficiența mitrală cronică progresează, pacientul dezvoltă dispnee de efort, ortopnee, fatigabilitate ușoară și palpitații. Aceste simptome sunt secundare combinației dintre presiunea atrială stângă crescută și debitul cardiac scăzut. Pe măsură ce disfuncția ventriculară stângă avansează, simptomele de congestie pulmonară devin mai evidente, în cele din urmă apărând hipertensiune pulmonară și insuficiență cardiacă de cord drept.

La examenul clinic, semnele caracteristice de insuficiență mitrală sunt suflul sistolic apical și șocul apexian puternic. De obicei, suflul apical este aspru și se transmite spre axilă, deși, dacă presiunea atrială stângă este foarte crescută, se poate ca suflul să nu fie audibil. Severitatea insuficienței nu este corelată cu intensitatea suflului.

Investigații diagnostice. Radiografia toracică este excelentă pentru evaluarea măririi cardiace. Frecvent, atriul stâng și ventriculul stâng sunt mărite, iar opacitatea cardio-toracică este crescută.

Ecocardiografia este considerată investigația diagnostică cea mai valoroasă. Prin ecocardiografie poate fi determinată exact severitatea insuficienței mitrale și localizarea prolapsului valvular și pot fi identificate restricționările. O măsurătoare importantă o reprezintă dimensiunea camerelor cardiace. Dimensiunea atriului stâng reflectă cronicitatea și severitatea insuficienței. Atriul stâng normal are, rareori, un diametru intern mai mare de 4 cm. În insuficiența mitrală cronică severă, dilatația atriului stâng până la 5-6 cm sau mai mult este frecventă. Acest lucru este important, deoarece predispoziția pentru fibrilația atrială este mult crescută când dimensiunea atriului stâng este mai mare de 4,5-5 cm. Dimensiunile diastolice ale ventriculului stâng se măresc relativ precoce la pacienții cu insuficiență mitrală, deoarece supraîncărcarea volemică determină inerent leziuni de regurgitare.

O dată ce ecocardiograma evidențiază o reducere a funcției sistolice ventriculare, manifestată prin creșterea dimensiunii tele-sistolice a cordului, aceasta reprezintă un indiciu că ventriculul stâng nu mai este capabil să facă față încărcării volemice și, de obicei, simptomatologia se va dezvolta cu repeziciune. Dacă există dubiu asupra severității fiziologice a insuficienței mitrale, pot fi utilizate o scintigrafie de efort sau o investigație ecocardiografică de stres. În mod normal, fracția de ejecție crește la efort, iar o reducere a fracției de ejecție la efort sugerează disfuncție sistolică în răspunsul la stres. Dacă fracția de ejecție este diminuată în repaus, este deja prezentă disfuncția sistolică severă.

Cateterizarea cardiacă este indicată înaintea intervenției chirurgicale, la pacienții cu insuficiență mitrală avansată și cardiomegalie, precum și la pacienții la care diagnosticul este incert. Angiografia coronariană se realizează la pacienții mai în vârstă și la pacienții cu antecedente de angină și infarct miocardic. La cateterismul cardiac este important de observat gradul hipertensiunii pulmonare, presiunile tele-diastolice în atriul stâng și în ventriculul stâng, fracția de ejecție și prezența patologiei valvulare asociate sau a bolii arteriale coronariene.

Indicații operatorii. Înainte, operația nu era recomandată pentru pacienții cu insuficiență mitrală în absența deteriorării funcționale. Cu toate acestea, amânarea intervenției chirurgicale până când pacientul devine sever simptomatic și cordul este foarte dilatat determină, adesea, un grad cert de leziune ventriculară ireversibilă. Astăzi, se recomandă a abordare mult mai agresivă, pentru o mai bună conservare a funcției ventriculare și pentru obținerea celor mai bune rezultate pe termen lung. Intervenția chirurgicală este recomandată *la apariția primelor simptome,* iar pentru pacienții cu simptomatologie minimă sau absentă, dacă există *semne de diminuare a funcției sistolice cardiace.* Operația nu este obligatorie, dar trebuie luată în considerare la pacienții cu insuficiență severă când atriul stâng este mărit mai mult de 4,5-5,0 cm și apare fibrilația atrială, în mod deosebit dacă se dezvoltă și mărirea progresivă a ventriculului stâng.

Indicația operatorie pe baza anomaliilor hemodinamice pentru pacienții cu simptomatologie minimă a fost discutată periodic, în diverse rapoarte. Studiile de istorie clinică naturală a insuficienței mitrale au constatat că pacienții complet asimptomatici, cu insuficiență mitrală severă, evoluează, de obicei, spre invaliditate severă în cinci ani. Asemănător, funcția ventriculară pare a fi corelată cu rezultatele tardive după înlocuire valvulară, cele mai bune rezultate obținându-se la pacienții cu funcție ventriculară normală. O dată ce fracția de ejecție s-a deteriorat, rezultatele sunt semnificativ slabe. Aceste considerații au fost reevaluate amănunțit de Levine și colaboratorii și de Assey și colaboratorii, care au propus parametrii funcției ventriculare pentru a optimiza momentul operator.

Tehnici operatorii

Tehnica operatorie standard. Pentru chirurgia valvei mitrale, abordul operator tradițional este reprezentat de o incizie mediană la nivelul sternului (vezi Fig. 18-3). Acest abord are rezultate remarcabile, asigurând expunerea foarte bună a cordului și accesul sigur către vasele mari, pentru cateterizare, pensare și administrare de soluții cardioplegice. Bypass-ul cardiopulmonar se realizează, de obicei, prin cateterizarea aortei ascendente și drenaj venos bicav. Aorta este pensată și cordul este oprit prin soluția cardioplegică administrată anterograd în rădăcina aortei sau retrograd în sinusul coronarian.

Tehnica preferată pentru expunerea valvei mitrale este printr-o incizie atrială stângă, realizată posterior și paralel, în șanțul intraatrial. După realizarea inciziei atriale stângi, se inserează cu blândețe un depărtător autostatic cu lame, ridicând și rotind septul superior și spre stânga, pentru a expune valva mitrală. La unii pacienții, expunerea prin abord posterior atrial stâng poate să nu fie optimală. Acest lucru este întâlnit, în mod deosebit, la pacienții cu un atriu stâng mic, un torace adânc, o proteză aortică pe loc sau la reintervenții, când țesutul este aderent și rigid. Inciziile alternative pentru expunerea valvei mitrale dificil de abordat sunt reprezentate de incizia trasnsseptală, abordul superior prin domul atrial și abordul transseptal biatrial descris de Smith.

Comisurotomia mitrală deschisă. Tehnica de bază pentru comisurotomia mitrală deschisă a fost descrisă pentru prima oară de Mullin, în 1974. Dacă există doar fuziune comisurală, sunt predictibile rezultate foarte bune. Dimpotrivă, dacă foițele valvulare sunt fibrotice și calcificate și aparatul subvalvular este imobil, refacerea mobilității normale este, de obicei, imposibilă și este necesară, în general, înlocuirea cu proteză valvulară. Scurtarea și fuzionarea cordajelor tendinoase subiacente se constată la aproximativ o treime dintre

pacienți în momentul intervenției chirurgicale. Acest fapt poate explica de ce comisurotomia chirurgicală este superioară dilatației cu balonaș la majoritatea pacienților. Intraoperator, cordajele fuzionate pot fi secționate chirurgical și mobilitatea restabilită, dar prin valvuloplastie cu balonaș acest lucru nu este realizabil.

O dată stabilit bypass-ul cardio-pulmonar și oprit cordul, se deschide atriul stâng și se vizualizează valva mitrală. La început, cavitatea atrială este examinată pentru trombi, în special la nivelul urechiușei atriale. Dacă pacientul este în fibrilație atrială, apendicele atrial este închis printr-o sutură continuă cu Prolene 3-0 pentru a minimaliza riscul consecutiv de embolizare.

Valva mitrală este evaluată prin estimarea mobilității foițelor valvulare, a fuziunii comisurale și a gradului de fibroză la nivelul aparatului subvalvular. Adeseori, este plasată sub comisuri o pensă în unghi drept aplicând cu blândețe o tensiune orizontală pentru a evalua fuziunea comisurală. De fapt, comisura fuzionată este o cicatrice ce se dezvoltă pe linia de închidere comisurală a foițelor valvulare mitrale. La majoritatea pacienților, aceasta poate fi ușor identificată ca un canal, deși, dacă fibroza foițelor valvulare este severă, localizarea exactă a comisurii poate fi dificil de identificat. Examinarea cordajelor comisurale poate furniza repere suplimentare.

O dată ce comisura a fost identificată cu exactitate și cordajul evidențiat, se introduce o pensă în unghi drept sub comisura fuzionată, întinzând cordajele adiacente și foițele valvulare, după care comisura este incizată cu atenție, cu o lamă de bisturiu nr. 11 sau nr. 15. Incizia se realizează câte 2-3 mm o dată, confirmând pas cu pas că marginile separate ale foiței valvulare comisurale au rămas atașate de cordajul tendinos. Comisurotomia obișnuită se arcuiește ușor anterior și nu merge direct către lateral. Incizia este oprită la 1-2 mm de inelul valvei, unde țesutul foiței valvulare devine subțire, indicând trecerea de la comisura fuzionată la foița valvulară comisurală normală a valvei mitrale. O dată comisurotomia terminată, se incizează deseori mușchiul papilar fuzionat, pe o distanță de 5-10 mm, cât este necesar pentru a reduce restricționarea și a îmbunătăți mobilitatea foiței valvulare atașate.

După separarea comisurii și mobilizarea cordajului tendinos subiacent și a mușchiului papilar, mobilitatea foiței valvulare este evaluată la vedere. Foița valvulară anterioară este prinsă cu o pensă și este mobilizată într-un ciclu întreg de mișcări, căutând restricții subvalvulare sau rigiditatea foiței valvulare. Mișcarea foiței valvulare este apreciată prin injectarea de ser fiziologic rece în ventricul. La unii pacienți, mișcarea restricționată poate fi suplimentar îmbunătățită prin secționarea secundară a cordajului sau prin debridarea selectivă a depozitelor de calciu. Cordajul foarte îngroșat poate fi mobilizat prin excizia unei porțiuni triunghiulare de la nivelul corzilor fuzionate. Dacă este necesară debridarea întinsă și mobilizarea structurilor cordale, înlocuirea valvulară este, de obicei, mai adecvată. Cel puțin 30% dintre pacienții supuși comisurotomiei necesită mai mult decât o simplă incizie a comisurii pentru a realiza un orificiu mitral corespunzător și pentru a restabili mobilitatea valvei.

Înlocuirea valvei mitrale. Înlocuirea valvei mitrale este necesară când extinderea bolii face imposibilă comisurotomia sau reconstrucția valvulară (vezi Fig. 18-12). Înlocuirea valvei este mai probabilă la pacienții cu boală cu evoluție îndelungată. Tehnicile de perfuzie și de abord chirurgical sunt identice cu cele descrise pentru comisurotomia mitrală deschisă.

După deschiderea atriului stâng, valva mitrală lezată este expusă cu ajutorul unui depărtător autostatic. Dacă este necesară înlocuirea valvei, se realizează o incizie la nivelul foiței valvulare mitrale anterioare, de obicei începând din poziția orei 12 și rezecând cea mai mare parte din foița valvulară anterioară și cordajul asociat. Când este posibil, foița valvulară posterioară și atașamentele cordale sunt conservate, deși acest lucru nu este întotdeauna realizabil la pacienții cu boală reumatică întinsă, datorită depozitelor de calciu sau îngroșării valvulare excesive, care sunt adesea prezente.

Cu toate că s-a demonstrat că prezervarea aparatului subvalvular și a cordajelor este valoroasă când se practică înlocuirea valvei pentru insuficiență mitrală, rolul conservării cordajelor pentru a menține postoperator performanța ventriculară stângă după înlocuirea valvei pentru stenoză mitrală rămâne mai puțin cert. Okita a comparat recuperarea funcției ventriculare după înlocuirea valvei mitrale cu și fără menajarea cordajelor. Harpole și colaboratorii nu au constatat nici o reducere a fracției de ejecție sau a relației presiune-volum la nivelul ventriculului stâng după înlocuirea valvei mitrale pentru stenoză mitrală, în ciuda rezecției cordajelor. Conservarea cordajului posterior în timpul înlocuirii valvei mitrale reduce riscul rupturii peretelui liber al ventriculului stâng, care reprezintă o complicație letală a înlocuirii valvei mitrale.

Când valva mitrală este excizată, se selectează o proteză de mărime corespunzătoare. De obicei, valva este inserată cu 12-16 fire duble de sutură, care fac o buclă deasupra țesutului de ambele părți ale plăgii producând prin strângere o eversiune a marginilor, simple sau susținute cu un tampon. Această tehnică, ce tamponează sutura, este recomandată, deoarece elimină eficient regurgitările perivalvulare. Suturile sunt adesea inserate dinspre partea atrială spre cea ventriculară când se utilizează o proteză mecanică; este de dorit să se întoarcă inelul mitral și să se așeze valva în interiorul acestuia (vezi Fig. 18-12). Această tehnică evită capcana valvulo-inelară potențială.

La pacienții cu țesut friabil sau cu inel calcifiat, firele de sutură sunt inserate de pe fața ventriculară, prin inel și prinzându-se de acesta, poziționând valva deasupra inelului. Tehnica supraînelară este mai durabilă, deoarece prinde inelul între tampoane și inelul cusut, fără să întoarcă inelul mitral. Această tehnică este folosită frecvent pentru bioproteze.

Se inserează atent punctele de sutură, cu exactitate în țesutul inelului mitral, deoarece inserția foarte profundă a acestora lezează structuri critice, inclusiv artera coronară circumflexă postero-lateral (la ora 7-8), nodul atrioventricular antero-medial (la ora 1-2) sau valva aortică antero-lateral (la ora 10-12).

Reconstrucția valvei mitrale. Tehnicile de bază pentru reconstrucția valvei mitrale în insuficiența mitrală, descrise de Carpentier și de alții, includ utilizarea unui inel de anuloplastie, rezecția quadrangulară a foiței valvulare posterioare și scurtarea cordajului, transpoziția cordajului și rezecția triunghiulară pentru repararea foiței valvulare anterioare. Conceptul de anuloplastie de remodelare inelară se bazează pe constatările lui Carpentier, conform căruia modificarea care determină insuficiență mitrală este dilatarea inelului mitral. Asociate cu dilatarea inelului mitral, alte anomalii anatomice sunt elongarea sau ruptura cordajelor pentru a produce motilitatea crescută a foiței valvulare sau boală restrictivă localizată, după cum este descris în clasificarea funcțională a lui Carpentier asupra patologiei valvulare.

Evaluarea intraoperatorie a patologiei valvulare reprezintă cel mai important pas în reconstrucția valvei. Secundar regurgitării de sânge care izbește endocardul, poate fi prezentă o arie localizată aspră de endocard atrial, o „leziune de jet", furnizând un indicator de localizare a insuficienței severe. Se observă de la început gradul lărgirii inelului mitral, se examinează apoi comisurile, observând dacă acestea sunt prolabate, fuzionate sau malformate. Ulterior, se determină planul de închidere al foițelor valvulare în aria susținută de cordajele comisurale și foițele valvulare anterioară și posterioară sunt apoi examinate pe rând, observând ariile de prolaps sau de restricționare. Trebuie recunoscute, de asemenea, anomaliile precum perforația, fibroza, calcificarea sau fisurile.

Evaluarea adecvată a gradului de prolaps al foițelor valvulare este esențială. Valva mitrală „umflată", descrisă inițial de Barlow, prezintă țesut valvular excesiv, dar poate rămâne competentă când cordajele nu sunt elongate. În aceste cazuri, marginile libere, aspre, ale foițelor valvulare se închid la nivel corespunzător, chiar dacă porțiunea medie a foiței valvulare conține țesut în exces. Așa cum a subliniat Carpentier, cordajul comisural antero-lateral este rareori elongat, astfel încât ridicarea foiței valvulare comisurale cu un cârlig de nerv furnizează un punct de referință valoros, din care poate fi determinat gradul elongației celorlalte cordaje. Absența totală a integrității structurale, secundară rupturii cordajelor, determină o insuficiență valvulară completă.

La pacienții cu boală reumatismală, cordajele pot fi contractate și scurtate producând reducerea motilității foiței valvulare asociate. În prezența acestei modificări, foița valvulară nu atinge planul corespunzător de coaptare în timpul sistolei.

Procedeele foiței valvulare posterioare. Rezecția cvadrangulară a foiței valvulare posterioare a devenit tehnica principală de reconstrucție a valvei mitrale (Fig. 18-13 și 18-14). Țesutul valvular afectat de la nivelul foiței valvulare posterioare este îndepărtat printr-o excizie cvadrangulară, rezecând, de obicei, 2-4 cm de țesut și rareori peste 50% din foița valvulară. De fiecare parte a foiței valvulare excizate se identifică cordaje puternice și de lungime corespunzătoare și se înconjoară cu suturi retractante. Se practică o excizie rectangulară, secționând direct către inelul mitral, dar neexcizându-l.

O dată realizată excizia cvadrangulară, inelul segmentului excizat al foiței valvulare este plicaturat cu câteva fire întrerupte Tevdek 2-0, plasate la aproximativ 5 mm. Acestea pornesc din centru și se extind, pentru a include câțiva milimetri din inelul adiacent foițelor valvulare restante. Când aceste fire de sutură inelare sunt legate, marginile valvulare sunt aduse automat în apoziție, fără nici o tensiune. Dacă ar exista tensiune la nivelul țesuturilor valvulare, ar reprezenta un risc mare de dehiscență a reparării foiței valvulare subsecvente. O dată ce firele de sutură inelară au fost legate, marginile foițelor valvulare sunt aproximate cu fire de sutură simple sau în opt, de obicei cu polipropilen 4-0 sau 5-0, în funcție de grosimea foițelor valvulare.

Adeseori, valva pare relativ competentă după repararea foiței valvulare. Injectarea blândă de ser fiziologic în ventricul, cu o seringă cu bulb, și observarea atât a mobilității foițelor valvulare cât și a poziției lor reprezintă un indice vizual foarte bun de evaluare a competenței. Dacă se menține insuficiența localizată în alte arii, se realizează intervenții suplimentare.

Procedeele foiței valvulare anterioare. Pentru reconstrucția foiței vasculare anterioare trebuie folosite tehnici diferite. Deși tehnicile trebuie să fie bine planificate și riguroase, rezultatele procedeelor care implică reconstrucția foiței valvulare anterioare sunt foarte bune. Sunt folosite trei tehnici principale: (1) scurtarea cordajului, (2) transpoziția cordajului de la foița valvulară posterioară și (3) rezecția triunghiulară a țesutului în exces al foiței valvulare anterioare, care prolabează.

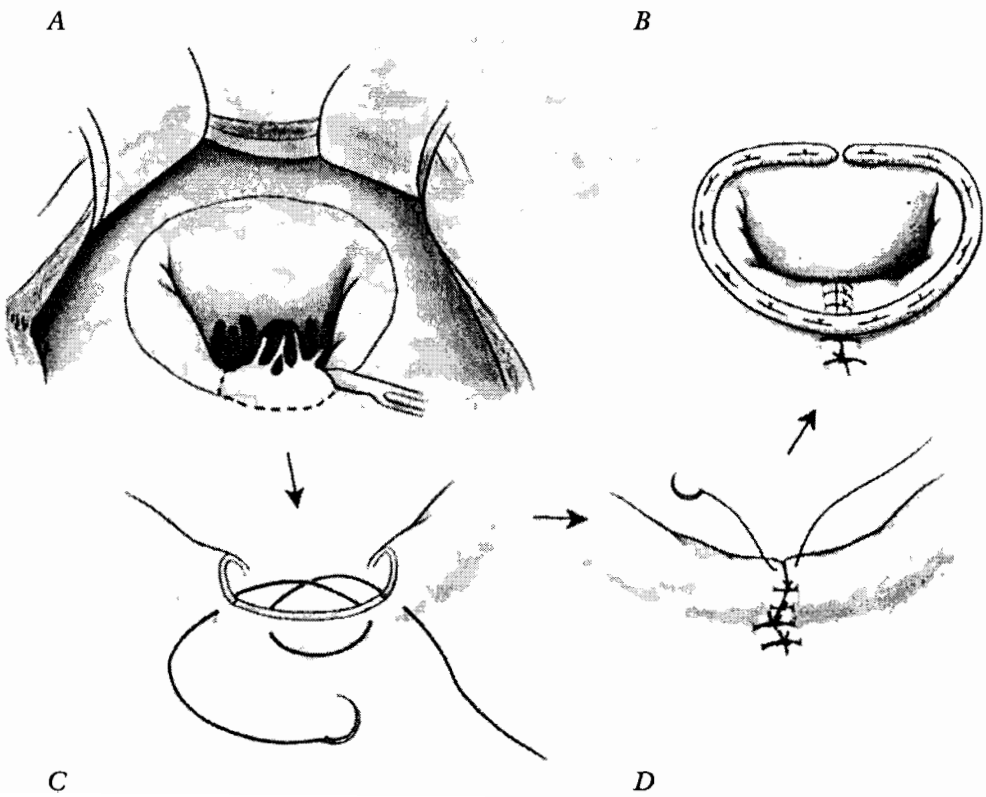
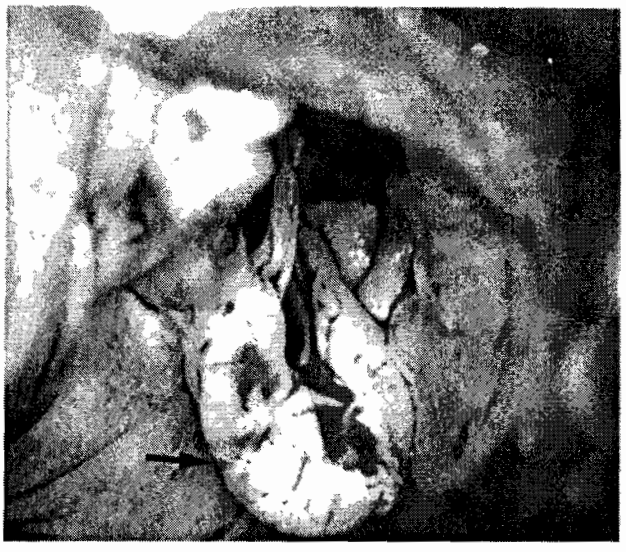
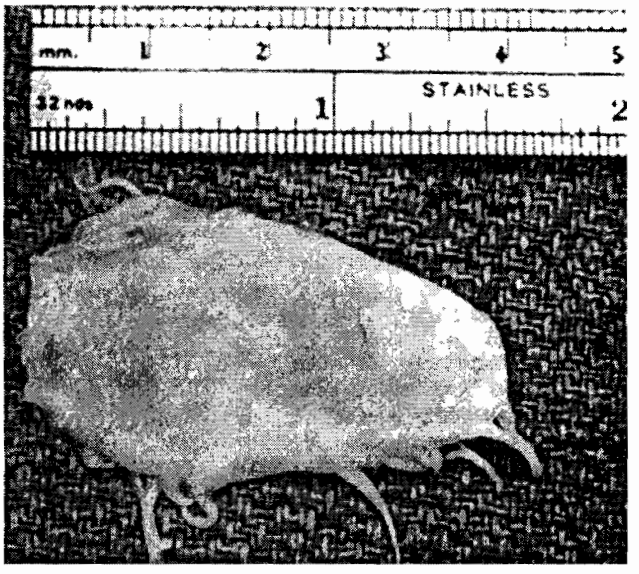


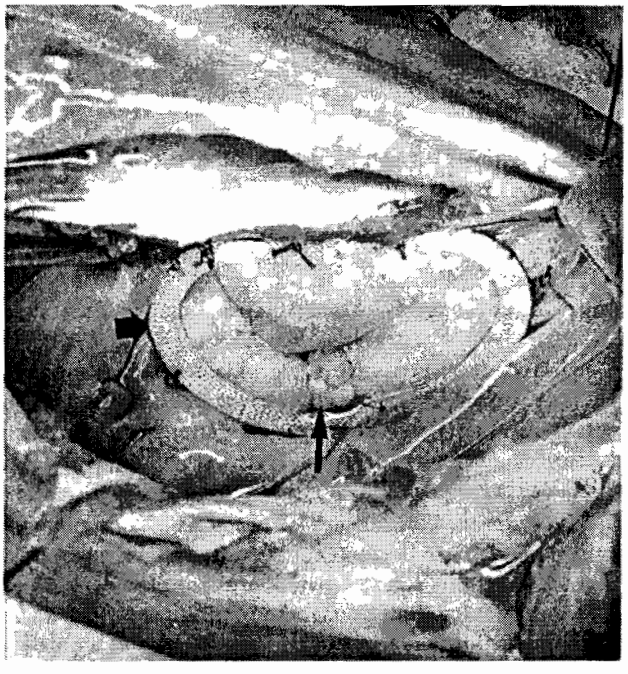
Fig. 18-13. Ilustrarea tehnicilor Carpentier pentru rezecția foiței valvulare posterioare și repararea foiței valvulare, urmate de anuloplastie cu inel. *(Reproducere cu permisiune după Galloway et al: Current concepts of mitral valve reconstruction for mitral insufficiency. Circulation 78:1087, 1988.)*



A



B



C

Fig. 18-14. *A.* Fotografie operatorie, evidențiind prolapsul voluminos al foiței valvulare posterioare a valvei mitrale. *B.* Piesă operatorie, reprezentând foița valvulară posterioară a valvei mitrale rezecată. *C.* Fotografie operatorie a reconstrucției valvei mitrale tip Carpentier încheiată. Săgeata mică indică repararea foiței valvulare posterioare, iar săgeata mare evidențiază anuloplastia cu inel. Observați corectarea completă a prolapsului foiței valvulare și a dilatației inelului mitral.

Scurtarea cordajului elongat al foiței valvulare anterioare a fost utilizat pentru a corecta prolapsul anterior la pacienții cu cordaj intact, deși transpoziția cordală a fost folosită mai frecvent și este probabil mai sigură (Fig. 18-15). Pentru transpoziția cordală se identifică un segment al foiței valvulare posterioare direct opus foiței valvulare anterioare colabate. Se realizează o excizie cvadrangulară mică a foiței valvulare posterioare cu cordajul atașat și apoi foița valvulară și cordajul mobilizate sunt transpozate pe foița valvulară anterioară pentru a furniza un suport structural. Defectul cvadrangular de la nivelul foiței valvulare posterioare este apoi reparat prin tehnica descrisă anterior.

O metodă alternativă pentru tratarea prolapsului foiței valvulare anterioare implică rezecția triunghiulară a zonei afectate de la nivelul foiței valvulare anterioare (Fig. 18-16). Se identifică cordajul adiacent intact și se practică rezecție triunghiulară pentru îndepărtarea segmentelor în exces, batante sau prolabate de la nivelul foiței valvulare și a oricărui cordaj rupt. Această tehnică pare, în mod deosebit, utilă când este prezentă o mare cantitate de țesut valvular anterior în exces, dar această metodă de reparare poate limita incidența mișcării postoperatorii anterioare sistolice a valvei mitrale, după repararea valvei.

Repararea perforației valvei anterioare. Perforațiile valvulare pot fi reparate prin sutură de închidere primară sau prin închidere cu pericard, după debridarea marginilor valvulare neregulate. Distrugerea întinsă a foiței valvulare este cel mai bine tratată prin înlocuirea valvei mitrale.

Angioplastie inelară. Dilatația inelului mitral, care deseori este o componentă importantă a insuficienței mitrale, este corectată cu siguranță prin anuloplastia inelară. Inelul acționează prin remodelarea inelului mitral, corectând insuficiența și stabilizând foița valvulară și zonele anulare reparate. Dimensiunea orificiului mitral este măsurată cu un dispozitiv special. O dată selectată dimensiunea adecvată, inelul este inserat cu mai multe fire de sutură Tevdek 2-0 (de obicei 10-14 fire de sutură), atent plasate tangențial la inelul valvei mitrale (vezi Fig. 18-13 și 18-14). La inserarea acestor

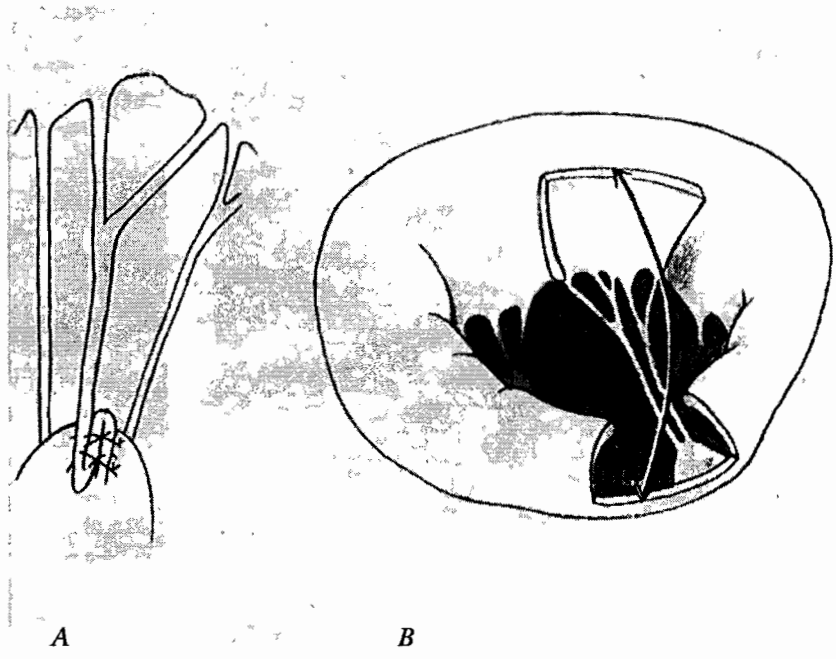


Fig. 18-15. *A.* Ilustrarea tehnicii Carpentier de scurtare a cordajului pentru prolapsul foiței valvulare mitrale anterioare. *B.* Ilustrarea tehnicii Carpentier de transpoziție a cordajului de la foița valvulară posterioară la cea anterioară, utilizată pentru corectarea insuficienței mitrale secundare insuficienței foiței valvulare anterioare. *(Reproducere cu permisiune, după Galloway et al: Current concepts of mitral valve reconstruction for mitral insufficiency. Circulation 78:1087, 1988.)*

fire de sutură este nevoie de o atenție deosebită, pentru a avea certitudinea că sunt în inelul mitral și nu în țesutul foiței valvulare sau în peretele atrial și pentru a evita plasarea firelor de sutură lateral de inelul mitral, deoarece cuspidele valvei aortice sunt doar la 2-3 mm dincolo de inelul mitral, în poziție antero-laterală, iar artera coronară circumflexă este la o distanță asemănătoare, în poziție postero-laterală.

După ce inelul de anuloplastie a fost așezat în poziție, se injectează din nou, cu blândețe, ser fiziologic în ventriculul stâng, cu o seringă cu bulb, pentru a evalua mobilitatea foiței valvulare. Dacă, după terminarea anuloplastiei, se constată insuficiență focală, pot fi luate în considerare câteva procedee adiționale. Acestea includ plicaturarea foiței valvulare cu fire de sutură în opt sau incizia triunghiulară a segmentelor mici, care prolabează la nivelul foiței valvulare. Cordajul elongat poate fi scrutat, iar comisurile pot fi plicaturate în cazuri selecționate, după ce inelul de anuloplastie este plasat.

Rezultate. *După comisurotomie.* Rata de mortalitate operatorie pentru comisurotomia mitrală deschisă este mai mică de 1%. În 1981, Gross a raportat rezultate tardive la 202 pacienți, la care s-a practicat comisurotomie între 1967-1978, cu un procent de urmărire completă de 98%. La cinci ani după operație, 87% dintre pacienții care nu înregistrau disfuncție valvulară reziduală după comisurotomie erau liberi de orice complicații. Frecvența tromboembolismului a fost de 0,3%/an în primii 10 ani după operație.

Rezultate asemănătoare au fost raportate în 1980, de Halseth, care a prezentat experiența cu 222 de pacienți operați într-o perioadă de 10 ani. Rata de mortalitate operatorie a fost 1,5%, doar 7% dintre supraviețuitori necesitând mai târziu înlocuirea valvei mitrale. Comisurotomia mitrală deschisă constituie un standard bine stabilit, cu care trebuie comparate tehnicile mai noi și mai puțin invazive. Comisurotomia chirurgicală este un procedeu sigur și permite corectarea eficientă, atât a foiței valvulare, cât și a bolii subvalvulare. Rezultatele tardive sunt excelente la 80-90% dintre pacienți la 10 ani.

Comisurotomia versus valvuloplastia cu balon. Valvuloplastia mitrală percutanată cu balon a fost recent considerată ca un tratament alternativ pentru stenoza mitrală. Alegerea între comisurotomia chirurgicală și valvuloplastia cu balon variază în limite largi în diferite centre. Un studiu realizat de Palacios sugerează că, la pacienții cu anatomie favorabilă, prognosticul imediat după valvuloplastia cu balon este similar cu rezultatele pe termen scurt obținute după comisurotomia deschisă. Un trial randomizat, înregistrat de Reyes și colaboratorii, a demonstrat rezultate imediate și la 36 de luni egale pentru comisurotomia deschisă și valvuloplastia cu balon la pacienții corespunzător selecționați. În acest studiu, rata de supraviețuire generală, capacitatea funcțională, restenozarea și rata de reintervenție chirurgicală au fost echivalente la 3 ani.

Rezultatele tardive după valvuloplastia cu balon sunt mai puțin bine stabilite decât rezultatele după comisurotomia deschisă. Este bine știut că prin comisurotomie deschisă se obține un rezultat funcțional ulterior mult mai bun decât prin comisurotomia chirurgicală închisă, iar valvuloplastia cu balon pare a fi asemănătoare funcțional tehnicii mai vechi de comisurotomie chirurgicală închisă. Cohen și colaboratorii, într-un studiu realizat pe 164 de pacienți consecutiv supuși valvuloplastiei cu balon, comisurotomiei deschise sau înlocuirii valvei mitrale, au obținut rezultate semnificativ mai bune la 3 ani, la pacienții tratați prin proceduri deschise. Statistic, la 3 ani nu au necesitat intervenții ulterioare la nivelul valvei mitrale 66% dintre pacienții tratați prin valvuloplastie cu balon, comparativ cu 87% dintre pacienții tratați prin comisurotomie chirurgicală deschisă și 100% dintre pacienții cu înlocuire valvulară. Ratele de reintervenții anuale linearizate au fost de 12%, 4% și 1,2% pentru valvuloplastia cu balonaș, respectiv comisurotomie și înlocuire valvulară.

După înlocuirea valvei mitrale. Rata de mortalitate operatorie pentru înlocuirea valvei mitrale este de 2-5%, în funcție de numărul factorilor de risc prezenți. Principalii factori predictivi ai riscului operator crescut sunt funcția ventriculară afectată, clasificarea funcțională NYHA, vârsta avansată, chirurgie cardiacă în antecedente și prezența bolii arteriale coronariene asociate sau o altă boală valvulară concomitentă. Asemănător, factorii principali care influențează

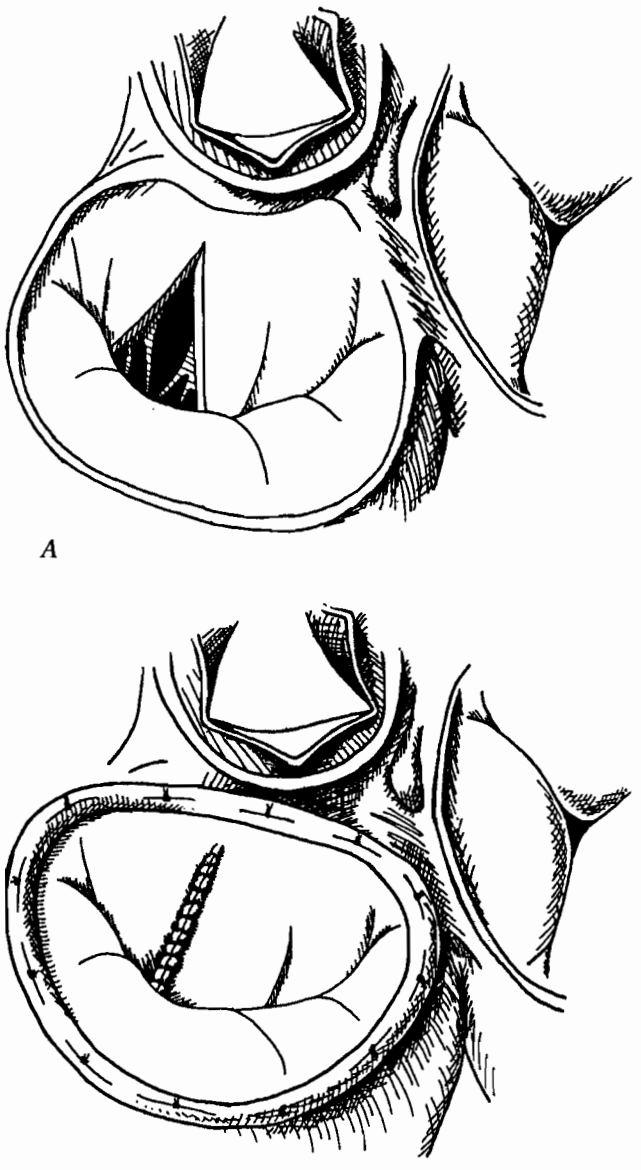


Fig. 18-16. *A.* Ilustrarea rezecției triunghiulare la nivelul foiței valvulare anterioare. *B.* Sutura reparatorie a defectului.

supraviețuirea pe termen lung, după înlocuirea valvei mitrale, sunt vârsta, statusul funcțional NYHA, intervenția chirurgicală de urgență, insuficiența mitrală (comparativ cu stenoza), boala ischemică, nivelul hipertensiunii pulmonare (rezistența vasculară pulmonară) și necesitatea intervențiilor valvulare sau a bypass-ului coronarian concomitente. Ratele de supraviețuire la cinci ani după operația valvei mitrale sunt de 60-90%, iar ratele de supraviețuire la 10 ani sunt de 40-75%, supraviețuirea tardivă variind în limite largi, în funcție de numărul și de severitatea factorilor de risc prezenți.

Tehnologia avansată a protezelor mecanice determină o trombogenicitate intrinsecă mai scăzută și o durabilitate mai bună. În ultimii ani, aceste îmbunătățiri au determinat mai puține complicații tardive legate de valvă și o incidență mai scăzută a morții legate de valvă, după înlocuirea valvei mitrale. În 1994, Khan a raportat rezultatele tardive după 1000 de implanturi valvulare St. Jude, 399 de pacienți fiind supuși înlocuirii separate a valvei mitrale. La 10 ani, 83% din grupul mitral nu prezentau tromboembolism, 87% nu prezentau hemoragii legate de valvă, iar 91% nu prezentau decese legate de valvă. Acest studiu sugerează că factorii legați de valvă au un impact semnificativ mai mic asupra supraviețuirii tardive decât factorii legați de pacient.

Reconstrucția valvei versus înlocuirea valvei. În cadrul unei analize realizate pe 685 de pacienți supuși refacerii valvulare de tip Carpentier la NYU între 1979 și 1995, rata de mortalitate intraspitalicească a fost de 2,5% pentru reconstrucția valvulară separată și 5,9% per total. Absența statistică a complicațiilor la 5 și respectiv 10 ani a fost următoarea: absența evenimentelor tromboembolice la 92% și respectiv 88%; absența complicațiilor legate de anticoagulant la 98% și 96%; absența endocarditei la 97% și la 96%; și absența reintervenției la 91% și la 84%. Nevoia postoperatorie de reintervenție a fost semnificativ mai mică la pacienții nereumatici (7% la 5 ani și 12% la 10 ani) decât la pacienții reumatici (14% la 5 ani, 27% la 10 ani; $p<0,005$).

Rezultate similare pe termen lung, după reconstrucția mitrală, au fost raportate de DeLoche și Carpentier în 1990. La 206 de pacienți supuși refacerii operatorii a valvei între 1972 și 1979, supraviețuirea statistică la 15 ani a fost de 72%, iar supraviețuirea în raport cu decesele determinate de valvă a fost de 83% la 15 ani. La 15 ani, 94% dintre pacienți nu prezentau tromboembolism și 97% erau liberi de endocardită. Necesitatea reintervenției a fost mai mică la pacienții cu boală degenerativă, decât la pacienții cu boală reumatismală (7% versus 24%).

În 1991, Yun și Miller au reevaluat, în mod extensiv, datele publicate, comparând refacerea valvei mitrale cu înlocuirea acesteia, analizând rezultatele mai multor studii ample. Ei au constatat că absența pe termen lung a morbidității tardive legate de valvă a fost, în general, mai bună după refacerea valvei decât după înlocuirea acesteia.

Teoretic, supraviețuirea pe termen lung după refacerea valvei poate fi, de asemenea, mai bună decât după înlocuirea valvei, datorită riscului mai redus de complicații legate de valvă și datorită conservării mai bune a funcției ventriculului stâng secundar conservării cordajelor. O reevaluare a tuturor pacienților mitrali operați între 1980 și 1995 la NYU a demonstrat o supraviețuire tardivă mai bună la pacienții nereumatici supuși refacerii separate a valvei mitrale decât la pacienții supuși înlocuirii valvulare. Dimpotrivă, la pacienții reumatici și la pacienții care necesită proceduri bi- sau tri-valvulare, rezultatele tardive, exprimate în absența morții cardiace tardive, a reintervenției și a tuturor complicațiilor legate de valvă au fost mai bune după înlocuirea valvei utilizând o proteză mecanică St.Jude. Aceste constatări sugerează că, în vreme ce refacerea izolată a valvei mitrale poate oferi rezultate tardive mai bune la pacienții cu afectare degenerativă univalvulară, pacienții cu patologie reumatismală și cei cu afectare multivalvulară înregistrează rezultate mai bune pe termen lung dacă se practică înlocuirea valvulară.

Datele sugerează că reconstrucția valvei mitrale este o procedură durabilă și reproductibilă la pacienții cu boală degenerativă, determinând rezultate excelente pe termen lung, cu un risc redus de complicații legate de valvă. Pacienții cu boală degenerativă supuși refacerii valvei pot înregistra o rată de supraviețuire mai bună și un risc mai scăzut de complicații tardive decât cei supuși înlocuirii valvulare. Reconstrucția valvei poate constitui procedeul de elecție pentru mulți pacienți cu boală degenerativă. Înlocuirea valvei este preferabilă, dacă nu se poate realiza o refacere durabilă

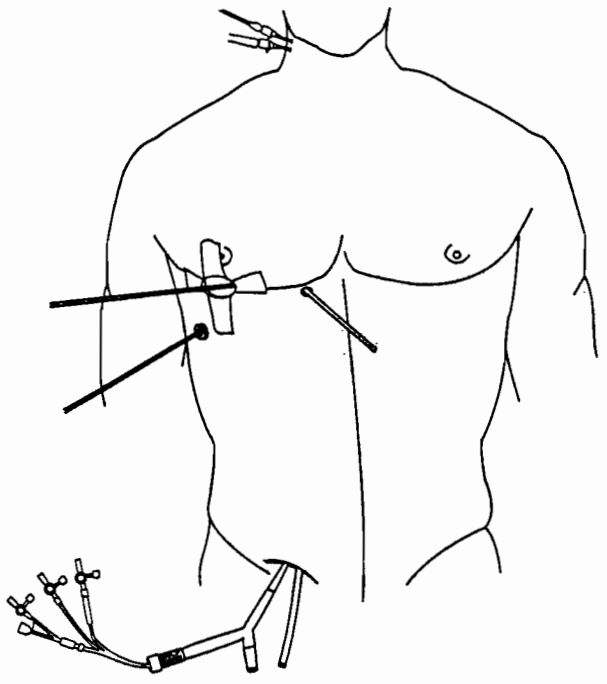


Fig. 18-17. Sistemul port acces pentru chirurgia valvei mitrale dezvoltat de Heartport. Se utilizează un toracoscop la îndemâna chirurgului. La NYU toate refacerile și înlocuirile valvei mitrale sunt realizate sub vizualizare directă.

datorită bolii reumatismale avansate, a diformității valvulare extinse sau a lipsei de experiență chirurgicală în reconstrucția valvulară. Înlocuirea mecanică a valvei oferă durabilitate crescută și libertate sporită de evenimente tardive legate de valvă la pacienții cu boală reumatismală sau multivalvulară.

Chirurgia minim invazivă a valvei mitrale. Datorită progresului în tehnologie și instrumentar, cum ar fi dezvoltarea perfuziei endovasculare și a sistemului de cateterizare cu balon pentru stopul cardioplegic realizate de Stevens și colaboratorii, chirurgia minim invazivă poate fi practicată într-un număr crescând de operații complexe cardiace, inclusiv în chirurgia valvei mitrale. Studiile experimentale extinse asupra practicabilității, siguranței și reproductibilității chirurgiei minim invazive la nivelul valvei mitrale au constituit baza pentru trialurile clinice ulterioare, care au stabilit practicabilitatea și reproductibilitatea chirurgiei mitrale minim invazive, cu rezultate experimentale echivalente cu cele obținute prin chirurgia standard pe torace deschis. Metoda port acces de chirurgie minim invazivă la nivelul valvei mitrale a fost ulterior aplicată clinic, cu rezultate inițiale foarte bune.

Abordul chirurgical se realizează printr-o minitoracotomie anterioară dreaptă, cu o incizie tegumentară de 5-8 cm practicată în pliul cutanat inframamar. Această tehnică utilizează cateterizarea femurală și un sistem de ocluzie endaortică cu balonaș pentru cardioplegie (Fig. 18-17). Această cale de abord asigură expunerea foarte bună a valvei mitrale, iar refacerea valvei sau înlocuirea ei este rapid realizabilă.

Experiența inițială cu tehnici chirurgicale mitrale minim invazive este promițătoare. La NYU au fost realizate peste 100 de proceduri mitrale minim invazive în primele 6 luni de la introducerea acestei tehnici, fără a se înregistra decese operatorii și cu rezultate foarte bune. Avantajele tehnicii minim invazive sunt reprezentate de reducerea durerii, cicatrice minime, rezultate cosmetice mai bune și un timp de recuperare mai scurt.

Patologia valvei aortice

Tratamentul chirurgical eficient al bolii valvulare aortice a devenit posibil în 1960, prin dezvoltarea unor valve protetice acceptabile de către Starr și Edwards și de către Harken și colaboratorii. Tentativele inițiale, de corectare a bolii valvulare aortice prin înlocuirea cuspidelor cu cuspide protetice îmbrăcate în Teflon sau prin debridarea întinsă a materialului calcificat de la nivelul cuspidelor valvei calcificate, au dat, la început, rezultate satisfăcătoare la unii pacienți, dar o rată mare de eșec în primii 1-2 ani a condus la abandonarea acestor tehnici îndată ce valvele protetice acceptabile au devenit disponibile.

De-a lungul anilor, au fost propuse mai multe modificări ale protezelor valvulare și au fost realizate numeroase valve mecanice și tisulare eficiente. Evenimentele tromboembolice apar cu o frecvență de 1-2% per an după înlocuirea mecanică a valvei aortice. Bioprotezele (xenografele conservate în glutaraldehidă), care au fost dezvoltate pentru a minimaliza riscul de tromboembolism, nu necesită terapie anticoagulantă permanentă când sunt utilizate în poziție aortică, dar suferă un proces progresiv de deteriorare, cu o incidență crescută a eșecului valvular între 5 și 15 ani.

Tehnica Ross (autografa pulmonară) prezintă un risc scăzut de tromboembolism și nu necesită terapie anticoagulantă. Riscul de reintervenție după tehnica Ross se situează între cele atinse cu proteze mecanice și tisulare, aproximativ 20% la 15 ani și 30% la 20 de ani.

Stenoza aortică

Etiologie. Cele trei cauze principale de stenoză aortică la populația adultă sunt malformațiile congenitale, boala reumatismală și calcificările dobândite. Stenoza aortică congenitală este discutată detaliat în Cap. 20, dar, în general, aproximativ 50% dintre adulții supuși intervenției chirurgicale prezintă o valvă malformată congenital, de obicei valva bicuspidă. Acești pacienți prezintă frecvent o afectare minimă timp îndelungat, până când valva se calcifică, de obicei în al patrulea sau al cincilea deceniu de viață. Reumatismul articular acut este cauza principală la 30-40% dintre pacienți. În timp, gradul de stenoză progresează o dată cu boala reumatismală, iar afectarea concomitentă a valvei mitrale este aproape întotdeauna prezentă, deși nu întotdeauna are semnificație clinică. A treia cauză majoră de stenoză aortică este stenoza calcificată dobândită, care este cea mai frecventă cauză la pacienții mai în vârstă, apărând în a șaptea sau a opta decadă de viață. Stenoza calcificată pare a fi o parte a procesului de îmbătrânire, lezarea valvei și calcificarea dezvoltându-se după ani de curgere patologică și turbulență.

Fiziopatologie. O valvă aortică normală are o suprafață de secțiune de 2,5-3,5 cm^2, în funcție de dimensiunea corpului. Stenoza moderată este prezentă când orificiul valvei este redus la mai puțin de 1-1,2 cm^2, iar pacientul devine adesea simptomatic când suprafața valvei este mai mică de 0,8 cm^2. O suprafață de secțiune mai mică de 0,5 cm^2 poate fi întâlnită în boala avansată, deseori cu un gradient sistolic de 100 mmHg sau mai mare la nivelul valvei. La majoritatea pacienților cu stenoză aortică importantă, gradientul este de

cel puțin 50 mmHg, deși acest gradient poate fi fals când debitul cardiac este scăzut. Suprafața valvei este întotdeauna calculată utilizând formula lui Gorlin. Cu toate acestea, gradiente mai mari de 60-70 sunt aproape întotdeauna semnificative.

Solicitarea crescută a miocardului, impusă de stenoza aortică, determină hipertrofie ventriculară concentrică progresivă, dar o dilatație ventriculară minimă. Hipertrofia ventriculară stângă duce la apariția unui ventricul îngroșat, necompliant, care dezvoltă precoce disfuncție diastolică. Funcția sistolică a ventriculului rămâne inițial bine conservată, reducându-se ulterior datorită „postsarcinii nepotrivite" o dată ce ventriculul îngroșat nu poate produce presiunea necesară pentru a împinge eficient sângele prin valva stenotică. O dată apărută disfuncția sistolică, pacientul dezvoltă, de obicei, simptomatologia în următoarele 12-24 luni, insuficiența cardiacă congestivă progresând în consecință.

La unii pacienți cu stenoză aortică severă se dezvoltă ischemie miocardică, de obicei ca răspuns la efort. Masa ventriculului stâng și tensiunea parietală sistolică în ventriculul stâng sunt crescute, determinând o nevoie de oxigen crescută. În același timp, debitul cardiac este adeseori scăzut și nu crește ca răspuns la solicitările prin activitate fizică, în vreme ce presiunea tele-diastolică ventriculară este crescută, determinând perfuzia slabă a subendocardului. Acest fapt determină un dezechilibru între oferta și cererea de oxigen. Simptomele sunt reprezentate de angină și aritmii și poate apărea moartea subită.

Manifestări clinice. Caracteristic, pacienții cu stenoză aortică prezintă o perioadă de latență lungă, asimptomatică, uneori de 10-20 de ani. Un pacient cu stenoză aortică moderată, cu semne clinice clasice, poate prezenta doar dispnee ușoară sau poate să nu dezvolte nici un simptom, vreme îndelungată. O dată ce ventriculul dezvoltă disfuncție sistolică și începe să se deterioreze, pot apărea trei simptome clasice: dispneea de efort (sau insuficiența cardiacă), angina și sincopa. O dată dezvoltate aceste simptome, riscul decesului depășește 30-50% în următorii 5 ani, iar intervenția chirurgicală este indicată de urgență. Moartea subită, care reprezintă 15-20% dintre evenimentele fatale secundare stenozei aortice, devine mai mult decât o amenințare în prezența acestor simptome.

Cel mai frecvent simptom este dispneea de efort, cu reducerea capacității de efort și fatigabilitate ușoară. Insuficiența reală a ventriculului stâng, manifestată ca insuficiență cardiacă congestivă severă, cu edem pulmonar, este un semn cu prognostic nefavorabil. Riscul de deces este crescut în prezența insuficienței cardiace, fiind de aproximativ 40% în următorii 2-3 ani. Fibrilația atrială, consecință a creșterii prelungite a presiunii în atriul stâng, este, de asemenea, un semn important, deoarece poate indica o insuficiență ventriculară stângă avansată, cu excepția cazului în care este prezentă afectarea valvei mitrale.

Angina pectorală se dezvoltă la 30-40% dintre pacienți, ca o manifestare a ischemiei miocardice. Multe dintre episoadele ischemice sunt asociate cu necroză musculară „silențioasă", deoarece o parte dintre pacienții cu surprinzător de puține simptome sunt descoperiți a avea zone mari de miocard înlocuite de țesut cicatriceal. În prezența anginei, trebuie exclusă boala arterială coronariană asociată. Speranța medie de viață, o dată ce au apărut angina și sincopa, este de aproximativ 3 ani.

Sincopa se dezvoltă la aproximativ 10% dintre pacienți, aparent datorită reducerii fluxului sangvin cerebral. La unii pacienți, poate apărea după efort minim și cu semne premonitorii reduse. Mult mai adesea, sincopa se dezvoltă ca răspuns la efort sau activități fizice crescute, deoarece debitul cardiac nu poate reacționa corespunzător. La o mică proporție a pacienților, sincopa este secundară tulburărilor de conducere, aparent prin bloc cardiac intermitent consecutiv afectării nodului atrio-ventricular de către calciul care se depune la nivelul valvei stenotice.

Semnul clinic principal este un suflu sistolic aspru la baza cordului (al doilea spațiu intercostal de parte dreaptă), cu iradiere spre arterele carotide. Presiunea undei pulsului este redusă și susținută (pulsus parvus et tardus). Șocul apexian este descris ca un „impuls prelungit", și nu ca o „lovitură puternică", cum este înregistrat în dilatația ventriculară secundară insuficienței aortice sau mitrale.

Investigații diagnostice. Pe radiografia toracică, dimensiunile cordului sunt normale sau doar ușor crescute, iar calcificările la nivelul valvei sunt adeseori vizibile la pacienții mai în vârstă. ECG nu este semnificativ, datorită variabilității de semne. La o parte dintre pacienți, este evidentă hipertrofia ventriculară stângă, dar la unii pacienți cu stare gravă și stenoză aortică severă, ECG este realmente normal. Tulburările de conducere sunt frecvente, se pare că datorită spiculilor de calciu în fasciculul de conducere, localizat imediat sub baza sinusului noncoronarian. Unii pacienți dezvoltă bloc cardiac complet. De obicei, fibrilația atrială indică prezența stenozei mitrale sau a bolii avansate, cu o creștere prelungită a presiunilor intracardiace.

Diagnosticul stenozei aortice poate fi stabilit prin ecocardiografie, care: (1) demonstrează prezența calciului la nivelul valvei și evidențiază mobilitatea valvulară; (2) furnizează o estimare a gradientelor transvalvulare sistolice medii și de vârf; (3) documentează îngroșarea peretelui ventricular și gradul de hipertrofie ventriculară stângă; și (4) măsoară dimensiunile tele-sistolice și tele-diastolice ale cavității ventriculului stâng. Ecocardiografia Doppler măsoară viteza de curgere pentru a determina gradientul presional instantaneu de vârf, dar poate supraestima gradientul transvalvular de vârf. Prin ecocardiografie, gradientul mediu este, de obicei, o măsură mult mai exactă a gradientului transvalvular real și un factor de predicție mai bun al gradului de stenoză.

Diagnosticul este confirmat rapid de cateterizarea cardiacă, ce măsoară gradientul transvalvular și permite calcularea suprafeței de secțiune a valvei. Intervenția chirurgicală este indicată, de obicei, când suprafața de secțiune este mai mică de 0,8 cm^2 și gradientul depășește 50 mmHg. Prin cateterizare, angiografia coronariană ar trebui practicată la pacienții în vârstă de peste 55-60 de ani și la pacienții cu angină sau cu antecedente familiale importante de boală coronariană. Afectarea concomitentă a arterei coronare este descoperită la 30-50% dintre pacienții adulți supuși chirurgiei valvei aortice, frecvența crescând o dată cu vârsta. Valvele mitrală și tricuspidă trebuie investigate pentru stenoză sau insuficiență, în mod special în prezența bolii reumatismale sau când pacientul prezintă insuficiență cardiacă severă și hipertensiune pulmonară. La pacienții cu insuficiență cardiacă vor fi apreciate funcția ventriculului stâng, presiunea tele-diastolică în ventriculul stâng și presiunea în artera pulmonară. La pacienții mai tineri, cateterizarea nu este întotdeauna necesară.

Tratament. Intervenția chirurgicală este recomandată tuturor pacienților cu stenoză aortică simptomatică. La pacienții asimptomatici, se practică periodic investigații ecocardiografice pentru a evalua gradientul transvalvular, dimensiunea cordului și funcția ventriculară. Dacă un pacient cu un gradient aortic semnificativ dezvoltă hipertrofie ventriculară stângă și reducerea fracției de ejecție (sau creșterea volumului tete-sistolic demonstrată ecocardiografic), este indicată, de obicei, intervenția chirurgicală. Asemănător, intervenția chirurgicală este recomandată o dată ce suprafața de secțiune este mai mică de 0,8 cm^2, în special în prezența hipertrofiei ventriculare stângi importante. Moartea subită constituie un risc mic, dar existent la acești pacienți, iar deteriorarea clinică progresivă este probabil să apară curând după ce se atinge acest grad de stenoză.

Insuficiența aortică

Etiologie și patologie. O multitudine de boli pot produce insuficiență aortică, inclusiv endocardita, reumatismul articular acut, boala valvulară degenerativă, boli congenitale, ectazia aortoanulară, anevrismul aortic și disecția aortică. Boala mixtă, cu stenoză și insuficiență, se poate dezvolta la orice pacient cu stenoză aortică.

Bolile inflamatorii reprezintă cele mai frecvente cauze de insuficiență aortică. Endocardita bacteriană constituie probabil cea mai frecventă cauză, apărând în infecțiile cu streptococi, stafilococi sau enterococi, în ordinea descrescătoare a frecvenței. Febra reumatismală este o altă cauză frecventă de insuficiență aortică, în vreme ce alte boli inflamatorii, cum ar fi sifilisul, sunt cauze din ce în ce mai rare.

O variantă de boală valvulară degenerativă o reprezintă așa-numita valvă prolabată, un tip de degenerare mixomatoasă, care produce subțierea și alungirea tisulară. Foițele valvulare aortice alunecă în lumenul ventricular, adesea fără alte anomalii histologice. Aspectul macroscopic și histologic sugerează că aceasta constituie o variantă a prolapsului de valvă mitrală, mult mai frecvent.

Insuficiența aortică congenitală este rareori prezentă la naștere, dar se poate dezvolta la pacienții mai în vârstă, dacă rigidizarea și calcificarea valvei bicuspide malformate conduce la o valvă mai degrabă insuficientă decât stenotică. Aceasta se întâlnește la 10-25% dintre pacienții operați pentru insuficiență aortică. Insuficiența aortică apare, de asemenea, în asociere cu defecte septale ventriculare subaortice, secundar efectului Venturi, care determină prolapsul foițelor valvulare aortice la nivelul defectului septal.

Ectazia aortoanulară este un tip rar de boală a țesutului conjunctiv, observată cu o frecvență crescută pe măsură ce vârsta medie a populației crește. Este adeseori de cauză necunoscută. Ectazia aortoanulară apare, în formele ei cele mai severe, în bolile de țesut conjunctiv, cum ar fi sindromul Ehlers-Danlos și sindromul Marfan. Aceste boli implică sinteza sau legarea încrucișată deficitare ale colagenului, determinând necroză chistică a mediei, întinsă de-a lungul aortei, cu afectarea în mod particular a rădăcinii aortei. Acești pacienți au un risc extrem de crescut de disecție aortică. Rădăcina aortei se mărește progresiv, începând de la sinusul Valsalva și progresând către un anevrism distinct în aorta ascendentă. Procesul patologic este bizar, deoarece dilatația se reduce și aproape se oprește la nivelul trunchiului brahiocefalic. Dimensiunea și forma anevrismului este extrem de caracteristică, asemănător cu un trunchi de con cu baza mică în apropierea nivelului trunchiului brahiocefalic. Insuficiența aortică este secundară dilatației inelului aortic.

În formele mai puțin severe de boală aortică degenerativă, poate exista un anevrism localizat la nivelul aortei ascendente, cu sau fără insuficiență aortică. Adeseori nu sunt prezente alte semne de boală a țesutului conjunctiv, deși examinarea histologică a anevrismului excizat evidențiază, de obicei, necroză chistică a mediei caracteristică. Anevrismele aterosclerotice pot produce, de asemenea, insuficiență aortică prin dilatația inelului, cu toate că insuficiența aortică este mai puțin frecventă la pacienții cu boală aterosclerotică pură. Disecția aortică produce insuficiență prin disecția peretelui aortic cu detașarea și prolapsul cuspidelor valvulare, de obicei a cuspidei necoronariene. Disecțiile aortice și anevrismele sunt discutate mai detaliat în Cap. 19.

Fiziopatologie. În insuficiența aortică severă, regurgitează în ventricul volume sangvine neașteptat de mari. Acest fapt determină un volum tele-diastolic ventricular crescut și creștere compensatorie a volumului bătaie la nivelul ventriculului stâng, care poate fi de două-trei ori mai mare decât volumul bătaie normal, cu valori de 60-75 ml. Pe măsură ce crește volumul diastolic ventricular (presarcină crescută), se dezvoltă dilatația și hipertrofia excentrică pentru a menține în limite normale raportul dintre grosimea peretelui și raza cavității. Presiunea distolică crește tardiv în evoluția clinică, astfel încât simptomele de congestie pulmonară apar numai în boala avansată. Procesul de supraîncărcare volemică și dilatație ventriculară contrastează cu stenoza aortică, în care supraîncărcarea presională sistolică și hipertrofia ventriculară concentrică se dezvoltă precoce, fără dilatație. Prin supraîncărcare de volum continuă, presiunea tele-diastolică în ventriculul stâng crește la 20-30 mmHg. În cele din urmă, raportul dintre grosimea peretelui și raza cavității scade pe măsură ce dilatația cordului continuă, tensiunea parietală sistolică crescută depășește capacitatea de ejecție a mușchiului ventricular, determinând „postsarcină nepotrivită" și funcția sistolică a ventriculului începe să se deterioreze.

Prin dilatația marcată a ventriculului stâng și presiuni intracardiace crescute, începe să se dezvolte insuficiența mitrală. În prezența antecedentelor personale reumatice, poate fi imposibil de determinat preoperator dacă insuficiența mitrală reprezintă dilatație cu insuficiență secundară sau boală reumatismală. Insuficiența mitrală secundară regresează, de obicei, mulțumitor după înlocuirea valvei aortice.

Manifestări clinice. Simptomatologia se dezvoltă la o proporție variabilă dintre pacienții cu insuficiență aortică, în funcție de acuitatea și de severitatea insuficienței și de caracteristicile mușchiului cardiac. Frecvent, pacienții care dezvoltă progresiv insuficiență moderată spre severă rămân asimptomatici mulți ani, adeseori zece sau chiar mai mulți. Cu toate acestea, o dată ce apar simptomele, funcția ventriculară este semnificativ redusă și apare deteriorarea clinică rapidă în următorii 4-5 ani. În perioada prechirurgicală, aproximativ 40% dintre pacienți decedau în primii 10 ani și 90% în primii 20 de ani de la debutul insuficienței aortice. Boala terminală este, de obicei, insuficiența cardiacă progresivă; moartea subită este mult mai puțin frecventă decât în stenoza aortică.

Cel mai frecvent simptom este dispneea de efort și o reducere a capacității de efort, crescând treptat în severitate, pe măsură ce ventriculul se deteriorează. Palpitațiile sunt, de

asemenea, frecvente, aparent datorită contracției puternice a ventriculului stâng dilatat. Insuficiența cardiacă biventriculară și angina pectorală apar în boala avansată, de obicei cu incompetență aortică severă, în care fluxul regurgitat depășește 50% din fluxul anterograd.

Palpitațiile dezvăluie cu promptitudine un cord mărit și un șoc apexian proeminent, localizat inferior și la stânga față de normal. Patognomonic pentru insuficiența aortică este un suflu diastolic cu frecvență înaltă și caracter descrescător, de-a lungul marginii stângi a sternului, începând imediat sub coasta a doua. Lungimea suflului corespunde cu severitatea insuficienței, dar intensitatea nu. Dacă murmurul este mai puternic la dreapta sternului, este probabilă dilatația inelului aortic, ca în sindromul Marfan. Un suflu sistolic de ejecție de intensitate moderată este frecvent chiar și în absența stenozei aortice, datorită fluxului crescut. Poate fi prezent un zgomot Z_3 de galop, indicând insuficiența cardiacă. La unii pacienți, se observă o uruitură mezo-diastolică în regiunea valvei mitrale – suflul Austin Flint, care simulează stenoza mitrală, dar este produs de fluxul sangvin diastolic secundar insuficienței aortice și care împiedică deschiderea valvei mitrale în timpul diastolei.

Examinarea circulației arteriale periferice evidențiază, de obicei, mai multe anomalii. Presiunea undei pulsului este amplă, în parte datorită creșterii presiunii sistolice, dar în principal datorită reducerii presiunii diastolice, care poate fi de aproximativ 30-40 mmHg. Presiunea diastolică reală, măsurată prin puncție arterială directă, nu este niciodată mai mică de 30-35 mmHg, chiar dacă, auscultator, la unii pacienți, se obține o presiune diastolică zero. Valoarea exactă a presiunii diastolice nu este strâns corelată cu severitatea insuficienței aortice, datorită influenței rezistenței periferice. Pulsurile periferice sunt de obicei vizibile, puternice și în salturi. Pulsul este descris ca o „lovitură de berbec hidraulic" sau prăbușindu-se rapid, anterior menționat ca puls Corrigan. La nivelul arterelor periferice sunt rapid audibile, cu ajutorul stetoscopului, zgomote ca „focuri de pistol". Au fost descrise o mare varietate de alte fenomene auscultatorii, unele cu mai mult de un secol în urmă, toate indicând vasodilatația și o circulație periferică hiperactivă.

Investigații diagnostice. Radiografia toracică arată, de obicei, cardiomegalie impresionantă cu apexul situat în jos și către stânga. Raportul cardio-toracic este 0,5 sau mai mic, pacienții asiptomatici putând fi monitorizați periodic prin radiografie bianuală, atâta timp cât dimensiunea cordului este normală. ECG este normal în stadiul precoce al bolii, dar o dată cu instalarea cardiomegaliei, semnele de hipertrofie ventriculară stângă devin evidente. Ritmul cardiac rămâne sinusal la începutul bolii, cu toate că fibrilația atrială este frecventă după debutul bolii avansate și are un prognostic nefavorabil, reprezentând, de obicei, supraîncărcare volemică severă cronică cu presiuni intracardiace mult crescute.

Gradul insuficienței aortice și dimensiunea și funcția ventriculului stâng pot fi evaluate mai exact prin ecocardiografie, care măsoară gradul insuficienței valvulare, dimensiunile ventriculare tele-sistolice și tele-diastolice, dimensiunea atriului stâng și fracția de ejecție. De asemenea, ecocardiografia poate evalua gradul insuficienței mitrale sau tricuspidiene, poate exclude stenoza valvulară asociată și poate estima presiunea în artera pulmonară.

La cateterizarea cardiacă, semnul clasic este refluxul vizibil al substanței de contrast din rădăcina aortei în ventricul, prin angiografie, gradat de la 1+ la 4+. La pacienții cu boală cronică sau insuficiență cardiacă, presiunea tele-diastolică în ventriculul stâng este, de obicei, crescută la 15-20 mmHg și uneori mai mult, adeseori cu o creștere asociată a presiunii în artera pulmonară. Rădăcina aortei va fi evaluată pentru boală anevrismală, iar angiografia coronariană va fi realizată pentru a exclude boala arterială coronariană.

Indicații operatorii. Deși intervenția chirurgicală este indicată la toți pacienții simptomatici cu insuficiență aortică, a fost demult recunoscut că amânarea operației până când simptomele devin invalidante nu este acceptabilă. Majoritatea pacienților vor fi dezvoltat deja, la acel moment, ventriculomegalie substanțială și disfuncție cardiacă. Investigația clinică a căutat o determinare neinvazivă, care să identifice momentul corespunzător pentru intervenția chirurgicală. Acesta este cel mai bine stabilit prin ecocardiografie periodică.

Operația este recomandată pacienților asimptomatici cu insuficiență cardiacă, la primul semn de deteriorare a funcției cardiace sistolice, manifestată prin creșterea dimensiunii telesistolice a ventriculului, determinată ecocardiografic, sau prin scăderea fracției de ejecție, măsurată prin investigații scintigrafice. Toate indicațiile sugerează că funcția cardiacă va reveni la normal și supraviețuirea pe termen lung va fi îmbunătățită semnificativ dacă intervenția chirurgicală este practicată în acest stadiu. Operația trebuie realizată înainte ca funcția ventriculului stâng să se deterioreze grav, de obicei când dimensiunea tele-sistolică a ventriculului stâng depășește 45-50 mm sau când fracția de ejecție în repaus scade sub 50%. Asemănător, o creștere rapidă a mărimii cordului sau o creștere progresivă a volumului diastolic cardiac, la un interval de 6-12 luni, reprezintă o indicație pentru intervenția chirurgicală, înainte ca disfuncția sistolică să se dezvolte.

Dezvoltarea dispneei sau a altor semne de insuficiență cardiacă congestivă sunt indicații clare pentru operație. La unii pacienți cu clasa a IV-a funcțională NYHA, cu disfuncție avansată a ventriculului stâng, este incert cât de mult se poate aștepta o îmbunătățire prin înlocuirea valvei; simptomele principale se pot datora cardiomiopatiei progresive. Investigațiile disponibile nu permit o decizie științifică exactă în această privință. În experiența autorilor, înlocuirea valvei poate fi practicată chiar și la pacienții în stadiul cel mai avansat cu o rată de mortalitate operatorie mai mică de 10%. Majoritatea acestor pacienți vor înregistra o îmbunătățire semnificativă după intervenția chirurgicală, deși gradul de ameliorare poate fi incert vreme de 6-12 luni. Tratamentul medical postoperator după reducerea postsarcinii, digoxinul și reducerea diureticelor, este avantajos la acest grup de pacienți după înlocuirea valvei pentru a controla insuficiența cardiacă și pentru a ajuta remodelarea ventriculară.

Tehnici chirurgicale

Înlocuirea valvei aortice. La NYU, valva mecanică bivalvulară St.Jude Medical este proteza cea mai larg utilizată la pacienții mai tineri, deși valvele Medtronic-Hall, CarboMedics și Omniscience sunt la fel de eficiente. Deși caracteristicile de curgere sunt foarte bune la toate valvele mecanice, noile modele, care permit dispunerea supraanulară mai degrabă decât intraanulară (valva St.Jude HP și CarboMedics „Top Hat") permit un flux mai bun când inelul aortic este mic. Bioprotezele (valva porcină Carpentier-Edwards, valva pericardică Carpentier-Edwards sau valva porcină Hancock) sunt utilizate, în principal, la pacienții mai în vârstă, cu stenoză calcificată.

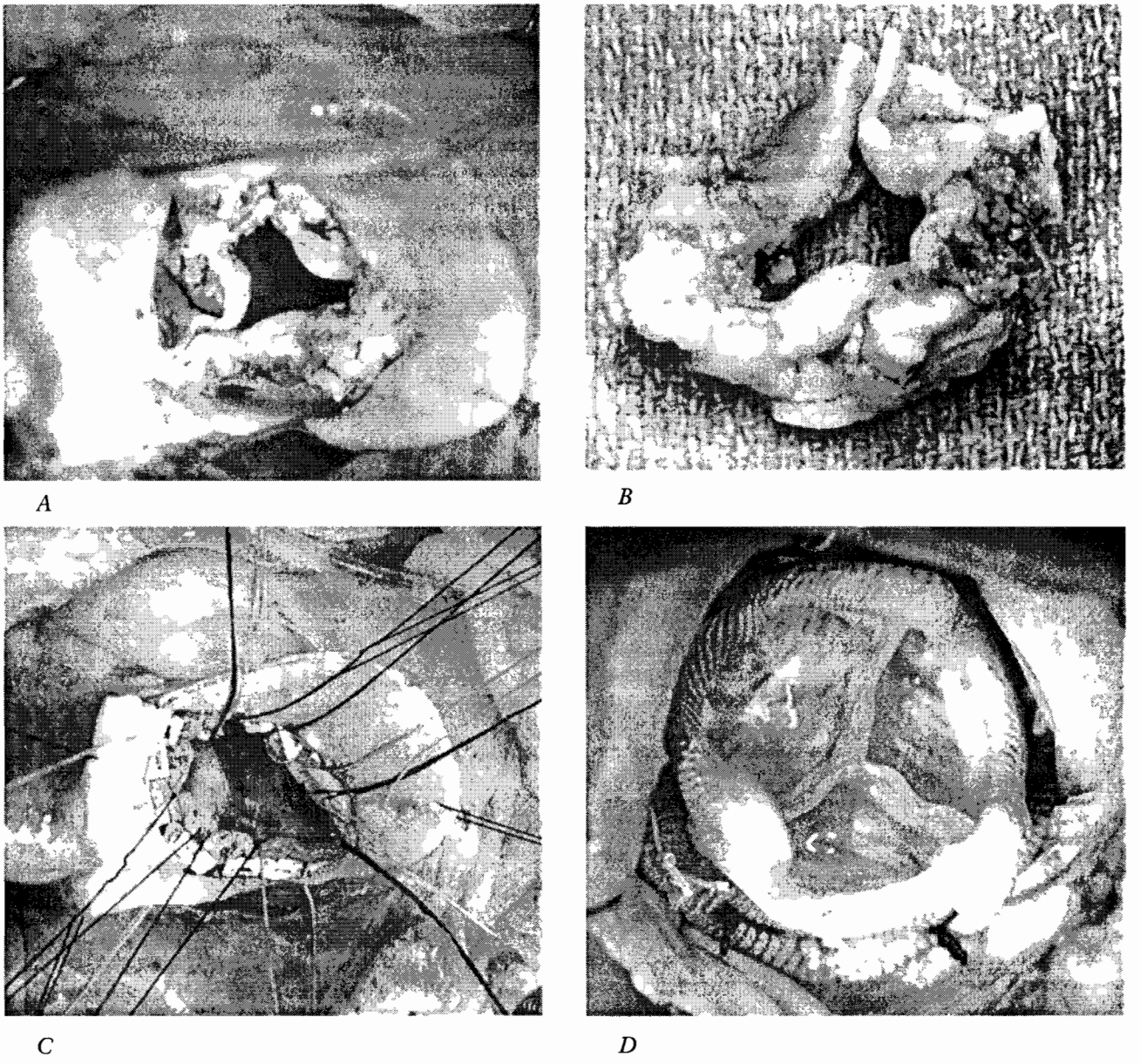


Fig. 18-18. *A.* Fotografie operatorie a unei stenoze aortice calcificate, văzută printr-o incizie oblică la nivelul aortei. *B.* Valvă aortică excizată. Foițele valvulare erau complet imobile și fixate în poziție întredeschisă, producând un complex de stenoză aortică și insuficiență aortică. *C.* După excizia valvei au fost plasate în inelul valvei aortice fire de sutură duble, care fac o buclă deasupra țesutului de ambele părți ale plăgii, producând prin strângere o eversiune a marginilor, susținute cu un tampon, securizante. Firele de sutură vor fi ulterior trecute prin inelul cusut al valvei protetice. *D.* Valva porcină în poziție aortică, înainte de închiderea inciziei de aortotomie.

Înlocuirea valvei aortice se realizează printr-o sternotomie mediană, utilizând bypass-ul cardio-pulomonar pentru perfuzie și cardioplegia pentru protecție miocardică. Această tehnică a fost stabilită cu exactitate în urmă cu peste 20 de ani, cu un înalt nivel de siguranță și reproductibilitate. După ce au fost inițiate bypass-ul cardiopulmonar și hipotermia sistemică moderată, aorta este pensată și se infuzează soluția cardioplegică direct în ostiumurile coronariene sau retrograd prin sistemul sinusului coronarian venos. Hipotermia topică este utilizată de rutină pentru a preveni reîncălzirea cardiacă, învelind cordul într-un câmp rece sau într-un dispozitiv de răcire. Această tehnică determină postoperator recuperarea totală a funcției cardiace la majoritatea pacienților. De obicei, cordul este golit printr-un cateter plasat în vena pulmonară superioară dreaptă sau prin apexul ventriculului stâng.

După oprirea cordului, se realizează o incizie oblică la nivelul aortei, începând la aproximativ 1 cm deasupra arterei coronare drepte și continuând medial către artera pulmonară și inferior în sinusul Valsalva necoronarian. Valva aortică este excizată în totalitate (Fig. 18-18), evitând cu grijă pierderea vreunui fragment calcificat, detașat în timpul îndepărtării valvei. După excizia valvei, cu ajutorul unui foarfece sau a unui bisturiu calciul de la nivelul inelului este debridat, atât cât este necesar, pentru a realiza o suprafață anulară netedă pentru plasarea suturii. Un câmp împachetat este plasat de rutină în ventricul înainte ca îndepărtarea valvei să înceapă, pentru a minimaliza riscul de embolism. Aproape în exclusivitate la NYU, se utilizează o tehnică de sutură orizontală, cu fire duble, care fac o buclă deasupra țesutului de ambele părți ale plăgii, producând prin strângere o eversiune a

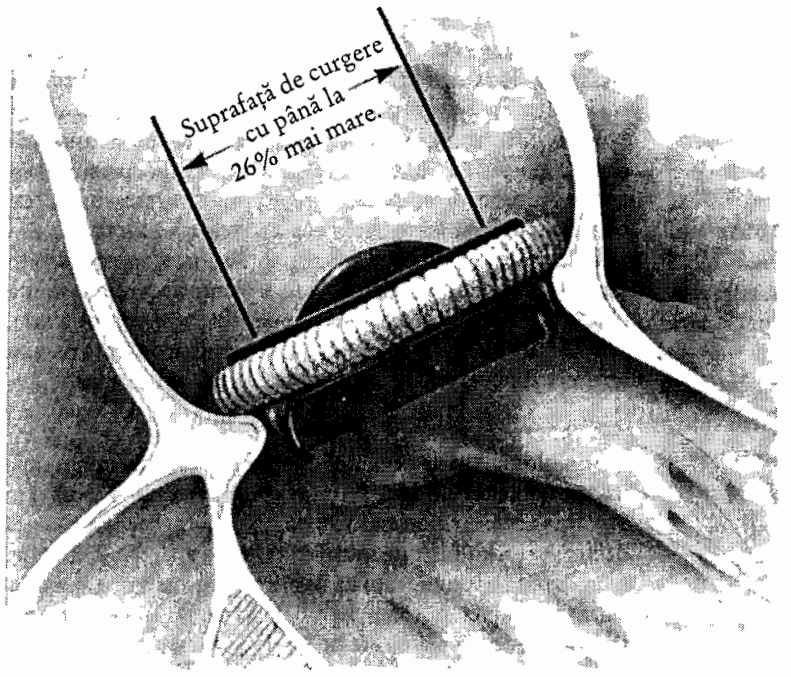


Fig. 18-19. Dispunerea supraanulară a unei valve St. Jude HP în poziție aortică. *(Fotografie prin bunăvoința St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN. Toate drepturile rezervate.)*

marginilor, susținute cu un tampon (vezi Fig. 18-18); alte tehnici includ suturile în opt, suturile întrerupte simple și suturile continue. Tehnica de sutură amintită nu este, probabil, necesară la majoritatea pacienților, dar ea elimină, în principiu, riscul scurgerilor paraprotetice. Se evită cu grijă lezarea ostiumurilor coronare, a fasciculului de conducere (care este adiacent la septul memobranos dintre cuspida valvulară dreaptă și cea necoronariană) și a valvei mitrale posterior.

Majoritatea valvelor mecanice sunt plasate în poziție intraanulară, iar suturile sunt realizate de sus în jos eversând inelul. Când firele de sutură sunt legate cu un tampon, rămân vizibile în aortă și valva se așază complet intraanular. Această tehnică evită prolabarea tisulară, care poate interfera cu mișcarea foiței valvulare, dar necesită plasarea unei valve de dimensiune puțin mai mică.

Tehnica supraanulară este utilizată pentru majoritatea bioprotezelor și pentru valvele mecanice supraanulare mai noi, concepute pentru un inel mic. Firele de sutură sunt plasate de sub inel către în sus, trecând acul prin inel și apoi prin inelul valvular cusut. Valva este așezată deasupra inelului, permițând plasarea unei proteze puțin mai mari, ceea ce este important dacă inelul este mic (Fig. 18-19).

Bypass-ul coronarian cu grefă de arteră mamară internă sau de venă safenă se realizează în maniera clasică în prezența bolii coronariene asociate.

Refacerea valvei aortice. Deși refacerea valvei aortice a fost una dintre primele operații cardiace încercate, ea a înregistrat doar succese limitate, aceste proceduri fiind rareori folosite o dată ce valvele protetice au devenit disponibile. Chirurgii au propus ocazional tehnici mai noi de refacere a valvei aortice, în efortul de a evita complicațiile pe termen lung, inerente în cazul protezelor valvulare, dar majoritatea acestor tehnici au fost abandonate datorită incidenței mari a eșecului tardiv. Diversele tratamente ale stenozei aortice includ debridarea valvei aortice, determinând o incidență crescută a restenozării valvulare precoce sau a insuficienței, astfel încât aceste tehnici sunt acum rareori folosite. Două tehnici mai noi de refacere a valvei pentru insuficiență aortică pură au înregistrat unele succese și merită a fi menționate.

Fraser și colaboratorii au raportat rezultatele înregistrate la refacerea valvelor aortice bicuspide insuficiente la 72 de pacienți. Tehnica operatorie presupune rezecția triunghiulară a segmentului în exces al cuspidei valvulare afectate în încercarea de a obține simetria cuspidiană, urmată de plicaturarea inelului la nivelul uneia sau al ambelor comisuri, în tentativa de a realiza o coaptare mai bună a foițelor valvulare. Rezultatele pe termen scurt au fost bune, aproximativ 90% dintre pacienți nenecesitând reintervenție chirurgicală la 2 ani.

David și colaboratorii au propus o tehnică originală, diferită, dar asemănătoare pentru refacerea valvelor aortice insuficiente la pacienții cu anevrisme la nivelul rădăcinii aortei. Această tehnică se bazează pe principiul că insuficiența aortică la pacienții cu ectazie aortoanulară este secundară dilatației inelului sau distorsiunii crestei sinotubulare sau ambelor. Pacienții cu dilatație a inelului și distorsiune sinotubulară au fost tratați prin anuloplastie aortică și plasarea unei grefe tubulare, cu reimplantarea valvei aortice native la nivelul grefei. Pacienții fără dilatație anulară au fost tratați prin remodelare sinotubulară. Rezultatele pe termen scurt au fost bune la primii 45 de pacienți înregistrați de David, doar doi pacienți necesitând reintervenție chirurgicală.

Procedeul Ross. Procedeul Ross presupune îndepărtarea valvei aortice și înlocuirea ei (tehnica free-hand) sau îndepărtarea rădăcinii aortei în întregime (tehnica de înlocuire cilindrică a rădăcinii) (vezi Fig. 18-10) și înlocuirea cu o valvă pulmonară autografă transplantată din poziție pulmonară nativă; valva pulmonară și artera pulmonară principală sunt înlocuite cu o homografă pulmonară.

Tehnica de înlocuire cilindrică a rădăcinii aortei, care este cea mai reproductibilă, va fi descrisă pe scurt. Aorta nativă este secționată la 5 mm deasupra crestei sinotubulare. Valva aortică și sinusul Valsalva sunt îndepărtate în totalitate, prezervându-se artera coronară dreaptă și trunchiul coronarian principal stâng pe pastile de țesut aortic. Artera pulmonară principală este secționată la nivelul bifurcației și se practică o incizie separată, sub valva pulmonară, în tractul de ejecție al ventriculului drept. Valva pulmonară și artera sunt enucleate în bloc din patul tractului de ejecție, evitând cu atenție lezarea

perforatorului primei cuspide septale, deoarece valva este îndepărtată de sept către medial. Inelul autografei pulmonare este suturat la nivelul inelului aortic cu fir continuu sau întrerupt, iar arterele coronare sunt reimplantate la nivelul autografei.

Riscul operator și complicațiile perioperatorii pentru procedeul Ross au fost asemănătoare celor pentru înlocuirea valvulară standard. Acești pacienți nu necesită tratament anticoagulant pe termen lung, iar riscul tromboembolismului este neglijabil. Durabilitatea pe termen lung este mai bună decât cea obținută cu bioproteze. Procedeul Ross a devenit o opțiune atractivă pentru majoritatea pacienților tineri care necesită înlocuirea valvei aortice.

Chirurgia minim invazivă a valvei aortice. Tentativele recente de utilizare a unei „incizii minimale" pentru înlocuirea valvei aortice au fost încununate de succes. Deși aceste metode sunt încă în dezvoltare, cele mai multe presupun cateterizarea femurală pentru perfuzare și utilizarea unei incizii transversale sau verticale mici la nivelul celui de-al treilea spațiu intercostal. Incizia minimă limitează durerea și scurtează potențial perioada de recuperare.

Îngrijiri postoperatorii. De obicei, îngrijirea postoperatorie după înlocuirea valvei aortice este lipsită de incidente. Aritmiile sunt relativ frecvente, astfel încât se practică monitorizarea ECG de rutină pentru 24-48 de ore. Tratamentul anticoagulant este început la 2-3 zile după înlocuirea mecanică a valvei, vizând obținerea unui INR (international normalized ratio) de aproximativ 3-3,5 ori normalul. Terapia antiagregantă cu aspirină este utilizată pentru bioproteze și pentru 3-6 luni după homografe sau după procedeul Ross. Spitalizarea este, în general, de 5-7 zile, în funcție de vârsta pacientului și de starea clinică generală.

Exceptând bolnavii cu disfuncție ventriculară severă, pacienții devin asimptomatici și redobândesc un nivel normal de activitate fizică de obicei la 2-3 luni după operație. Va fi instituită supravegherea medicală permanentă pentru toți pacienții datorită problemelor inerente pentru orice valvă protetică. Pacientul trebuie monitorizat pe termen lung pentru terapie anticoagulantă corespunzătoare (urmărind INR la pacienții în tratament cu warfarină), iar funcționarea valvei trebuie evaluată periodic prin ecocardiografie. La pacienții cu homografă sau procedeu Ross, este recomandată examinarea ecografică anuală pentru a certifica funcționarea valvulară corespunzătoare continuă. Complicațiile principale tardive care necesită monitorizare periodică sunt reprezentate de tromboembolism, hemoragia legată de anticoagulant, endocardita și insuficiența valvei protetice. Cu tratament anticoagulant corespunzător, tromboembolismul apare cu o incidență de 1-2% pe an după înlocuirea valvulară mecanică și de 0,5-1% pe an după înlocuire valvulară bioprotetică. Riscul de tromboembolism se apropie de zero după procedeul Ross. Endocardita rămâne un risc pe termen lung, rar, dar sever, după înlocuirea valvulară și se recomandă profilaxia de rutină cu antibiotice pe toată durata vieții, pentru orice procedură invazivă care poate produce bacteriemie tranzitorie.

Rezultate. Rata de mortalitate operatorie pentru înlocuirea valvei aortice este de 1-2% la pacienții fără complicații și rareori depășește 10% chiar și la cei cu boală avansată și hipertensiune pulmonară. La pacienții cu vârsta peste 70 de ani, riscul operator este de aproximativ 5% pentru înlocuirea izolată a valvei aortice și de 10-15% în prezența bolii arteriale coronariene asociate. Christakis și colaboratorii, Kirklin și Barett-Boyes și Society of Thoracic Surgeans National Database au raportat fiecare parametrii clinici variabili ce afectează riscul operator în înlocuirea valvei aortice. Factorii majori de risc sunt reprezentați de vârstă, clasa funcțională NYHA, insuficiența cardiacă congestivă, funcția ventriculară (fracția de ejecție ventriculară), cardiomegalia, presiunea în artera pulmonară, stările instabile hemodinamic, angina sau boala coronariană asociate, boala valvulară mitrală sau tricuspidiană concomitentă, insuficiența aortică (spre deosebire de stenoză), insuficiența renală preoperatorie și reintervenția chirurgicală. Modalitatea de deces perioperator este, de obicei, accidentul vascular cerebral, hemoragia operatorie sau aritmia. Blocul cardiac a devenit o complicație rară.

Stenoza și insuficiența tricuspidiene

Etiologie. Boala organică a valvei tricuspide este aproape întotdeauna secundară reumatismului articular acut. Cu excepția endocarditei septice, de obicei la cei care abuzează de droguri administrate intravenos, ea nu apare, în principiu, niciodată ca o leziune izolată, ci numai în asociere cu afectarea extinsă a valvei mitrale. În boala mitrală, frecvența bolii tricuspidiene asociate este de 10-15%, deși a fost raportată o incidență de 30%. Rareori, traumatismele directe produc ruptură a mușchiului papilar sau a cordajului tendinos cu insuficiență tricuspidiană secundară.

Insuficiența tricuspidiană este cea mai frecventă leziune întâlnită; stenoza pură este rară, deoarece leziunile stenotice prezintă concomitent insuficiență. Insuficiența tricuspidiană funcțională este mult mai frecventă decât insuficiența prin boală organică. Ea apare prin dilatarea inelului tricuspidian și a ventriculului drept ca rezultat al hipertensiunii pulmonare și al insuficienței ventriculare drepte. Aceste modificări sunt consecința insuficienței ventriculare stângi și a presiunii cronic crescute în atriul stâng.

Patologie. În stenoza tricuspidiană, modificările patologice sunt asemănătoare celor descoperite în stenoza mitrală mult mai familiară. Există o fuzionare a comisurilor, care formează un orificiu central mic, cu diametrul de 1-1,5 cm. Cum presiunea normală în atriul drept are valoarea maximă de 4-5 mmHg, poate exista stenoză tricuspidiană semnificativă cu un orificiu valvular considerabil mai mare decât cel întâlnit în stenoza mitrală. În boala reumatismală, stenoza combinată cu insuficiență sau insuficiența pură sunt consecințele fibrozării și retractării foițelor valvulare, adesea asociate cu scurtarea și fuzionare cordajelor tendinoase. Calcificarea este rară. Dilatația funcțională a inelului tricuspidian, mai frecventă, determină insuficiență tricuspidiană. Foițele valvulare apar alungite, dar altfel sunt flexibile și aparent normale, chiar dacă este prezentă regurgitația importantă. Dilatația și deformarea inelului sunt ireversibile. Valvele cu insuficiență funcțională severă nu-și recapătă, de obicei, competența, chiar dacă este corectată boala valvulară mitrală și presiunea sistolică în artera pulmonară revine la normal.

Fiziopatologie. În stenoza tricuspidiană sau în insuficiența severă, presiunea atrială dreaptă medie este crescută până la 10-20 mmHg și uneori chiar mai mult. Presiuni mai mari sunt înregistrate când orificiul valvular tricuspidian este mai mic de 1,5 cm^2, iar gradientul diastolic mediu între atriu și ventricul este de 5-15 mmHg, sau la pacienții cu hipertensiune pulmonară și insuficiență severă. Când presiunea medie în atriul drept rămâne mai mare de 15 mmHg, apar, de obicei, hepatomegalia, ascita și edeme ale picioarelor.

Un grad moderat de insuficiență tricuspidiană poate fi tolerat cu impact negativ minim asupra circulației, exceptând o reducere a debitului cardiac. Acest fapt este în contrast izbitor cu insuficiența mitrală, în care regurgitația sângelui și creșterea presiunii atriale stângi produc congestie pulmonară. În cazul rar, cu insuficiență tricuspidiană izolată produsă prin leziune traumatică, pacientul poate fi asimptomatic mulți ani, deoarece singura modificare fiziologică o reprezintă creșterea presiunii venoase și o reducere a debitului cardiac. Cel mai pur exemplu de toleranță surprinzătoare pentru insuficiența tricuspidiană este întâlnită la cei care abuzează de droguri cu administrare intravenoasă, cu endocardită septică, și care au fost tratați prin excizia totală a valvei tricuspide. O parte, dar nu toți pacienții, tolerează absența valvei tricuspide cu insuficiență tricuspidiană totală luni sau ani de zile. La majoritatea pacienților cronici, insuficiența tricuspidiană severă produce, în cele din urmă, semne de congestie cardiacă dreaptă.

Manifestări clinice. Semnele și simptomele secundare bolii valvei mitrale sunt asemănătoare celor din insuficiența cardiacă dreaptă consecutive bolii valvei mitrale. Acestea sunt secundare creșterii cronice a presiunii atriale drepte peste media de 15-20 mmHg. Cele mai frecvente sunt edemul, ascita, distensia jugulovenoasă și hepatomegalia. Sunt prezente sufluri caracteristice, care pot fi asociate cu pulsații hepatice. În insuficiența tricuspidiană severă cu evoluție îndelungată, se pot dezvolta disfuncția hepatică și tulburări de coagulare. Deoarece semne asemănătoare sunt secundare insuficienței cardiace drepte fără boală tricuspidiană, prezența concomitentă a bolii tricuspidiene la pacientul cu insuficiență cardiacă prin boală valvulară mitrală poate fi ușor neglijată.

Suflul caracteristic de stenoză tricuspidiană se aude cel mai bine ca un suflu diastolic la extremitatea inferioară a sternului. Este un suflu de frecvență joasă și intensitate medie, care poate fi ușor trecut cu vederea datorită localizării sale la extremitatea inferioară a sternului. În timpul inspirului, intensitatea acestui suflu crește, deoarece volumul de sânge ce se întoarce la cord este temporar crescut prin creșterea presiunii negative intratoracice. Insuficiența tricuspidiană produce un suflu sistolic semnificativ la extremitatea inferioară a sternului și, de asemenea, la nivelul apexului cardiac, unde poate fi confundat cu suflul sistolic de insuficiență mitrală. Adeseori, suflul este descoperit în asociere cu hepatomegalie pulsatilă și vene periferice angorjate, evidente. Un puls jugular semnificativ, în special când ritmul cardiac este sinusal, poate fi cel mai bun indiciu de boală tricuspidiană nesuspicionată. Ficatul este, adeseori, mărit și pulsatil și poate fi observat reflexul hepatojugular.

Investigații diagnostice. Radiografia toracică arată mărirea atriului drept și a ventriculului drept. În prezența ritmului sinusal, pe ECG sunt vizibile unde P ample. Ecocardiografia confirmă mărirea atriului și ventriculului drept și detectează prompt stenoza sau insuficiența tricuspidiană, deși poate să supraaprecieze gradul de insuficiență. Cateterizarea cardiacă este frecvent necesară pentru a confirma diagnosticul.

Dacă volumul sangvin și debitul cardiac sunt corespunzătoare, palparea intraoperatorie este utilă, ajutând la determinarea semnificației insuficienței tricuspidiene, corelând această informație cu semnele clinice, fizice și ecocardiografice.

Tratament. De obicei, decizia chirurgicală este una de tentativă până la examinarea intraoperatorie a valvei. Gradele medii de insuficiență tricuspidiană sunt, de obicei, neglijate, în special în absența hipertensiunii pulmonare. Gradul de hipertrofie a peretelui atriului drept este un indicator util, deoarece absența unei hipertrofii atriale drepte semnificative arată că nu este prezentă creșterea cronică severă a presiunii atriale drepte.

În insuficiența tricuspidiană semnificativă, se practică, de obicei, anuloplastie sau înlocuirea tricuspidei. În unele cazuri, aceasta trebuie realizată ca o procedură izolată, adeseori ca o reoperație pentru insuficiență cardiacă dreaptă persistentă după intervenția chirurgicală pe celelalte valve. Prin urmare, autorii preferă să realizeze refacerea concomitentă a valvei tricuspide când insuficiența tricuspidiană severă însoțește boala mitrală sau boala valvulară multiplă. Refacerea eficientă a valvei tricuspide în aceste circumstanțe minimalizează riscul insuficienței cardiace tardive de parte dreaptă și al reintervenției chirurgicale.

La majoritatea pacienților, boala tricuspidiană este secundară dilatației inelului, care este evidențiată nu numai printr-un inel larg, dar și prin absența modificărilor fibrotice la nivelul foițelor valvulare. Caracteristic, foițele valvulare par în întregime normale. În principiu, toți acești pacienți pot fi tratați prin anuloplastie. Datele referitoare la peste 300 de pacienți din instituția noastră arată că anuloplastia foiței valvulare posterioare este simplă, sigură și reproductibilă în absența bolii intrinseci semnificative a foiței valvulare. În experiența noastră, refacerea valvei tricuspide a fost durabilă în procent de 98% după 7 ani de monitorizare, folosind această tehnică. Anuloplastia cu inel Carpentier poate fi utilizată dacă inelul este foarte distorsionat și se așteaptă ca presiunile de la nivelul cordului drept să rămână cronic crescute. Au fost raportate rezultate foarte bune pentru refacerea tricuspidiană folosind tehnica Carpentier.

La o minoritate de pacienți la care stenoza tricuspidiană este secundară fuziunii comisurale, poate fi practicată o comisurotomie. Adesea, aceasta este combinată cu anuloplastie Carpentier. Mai frecvent, se practică înlocuirea valvei când există stenoză.

Înlocuirea valvei este rareori necesară pentru insuficiența tricuspidiană pură, cu excepția pacienților cu hipertensiune pulmonară semnificativă care contraindică anuloplastia. Într-un raport din 1986 privind experiența cu 151de înlocuiri valvulare și 63 de reparații valvulare, valva protetică a impus înlocuirea ulterioară la 20 de pacienți, în principal datorită trombozei progresive. Durabilitatea la 10 ani a protezei tricuspidiene este mai mare decât durabilitatea de 80% la 10 ani a bioprotezelor mitrală sau aortică, la nivelul cărora sunt prezente presiuni mai înalte. Alegerea unei proteze optimale în poziție tricuspidiană este incertă.

Când se inserează valva protetică, este necesară plasarea cu atenție a firului de sutură de-a lungul foiței valvulare septale, unde este localizat fasciculul de conducere. În această zonă firele de sutură vor fi plasate mai superficial, prin baza foiței valvulare septale, pentru a evita lezarea fasciculului de conducere. Datorită apropierii țesutului de conducere de inelul tricuspidian în această arie, blocul cardiac este mai frecvent decât după înlocuirea altor valve.

La pacientul cu endocardită tricuspidiană, Arbulu a demonstrat că poate fi tolerată excizia totală a valvei tricuspide fără înlocuire. Această abordare permite îndepărtarea în

totalitate a țesutului infectat fără inserția unui corp străin, crescând probabilitatea vindecării fără antibiotice a endocarditei. Din cei 50 de supraviețuitori pe termen lung, 11 au necesitat ulterior înlocuire protetică.

Unii autori au pus la îndoială această abordare, deoarece există puține date care arată că inserția unei proteze valvulare este asociată cu o frecvență mai mare a endocarditei recurente, dacă sunt administrate antibioticele corespunzătoare, cu toate acestea răspunsul hemodinamic general este mai bun când se practică înlocuirea valvulară. Experiența noastră în endocardita tricuspidiană susține utilizarea înlocuirii valvulare la momentul operației inițiale.

Rata de mortalitate operatorie pentru înlocuirea izolată a valvei tricuspide este de 1-2%. În anii de început, rata de mortalitate raportată pentru pacienții supuși chirurgiei tricuspidiene în asociere cu chirurgia aortică sau mitrală era mare, variind de la 25% la 40%, în principal datorită prezenței bolii tricuspidiene reprezentând insuficiență cardiacă mult avansată. O cauză suplimentară de mortalitate crescută era probabil prezervarea miocardică inadecvată a ventriculului drept hipertrofiat. Cu toate acestea, folosind tehnicile actuale, chirurgia tricuspidiană pare a adăuga doar un mic risc suplimentar chirurgiei aortice sau mitrale. Un studiu realizat de institutul nostru cu date din perioada 1976-1985 a înregistrat un risc operator de 6,3% pentru chirurgia combinată, mitrală și tricuspidiană.

Boala multivalvulară

Boala afectând mai multe valve este relativ frecventă, în mod particular la pacienții cu boală reumatismală. Semnele majore la nivelul unei valve pot ascunde ușor afectarea celorlalte valve. În boala valvei aortice, insuficiența mitrală funcțională poate fi secundară unei creșteri progresive a presiunii și volumului tele-diastolice în ventriculul stâng. Asemănător, boala valvei mitrale poate determina hipertensiune pulmonară, insuficiență cardiacă dreaptă și insuficiență tricuspidiană funcțională. Adeseori, aceste modificări funcționale secundare se remit fără tratament, dacă este corectată patologia primară. Chirurgia multivalvulară are un risc operator mai mare decât intervențiile univalvulare, deoarece această situație reprezintă deseori boală mai avansată sau este asociată cu disfuncție cardiacă importantă.

Într-un raport realizat în 1992 de Galloway și colaboratorii, 513 pacienți cu boală multivalvulară tratați chirurgical între 1976-1985 au fost monitorizați pentru a evalua factorii care influențează riscul operator și supraviețuirea pe termen lung. Trei grupe au fost reprezentative pentru majoritatea cazurilor: 58% aveau boală valvulară aortică și mitrală (AV+MV), 29% aveau boală valvulară mitrală și tricuspidiană (MV+TV) și 12% aveau boală trivalvulară (AV+MV+TV). Insuficiența cardiacă congestivă preoperatorie a fost prezentă la 91% dintre pacienți, 41% fiind clasa III NYHA și 54% clasa IV NYHA. Presiunea sistolică medie în artera pulmonară a fost de 60%. În ciuda simptomelor cronice și a bolii severe, rata generală de mortalitate operatorie a fost de 12,5% și rata de supraviețuire la 5 ani a fost de 67%. Variabilele prognostice pentru reducerea timpului de supraviețuire au fost presiunea arterială pulmonară sistolică, vârsta, intervenția trivalvulară, boală coronariană concomitentă care necesită operație de bypss, chirurgia cardiacă în antecedente și diabetul. După intervenția chirurgicală, 80% dintre pacienți au fost ameliorați la clasa I sau II NYHA, demonstrând că majoritatea pacienților au înregistrat o îmbunătățire clinică semnificativă în ciuda bolii avansate. Absența la 5 ani a complicațiilor tardive legate de cord sau a decesului a fost obținută la 82% dintre pacienți.

AV+MV. Nouă combinații de patologie valvulară pot produce AV+MV, deoarece fiecare valvă poate fi stenotică, insuficientă sau ambele. Stenoza ambelor valve poate conduce la subestimarea gradului de stenoză aortică, deoarece reîntoarcerea sângelui în ventriculul stâng este limitată ca rezultat al stenozei mitrale. Insuficiența aortică, ce produce suflul Austin Flint, poate eclipsa și ascunde stenoza mitrală adevărată. În insuficiența mitrală funcțională secundară bolii aortice severe înlocuirea valvei aortice poate duce la unii pacienți la rezolvarea insuficienței, dar pacienții cu insuficiență mitrală mai severă necesită anuloplastie mitrală sau înlocuire valvulară. Fiecare pacient trebuie examinat atent pentru aceste considerații și pentru altele, iar cateterizarea cardiacă se practică de obicei înaintea intervenției chirurgicale. Rata de mortalitate operatorie pentru înlocuirea izolată AV+MV este de 4-5%.

MV+TV. În boala mitrală și tricuspidiană sunt posibile nouă combinații de patologii valvulare, dar scenariul frecvent este reprezentat de boala mitrală cu insuficiență mitrală tricuspidiană secundară hipertensiunii pulmonare cronice și insuficienței cordului drept. Rata de mortalitate operatorie pentru înlocuirea izolată MV+TV este de aproximativ 6%.

Boala tri-valvulară. Chirurgia tri-valvulară reprezintă o provocare, deoarece de obicei această situație clinică este rezultatul bolii aortice și mitrale cronice cu hipertensiune pulmonară severă, insuficiență biventriculară și insuficiență tricuspidiană funcțională. Rareori boala reumatică afectează toate cele trei valve. Gradul hipertensiunii pulmonare este cel mai important factor prognostic pentru supraviețuirea în boala trivalvulară. Mortalitatea operatorie generală pentru 61 de intervenții trivalvulare în raportul NYU citat mai sus (Galloway și colaboratorii) a fost de 23%, dar numai 5,6% când presiunea sistolică în artera pulmonară a fost mai mică de 60 mmHg. Acest fapt subliniază valoarea operației precoce înaintea dezvoltării disfuncției ventriculare ireversibile și a hipertensiunii pulmonare cronice.

TUMORI CARDIACE

Considerații generale. Neoplasmele cardiace primare sunt rare, raportate ca apărând cu o incidență variind de la 0,001 la 0,3 în serii de necropsii. Tumorile benigne reprezintă 75% dintre neoplasmele primare, iar tumorile maligne 25%. Cel mai frecvent neoplasm cardiac primar este mixomul, constituind 30-50% din cazuri. Alte neoplasme benigne în ordine descrescătoare a incidenței sunt reprezentate de lipom, fibroelastom papilar, rhabdomion, fibrom, hemangiom, teratom, limfangiom și altele. Neoplasmele maligne cele mai importante sunt sarcoamele (angiosarcomul, rhabdomiosarcomul, fibrosarcomul, leiomiosarcomul, liposarcomul), limfoamele maligne reprezentând 1-2%. Neoplasmele cardiace metastatice sunt mai frecvente decât neoplasmele primare apărând la 4-12% dintre pacienții decedați datorită cancerului.

Simptomele includ dispnee, febră, disconfort, pierdere ponderală, artralgii și vertij. Semnele clinice includ sufluri de stenoză sau insuficiență mitrală, insuficiență cardiacă, hipertensiune pulmonară și embolism sistemic.

De obicei diagnosticul este stabilit cu promptitudine prin ecocardiografie 2-D. Ecocardiografia transesofagiană poate fi utilă când semnele transtoracice sunt echivoce sau confuze. RMN este valoros în diagnostic furnizând definiții cardiace foarte bune. Cateterizarea cardiacă nu este necesară în majoritatea cazurilor, dar poate fi utilă când este suspicionată o altă boală cardiacă sau dacă alte investigații diagnostice sunt echivoce.

Tratamentul de elecție este reprezentat de excizie, care este posibilă pentru majoritatea tumorilor benigne. Se evită cu atenție deformarea sau distrucția structurilor cardiace adiacente și se realizează uneori, când este necesar reconstrucția cavităților cardiace afectate. Excizia totală a neoplasmelor maligne metastatice sau primare este rareori posibilă, dar trebuie încercată. Altfel se practică biopsie incizională diagnostică. Pentru majoritatea neoplasmele cardiace maligne se recomandă terapia multimodală cu excizie, chimioterapie și radioterapie.

Mixomul. 60-75% dintre mixoamele cardiace se dezvoltă în atriul stâng, aproape întotdeauna din septul atrial în apropiere de fossa ovalis. Majoritatea celorlalte mixoame se dezvoltă în atriul drept. Mai puțin de 20 au fost raportate în ventriculul drept sau stâng. A fost studiată predispoziția ciudată a mixomului de a se dezvolta din marginea fosei ovale în atriul stâng, dar nu a fost descoperită nici o explicație satisfăcătoare.

Mixoamele sunt neoplasme adevărate, deși asemănarea lor cu un trombus atrial organizat a condus la controverse considerabile. Apariția mixoamelor în absența altei boli cardiace organice, investigațiile histochimice care evidențiază mucopolizaharide și glicoproteine și un aspect histologic distinct arată că mixoamele sunt neoplasme adevărate. Aceste tumori recidivează local, dar nu invadează și nu metastazează și sunt considerate benigne.

Patologie. Aceste tumori sunt de obicei polipoide, proeminând în cavitatea atrială, fiind atașate de o tijă de 1-2 cm de septul atrial. Dimensiunile lor variază de la 0,5 cm până la peste 10 cm. Este afectat numai stratul superficial al septului; nu apare invazia septului. Unele mixoame cresc lent; unii pacienți prezintă simptomatologie vreme îndelungată. Nu se înregistrează tendința de invadare a altor zone ale cordului; metastazele la distanță sunt rareori raportate. Consistența friabilă a mixomului are o semnificație particulară, deoarece apar emboluși fatali după manipularea intraoperatorie a tumorii.

Din punct de vedere histologic mixomul este acoperit de endoteliu și este alcătuit dintr-o stromă mixomatoasă cu celule stelate mari amestecate cu celule fusiforme sau multinucleate. Mitozele sunt rare. Sunt descoperite de obicei limfocite și plasmocite. Este de asemenea frecventă hemosiderina rezultând în urma hemoragiei intratumorale.

De obicei mixoamele sporadice apar în decada a cincea sau a șasea de viață, dar au fost descrise și la pacienți mai tineri și mai vârstnici. Pot apărea mixoame familiale transmise genetic autosomal dominant, de obicei, înainte de împlinirea vârstei de 30 de ani. „Sindromul mixomatos" familial include mixoame, pistrui, nevi pigmentari, boală nodulară corticosuprarenaliană și fibroadenoame mamare miomatoase. Tumorile testiculare și adenoamele hipofizare cu două sau mai multe componente sunt necesare pentru completarea diagnosticului.

Fiziopatologie. Mixomul poate fi inaparent până când crește suficient de mult pentru a împiedica curgerea sangvină prin valva mitrală sau tricuspidă sau se fragmentează producând emboluși periferici. Frecvența embolizării, estimată anterior a apărea la 40-50% dintre pacienți, nu este surprinzătoare pentru gradul uimitor de motilitate continuă a mixomului, oscilând de un mic pedicul cu fiecare contracție cardiacă, putând fi vizualizat ecocardiografic sau angiografic. S-a raportat că obstrucția acută intermitentă a orificiului mitral produce sincopă sau chiar moarte subită. Unele mixoame determină simptome generalizate asemănătoare unei tulburări autoimune incluzând febră, pierdere ponderală, îngroșarea și curbarea degetelor, mialgii și artralgii. Acești pacienți au o reacție imună la neoplasm fiind descrise niveluri crescute de interleukină-6 și niveluri crescute de anticorpi antimiocardici.

Manifestări clinice. Simptomele pot fi cele de obstrucție a valvei mitrale asemănătoare stenozei mitrale cu excepția exacerbărilor acute probabil datorită alunecării mixomului în orificiul mitral, de embolizare periferică sau simptome autoimune generalizate. Diagnosticul este stabilit adeseori după un episod embolic prin examinarea histologică a embolusului îndepărtat chirurgical sau ca rezultat al investigațiilor diagnostice ulterioare pentru determinarea etiologiei embolismului. Exactitatea și coeficientul de siguranță oferite de ecocardiografia 2-D a simplificat foarte mult diagnosticul. Angiografia este opțională, cu excepția cazurilor în care se suspicionează patologie suplimentară. Se consideră că CT este util pentru tumorile mici, dar RMN este mai decisiv. De obicei sunt descoperite modificări la examenul cardiac și de asemenea pe electrocardiogramă, dar acestea nu sunt diagnostice.

Tratament. Intervenția chirurgicală ar trebui realizată cât mai curând posibil după stabilirea diagnosticului, deoarece există oricând riscul unui embolus cerebral fatal sau invalidant. Se utilizează o incizie de sternotomie. O dată stabilită circulația extracorporeală, aorta este pensată pentru a evita embolismul. Se evită palparea, se deschide striul drept și se incizează fossa ovalis pentru a expune tija mixomului. Este deschis apoi atriul stâng în șanțul interatrial. Cu tumora la vedere se excizează segmentul de sept atrial din care crește aceasta după care tumora este îndepărtată prin incizie în atriul stâng (Fig. 18-20). Defectul de la nivelul septului atrial este închis direct sau cu un mic petec. Această tehnică este simplă și permite explorarea atriilor și a ventriculelor.

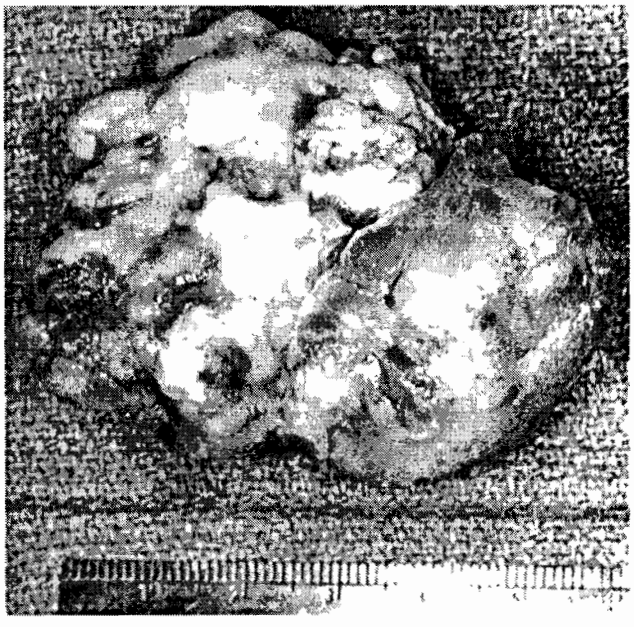
Au fost raportate puține cazuri de mixom recurent, unele dintre ele fiind operate cu succes. Se consideră că acestea se datorează exciziei inadecvate a locului de origine, dar unele au recidivat în locuri situate la distanță în atriu, indicând sursa multipotențială a acestor neoplasme rare. Pare prudentă realizarea ecocardiografiei periodice de rutină vreme de câțiva ani după operație.

Larrieu și colaboratorii au prezentat experiența cu 18 mixoame într-un studiu cuprinzând 25 de tumori cardiace de-a lungul unei perioade de 24 de ani. Fyke și colaboratorii au tratat 21 de pacienți cu mixom mitral, în primii 7 ani după introducerea ecocardiografiei 2-D. În prezent rata de mortalitate operatorie este de 1-2%.

Neoplasmele metastatice. Metastazele cardiace au fost descoperite la 4-12% dintre autopsiile realizate pentru boala neoplazică. Deși ele au apărut secundar neoplasmelor primare dezvoltate în aproape orice loc cunoscut al corpului, cele mai frecvente au fost carcinoamele pulmonare și mamare,

A

B



C

Fig. 18-20. *A.* Fotografie operatorie la un pacient care a acuzat simptome nespecifice și o formațiune voluminoasă atrială stângă, diagnosticată properator ca fiind un mixom atrial stâng. Fotografia evidențiază o formațiune atrială stângă voluminoasă *(săgeată)* atașată de septul atrial. *B.* Tumora umple complet cavitatea atrială stângă. A fost excizată prin rezecția unei porțiuni din septul atrial. *C.* Piesa operatorie (>6 cm) nu are nici una dintre caracteristicile clasice ale mixomului atrial. Examenul patologic descoperă un hemangioendoteliom histiochistic extrem de rar. Porțiunea rezecată din septul atrial este închisă cu un petec pericardic și recuperarea pacientului este lipsită de incidente.

melanoamele și limfoamele. Metastazele cardiace care afectează doar cordul sunt foarte rare. Asemănător metastaza cardiacă solitară este puțin frecventă; de obicei sunt implicate regiuni multiple. Afectarea cardiacă este frecventă în leucemie și limfom apărând la 25-40% dintre pacienți. Toate regiunile cordului sunt afectate cu frecvență egală cu excepția valvelor cardiace, probabil pentru că limfaticele sunt absente la nivelul valvelor.

Diagnosticul unei tumori cardiace maligne primare poate fi suspicionat la un pacient la care apare revărsat pericardic inexplicabil, în special în asociație cu modificarea opacității cardiace pe radiografie. Ecocardiografia confirmă prezența unei formațiuni cardiace anormale. Pentru stabilirea diagnosticului, este necesară, de obicei, toracotomie sau sternotomie. Se indică chimioterapie combinată cu radioterapie, dar numai rareori este eficientă terapia posibilă.

Rhabdomiomul. Un rhabdomiom cardiac nu este probabil o tumoră adevărată, ci un hamartom, reprezentând o arie focală a mușchiului cardiac oprită în maturație. Acești noduli au fost, de asemenea, denumiți *degenerare glicogenică nodulară,* considerați a fi o manifestare a bolii prin depunere de glicogen. Aproximativ jumătate dintre pacienți prezintă scleroză cerebrală nodulară. La examinarea histologică sunt descoperite celule cu vacuole mari, în care nucleii apar suspendați de structuri filamentoase citoplasmatice, dând naștere termenului de „celulă păianjen". Sunt observate ocazional adenoame sebacee asociate și tumori renale benigne.

Deși se consideră că rhabdomiomul este cea mai frecventă tumoră cardiacă la copii, el este o leziune rară. Reece și colaboratorii au găsit doar aproximativ 110 cazuri raportate în literatură înainte de 1984. Leziunile cardiace pot fi noduli solitari sau multipli sau pot fi prezente sub forma unui infiltrat difuz în mușchiul cardiac. Aceste leziuni nu cresc.

Majoritatea rhabdomioamelor au fost recunoscute la înregistrare în copilărie, la o vârstă medie de 5 luni. Boala este fatală, dar nu este sigur dacă decesul este consecutiv tumorii sau patologiei asociate. Simptomele sunt secundare

obstrucției unei cavități ventriculare sau aritmiilor, de tipul tahicardiei ventriculare recurente. Excizia completă a fost realizată la puțini pacienți. Dacă scleroza cerebrală nu este prezentă, unii copii pot fi operați cu succes și vindecați de aritmiile potențial fatale.

Tumori diverse. Leziunile benigne rare ale cordului sunt reprezentate de fibroame, lipoame, angioame, teratoame și chisturi. Au fost raportate mai puțin de 50 de leziuni din fiecare tip. Fibroamele au fost descoperite cel mai frecvent în ventriculul stâng, adeseori sub forma unor noduli intramusculari de 2-5 cm. La aceste tumori a fost raportată moartea subită, probabil secundară unei aritmii cardiace și poate fi motivul pentru care doar 18% dintre tumorile raportate au fost descoperite la adulți.

Lipoamele sunt tumori rare, asimptomatice, descoperite proeminând de pe suprafața epicardică sau endocardică a inimii la pacienții mai în vârstă. Angioamele sunt malformații vasculare mici, focale, fără semnificație clinică, deși în literatură au fost raportate patru cazuri asociate cu bloc cardiac. Teratoamele pericardice și chisturile bronhogenice sunt leziuni rare, care determină simptomatologie prin compresiunea atriului drept și prin împiedicarea întoarcerii venoase. Multe dintre acestea apar la copii. Unele chisturi mai voluminoase, cu diametru peste 10 cm, pot produce deformări grotești prin invaginația întinsă a peretelui atrial drept. Mixoamele sunt, de departe, cele mai frecvente tumori benigne la adulți; ele sunt rareori descoperite la copii, cu excepția celor care fac parte din sindromul familial descris în secțiunea precedentă.

PERICARDITA

Pericardita acută

Pericardita apare în urma inflamației acute a spațiului pericardic, determinând durere toracică substernală, modificări ECG și frecătură pericardică. Durerea este adeseori inspiratorie, accentuată în poziție de supinație și ameliorată prin aplecare înainte. Apar frecvent modificări ECG asociate, de cele mai multe ori tahicardie sinusală cu supradenivelare concavă de segment ST în toate derivațiile precordiale. De obicei, modificarea ECG evoluează cu inversarea undei T, urmată de rezoluția tuturor anomaliilor. Etiologia pericarditei este diversă, incluzând infecția, infarctul miocardic, traumatismul, neoplasmul, iradierea, bolile autoimune, medicamente, cauze nespecifice și altele (Tabelul 18-3). Pericardita netratată poate determina dezvoltarea progresivă a unui revărsat pericardic cu tamponadă cardiacă consecutivă. Cauzele infecțioase pot determina complicații septice. După rezoluția unui proces acut, se poate dezvolta pericardita cronică constrictivă.

Diagnostic. Investigația diagnostică încearcă stabilirea cauzei subiacente pericarditei. Analizele de sânge includ viteza de sedimentare a hematiilor, valoarea hematocritului, numărul de leucocite, culturi bacteriene, titruri virale, anticorpi heterofili, uree sangvină, T_3, T_4, hormonul tiroido-stimulant, factorul reumatoid și nivelurile de enzime miocardice. ECG poate fi caracteristic sau nespecific. Radiografia toracică poate fi normală sau poate pune în evidență o opacitate cardiacă mărită sau revărsat pleural. Când diagnosticul este incert, pot fi necesare pericardiocenteza sau biopsia pericardică.

Tratament. Tratamentul specific depinde de cauza subiacentă. Pericardita piogenică purulentă necesită drenaj și terapie antibiotică intravenoasă îndelungată. Sindromul postpericardotomie, sindromul post infarct miocardic, pericardita virală și pericardita idiopatică sunt adeseori autolimitante, dar necesită o cură scurtă de tratament cu agenți antiinflamatori nesteroidieni. În prezența unui revărsat pericardic important, se indică drenajul chirurgical, dacă există semne de tamponadă sau dacă rezoluția nu este promptă la medicația antiinflamatorie. Uneori, este necesară o cură steroidiană de 5-7 zile. Se practică investigații de monitorizare pentru a documenta rezoluția revărsatului pericardic sau pentru a evalua pericardita constrictivă tardivă.

Tabelul 18-3
Cauze etiologice de pericardită

1. idiopatică (nespecifică)
2. infecții virale: virus coxsackie A, virus coxsackie B, echovirus, adenovirus, virusul urlian, mononucleoza infecțioasă, varicela, hepatita B, SIDA (sindromul imunodeficienței dobândite)
3. tuberculoza
4. infecția bacteriană acută: pneumococ, stafilococ, streptococ, septicemia cu gram-negativi, *Naisseria Gonorrhoeae*, tularemia, *Legionella pneumophila*
5. infecții fungice: histoplasmoza, coccidoidomicoza, candida, blastomicoza
6. alte infecții: toxoplasmoza, ameobiaza, mycoplasma, *Nocardia*, actinomycoza, echinococcoza, boala Lyme
7. infarctul miocardic acut
8. uremia: uremia netratată; în asociere cu hemodializă
9. boala neoplazică: cancer pulmonar, cancer de sân, leucemie, boala Hodgkin, limfom
10. iradirea
11. tulburări autoimune: febra reumatică acută, lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă, sclerodermia, boala mixtă a țesutului conjunctiv, granulomatoza Wegener, poliarterita nodoasă
12. alte afecțiuni inflamatorii: sarcoidoza, amiloidoza, boala inflamatorie intestinală, boala Whipple, arterita temporală, boala Behçet
13. medicamente: hidralazină, procainamidă, difenilhidantoină, dantrolen, doxorubicină, methiysergid, penicilină (cu hipereozinofilie)
14. traumatisme: inclusiv traumatisme toracice; hemopericard după chirurgie toracică; inserția de pacemaker; proceduri diagnostice cardiace; ruptură esofagiană, fistulă pancreatico-pericardică
15. sindroamele post-lezionale miocardo-pericardice tardive:
    (a) sindromul postinfarct miocardic (Dressler)
    (b) sindromul postpericardotomie
16. anevrismul disecant de aortă
17. mixedemul
18. chilopericardul

SURSA: reprodus cu permisiunea, Lorell BH, Braunwald E: Pericardial disease, in Braunwald E (ed): *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Disease*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p 1469.

Pericardita cronică constrictivă

Etiologie. La majoritatea pacienților, cauza pericarditei cronice constrictive este necunoscută, fiind probabil stadiul terminal al unei pericardite virale nediagnosticate. Tuberculoza este o raritate. Iradierea intensivă este o cauză importantă în unele studii. Pericardita constrictivă se poate dezvolta după o operație pe cord deschis. Chirurgia cardiacă în antecedente a fost raportată într-un studiu ca fiind cauza pentru 39% dintre pacienții tratați chirurgical pentru pericardită constrictivă la NYU.

Patologie și fiziopatologie. Cavitatea pericardică este obliterată prin alipirea pericardului parietal la epicard, formând țesut cicatriceal dens care acoperă și restricționează cordul. În cazurile cronice se dezvoltă arii de calcificare, adăugând un element constrictiv adițional.

Handicapul fiziologic este reprezentat de limitarea umplerii diastolice a ventriculilor. Acest fapt determină o reducere a debitului cardiac prin scăderea volumului bătaie. Presiunea diastolică în ventriculul drept este crescută, cu creșterea corespunzătoare a presiunii în atriul drept și a presiunii venoase centrale, variind între 10-30 mmHg. Hipertensiunea venoasă determină hepatomegalie, ascită, edeme periferice și o creștere generalizată a volumului sangvin.

Manifestări clinice. Boala progresează lent, prin accentuarea ascitei și a edemelor. Fatigabilitatea și dispneea de efort sunt frecvente, dar dispneea de repaus este rară. Ascita este adeseori severă, iar diagnosticul este ușor de confundat cu ciroza.

Hepatomegalia și ascita sunt, de obicei, modificările fizice cele mai evidente. Edemele periferice sunt moderate la unii pacienți, dar severe la alții. Aceste semne sunt manifestări ale insuficienței congestive avansate secundare oricărei forme de boală cardiacă. Cu toate acestea, în pericardita constrictivă la examenul cardiac se descoperă, de obicei, un cord de dimensiune normală, fără sufluri sau zgomote patologice. Fibrilația atrială este prezentă la o treime dintre pacienți, iar revărsatul pleural este frecvent în cazurile mai severe. Pulsul paradoxal este identificat la o proporție mică dintre pacienți.

Elemente de laborator. Presiunea venoasă este crescută, adesea până la 15-20 mmHg sau mai mult. Deși nu sunt diagnostice, apar de obicei modificări ale ECG, cu voltaj redus și unde T inversate. În general, radiografia toracică arată un cord de dimensiuni normale, dar pot fi vizibile calcificări pericardice la un procent important de cazuri și adeseori acesta este primul indiciu diagnostic. Ecocardiografia, RMN sau CT pot evidenția un pericard îngroșat.

La cateterizarea cardiacă, semnele sunt foarte caracteristice. Se înregistrează o creștere a presiunii diastolice în ventriculul drept cu o modificare de contur, arătând o umplere precoce cu un platou ulterior, semnul „rădăcinii pătrate". Există, de asemenea, o „egalizare" a presiunilor în diferitele cavități cardiace, deoarece presiunea atrială dreaptă, presiunea diastolică în ventriculul drept, presiunea diastolică în artera pulmonară și presiunea atrială stângă sunt similare. Singura situație care nu poate fi exclusă fără biopsie miocardică este cardiomiopatia restrictivă.

Tratament. După stabilirea diagnosticului, se practică prompt pericardectomie, deoarece boala progresează necruțător. Operația poate fi realizată printr-o incizie de sternotomie sau printr-o toracotomie prelungită antero-laterală stângă. Pericardul constrictiv trebuie îndepărtat de pe toate suprafețele ventriculare, mobilizând cordul ascendent până când poate fi ținut liber în mână. Îndepărtarea pericardului de pe atrii și venele cave este considerată opțională, deși acest lucru se realizează de rutină. Dispozitivul cord-pulmon este păstrat în standby în eventualitatea unei hemoragii importante. Dacă aceasta apare, pacientul este heparinizat, iar sângele este aspirat și returnat pacientului până când este rezolvată lacerația. Pericardul de pe venele pulmonare drepte este îndepărtat pe venele pulmonare stângi. Ambii nervi frenici sunt mobilizați și protejați. Se îndepărtează cu atenție deosebită pericardul de pe arterele pulmonare, unde constricția reziduală poate prejudicia sever rezultatul intervenției chirurgicale.

Deoarece cicatricea constrictivă se dezvoltă prin organizarea unui exsudat între pericard și epicard, planul de disecție poate fi în afara epicardului, ceea ce reduce semnificativ sângerarea operatorie. Dacă epicardul este îngroșat, el trebuie îndepărtat de pe miocardul subiacent, deși acest lucru este incomod și determină hemoragie difuză.

Presiunile intracardiace sunt determinate prin puncție directă înainte și după pericardectomie. Adeseori, prin pericardectomie completă modificările presionale caracteristice sunt eliminate sau mult ameliorate. Dacă persistă anomalii semnificative, se verifică atent câmpul operator, căutând regiuni constrictive reziduale. În trecut, recuperarea lentă, pe parcursul a mai multe luni, era probabil rezultatul pericardectomiei inadecvate, și nu al „atrofiei ventriculare" subiacente.

Rezultate. După o pericardectomie radicală, care corectează modificările hemodinamice, starea pacientului se îmbunătățește prompt, prezentând o diureză masivă. Riscul intervenției chirurgicale variază în funcție de vârsta pacientului și de severitatea bolii; rata mortalității este, de obicei, mai mică de 5%. Un rezultat bun poate fi anticipat pentru mai mult de 95% dintre pacienți.

Culliford a raportat 62 de pacienți tratați chirurgical prin pericardectomie totală. Majoritatea pacienților se încadrau preoperator în clasa III sau IV NYHA. 16% au necesitat bypass cardio-pulmonar pentru tratamentul patologiei asociate, de obicei insuficiență tricuspidiană. Rata de mortalitate operatorie a fost de 3%. După operație, modificările hemodinamice s-au corectat prompt, ascita și edemele periferice s-au remis și statusul funcțional s-a îmbunătățit spectaculos.

CHIRURGIA ARITMIILOR

Tratamentul chirurgical al aritmiilor cardiace a început în 1968, când Sealy a întrerupt pentru prima dată cu succes fasciculul Kent la un pacient cu sindrom Wolff-Parkinson-White (WPW). Acest lucru a fost posibil datorită dezvoltării recente a investigațiilor electrofiziologice și a tehnicilor de cartografiere descrise de Durrer din Amsterdam, care a realizat harta unui pacient cu sindrom WPW în 1967, demonstrând conducerea electrică printr-o cale accesorie în aria de preexcitație ventriculară. Daniel și colaboratorii și Kaiser și colaboratorii au raportat independent cartografierea intraoperatorie pentru aritmiile ventriculare ischemice în 1969, dar progrese în tratamentul chirurgical al tahicardiei ventriculare nu au apărut decât târziu în anii 1970, când Guiraudon a descris ventriculotomia endocardică circulară și Josephson și colaboratorii au propus rezecția subendocardică cartografică pentru ablația tahicardiei ventriculare recurente.

Ulterior, metodele chirurgicale de tratament al aritmiilor au fost dezvoltate de Cox și de alții. Realizarea unor sisteme de cartografiere cardiacă computerizată multipunct (160-225

de canale) a îmbunătățit semnificativ viteza și eficiența cartografierii aritmiilor, iar îndemânarea chirurgicală mai mare și tehnicile de crioablație au crescut eficacitatea metodelor chirurgicale. Dezvoltarea ablației prin cateter cu radiofrecvență permite tratarea aritmiilor cardiace în departamentul de cateterizare cardiacă.

Majoritatea terapiilor ablative pentru aritmii, chirurgicale sau nechirurgicale, sunt practicate pentru una din următoarele patru entități: (1) sindromul WPW cu preexcitație; (2) tahicardia paroxistică supraventriculară (TPSV) prin (a) reintrare în nodul atrio-ventricular (AV) sau prin (b) prin căi AV aberante; (3) tahicardia ventriculară susținută; și (4) fibrilația atrială cronică. Pacienții cu aritmii cardiace, cu excepția fibrilației atriale, necesită investigații fiziologice înainte de tratament și, în timpul intervenției chirurgicale, se realizează o cartografiere intraoperatorie suplimentară. Metodele de ablație prin cateter, când sunt adecvate, pot fi aplicate în departamentul de cateterizare după totalizarea investigațiilor electrofiziologice.

Pentru tratamentul chirurgical al sindromului WPW și al tahicardiei paroxistice supraventriculare, au fost folosite căi de abord epicardice și endocardice, utilizând frecvent, ca adjuvant, crioablația operatorie. Ambele abordări operatorii au înregistrat rate mari de succes. Majoritatea pacienților cu sindrom WPW sau cu TPSV sunt acum tratați nechirurgical, cu o morbiditate mai mică, utilizând tehnicile de ablație prin cateter cu radiofrecvență. Cartografierea căii lente posterioare a permis tratamentul reușit prin cateter al TPSV asociat cu tahicardie prin reintrare în nodul AV fără bloc cardiac și ablația prin radiofrecvență încununată de succes pentru sindromul WPW.

Defibrilatoarele de cardioversie implantabile (ICD) sunt utilizate pentru tahicardia ventriculară, în cazul în care aceasta este susținută și nu răspunde la terapia medicamentoasă. Un număr mic, dar semnificativ de tahicardii ventriculare pot fi tratate prin ablație prin cateter. Aceste aritmii sunt adesea amenințătoare de viață. Aritmia ventriculară este indusă prin investigații electrofiziologice și se încearcă suprimarea ei cu agenți farmaceutici. Dacă aritmia rămâne nesupresibilă, se recomandă intervenția chirurgicală.

Metodele operatorii ghidate cartografic sunt foarte eficiente în tratamentul tahicardiei ventriculare susținute asociate cu anevrisme ventriculare stângi. Deși rezultatele obținute prin utilizarea rezecției endocardice „oarbe" (fără ghidaj cartografic) și prin endoanevrismorafie remodelantă în tratarea acestei combinații de boli (vezi mai sus Anevrismul de ventricul stâng) au fost încurajatoare, majoritatea rapoartelor înregistrează rate reduse de recurență a aritmiilor când se utilizează metodele de cartografiere.

Tahicardia ventriculară susținută nesupresibilă legată de ischemie fără boală anevrismală poate fi, de asemenea, tratată prin ablație chirurgicală definitivă ghidată cartografic sau prin plasarea unui defibrilator implantabil. Bypass-ul coronarian este practicat concomitent dacă este prezentă ischemie miocardică reversibilă. Deși rata de mortalitate operatorie este mai mică pentru plasarea unui defibrilator implantabil decât pentru chirurgia ablativă deschisă (3% versus 8-10%), incidența morții subite tardive este mai mică după ablația chirurgicală, alegerea tratamentului adecvat fiind controversată. Când fibrilația ventriculară și nu tahicardia ventriculară este incidentul primar, defibrilatorul implantabil devine tratamentul de elecție. Fibrilația ventriculară nu poate fi cartografiată, iar investigațiile electrofiziologice nu pot fi utilizate pentru a monitoriza răspunsul la medicație. Ablația nechirurgicală prin radiofrecvență nu este eficientă în tratamentul tahicardiei ventriculare susținute, și nici metodele de ablație chirurgicală, nici cele prin radiofrecvență nu sunt eficiente în fibrilația ventriculară.

Fibrilația atrială cronică este cea mai frecventă aritmie cardiacă. Incidența în populația generală este de 0,4-2%, și 10% pentru cei în vârstă de peste 60 de ani. Consecințele fibrilației atriale cronice sunt reprezentate de: (1) stază sangvină în atriul stâng, care poate determina tromboembolism; (2) pierderea sincronicității atrioventriculare, ceea ce determină o reducere a debitului cardiac care poate fi semnificativă; și (3) frecvență cardiacă neregulată care produce disconfort pentru majoritatea pacienților. Fibrilația atrială este considerată *cronică* dacă atriile fibrilante nu pot fi convertite și menținute în ritm sinusal prin mijloace electrice sau farmacologice.

Tratamentul medical al fibrilației atriale cronice este centrat pe controlul frecvenței ventriculare și pe terapia anticoagulantă. Digitala, beta-blocanții și antagoniștii canalelor de calciu sunt medicamentele de primă linie pentru controlarea frecvenței cardiace prin încetinirea conducerii atrioventriculare. Warfarina este utilizată în terapia anticoagulantă pe termen lung pentru prevenirea tromboembolismului. În ciuda acestor măsuri, pacienții pot prezenta insuficiență cardiacă congestivă prin pierderea sincronicității atrio-ventriculare, tromboembolism prin anticoagulare necorespunzătoare, complicații hemoragice prin supra-anticoagulare și o senzație de anxietate și disconfort datorită frecvenței cardiace neregulate.

Datorită rezultatelor suboptimale ale terapiei medicale, cercetătorii chirurgicali au căutat să dezvolte o tehnică chirurgicală care să restabilească ritmul sinusal în atriile cu fibrilație cronică. Utilizând cartografierea electrofiziologică a atriilor, Cox și colaboratorii au constatat că fibrilația atrială este cauzată de macrocircuite reintrante ale activității electrice, care necesită o zonă mare de atriu pentru a se forma. Ei au constatat, de asemenea, că automatismul atrial funcționează independent de macrocircuitele reintrante. Pe baza acestor studii, au concluzionat că (1) întreruperea chirurgicală a circuitelor reintrante abolește capacitatea de fibrilație a atriilor și (2) automatismul trebuie conservat pentru a restabili ritmul sinusal.

Cox a dezvoltat apoi o tehnică chirurgicală bazată pe incizii plasate strategic în plină grosime a ambelor atrii. Secționând peretele atrial și cosându-l înapoi, se secționează macrocircuitele reintrante și se opresre fibrilația atrială. Plasând strategic aceste incizii, se creează „coridoare" pentru propagarea depolarizării și a contracției. Configurarea coridoarelor determină o singură cale de la nodul SA la nodul AV, ceea ce restabilește sincronicitatea AV. Din această „cale adevărată", se configurează alte căi de depolarizare directă în „culoare oarbe" pentru a acoperi aproape în întregime regiunile atriale restante, determinând răspândirea contracției atriale. Configurarea unei căi adevărate dă naștere la multiple coridoare oarbe, asemănătoare unui labirint. Prin restabilirea ritmului sinusal și a contractilității atriale, tehnica labirint determină transportul activ al sângelui prin atriu și în ventriculi. Acest lucru îmbunătățește debitul cardiac și elimină staza sangvină, reducând astfel riscul de tromboembolism și stopând necesitatea terapiei anticoagulante permanente.

Tehnica labirint este utilizată de aproximativ 10 ani și a fost modificată de două ori. A fost publicat un raport pe baza monitorizării pe termen lung. Acest raport include 164 de pacienți monitorizați vreme de cel puțin 3 luni (urmărire 100%) și cuprinde tehnici labirint I, labirint II și labirint III. Ritmul sinusal a fost restabilit la acești pacienți în proporție de 100%. Recurența fibrilației sau flutter-ului atriale a apărut la 12 pacienți (7%), dar au fost convertite înapoi la ritm sinusal și menținute medicamentos la toți cei 12 pacienți. La 6 luni, funcția atrială a fost evaluată la 125 de pacienți utilizând ecocardiografia transesofagiană sau RMN dinamic. Funcția atrială dreaptă a fost conservată la 98% dintre pacienți, iar funcția atrială stângă la 86%. Monitorizarea pacienților supuși tehnicii modificate labirint III a arătat conservarea funcției atriale drepte și stângi în proporție de 98% și respectiv 94%. Nu au fost înregistrate accidente vasculare cerebrale și doi pacienți au prezentat atacuri ischemice tranzitorii. Nici un pacient din acest studiu nu primește tratament anticoagulant permanent.

STIMULATOARE CARDIACE/ DEFIBRILATOARE IMPLANTABILE/ BALONUL INTRAAORTIC DE CONTRAPULSAȚIE/ DISPOZITIVE DE SUPRAVEGHERE

Stimulatoare cardiace

Indicații. La început, stimulatoarele permanente erau utilizate pentru pacienții cu bloc cardiac AV complet (gradul trei), care apare spontan la pacienții mai în vârstă sau apare secundar unei traume chirurgicale. Stimulatoarele au fost utilizate pentru diverse alte aritmii, inclusiv pentru sindromul sinusului bolnav și pentru orice bloc cardiac de gradul doi, bifascicular sau trifascicular asociat cu bradiaritmii sau simptome intermitente. Pacienții asimptomatici cu bloc de gradul doi Mobitz II sau cu bloc de gradul doi Mobitz I la nivelul fasciculului His sunt considerați, de asemenea, de majoritatea autorilor, candidați pentru un stimulator. Cea mai frecventă indicație pentru plantarea unui stimulator permanent este sindromul de sinus bolnav, reprezentând 50% din cazuri. Stimulatoarele temporare sunt folosite în blocul cardiac tranzitoriu asociat cu infarct miocardic sau chirurgie cardiacă sau la pacienții simptomatici pe lista de așteptare pentru un stimulator permanent.

Fiziopatologia blocului cardiac. În țesutul cardiac de conducere normal, impulsul cardiac are originea în nodul sinoatrial, în apropierea confluenței venei cave superioare cu atriul drept. Impulsul se propagă prin atriul drept în nodul AV, situat medial de ostiumul sinusului coronarian, sub porțiunea septală a valvei tricuspide, la vârful triunghiului Koch. Din nodul AV, impulsul se propagă în apropierea inelului valvei tricuspide și de-a lungul fasciculului His, pentru a traversa corpul central fibros al septului ventricular, trecând puțin la stânga de creasta componentei musculare a septului ventricular. Aici fasciculul se divide într-o ramură dreaptă și o ramură stângă, care se distribuie ventriculelor stâng și respectiv drept.

Cel mai frecvent traumatism chirurgical care produce bloc cardiac complet este chirurgia valvulară, dar incidența este cea mai mare în timpul refacerii unui defect septal ventricular sau a unui defect septal atrial la nivelul ostium primum. Blocul cardiac complet poate fi, rareori, secundar înlocuirii protetice a valvelor aortică, mitrală sau tricuspidă, fie prin lezarea directă a țesutului de conducere sau prin tracționare cu fibroză consecutivă. Endocardita poate determina bloc cardiac complet prin abces la nivelul inelului. Boala intrinsecă se poate dezvolta în nodul SA și în nodul AV la populația vârstnică și se poate dezvolta ca rezultat al bolii ischemice.

Simptomele atribuite blocului cardiac de gradul întâi (intervalul PR> 0,2 s) sunt rare. În blocul cardiac de gradul doi (blocarea intermitentă a conducerii AV), simptomele devin evidente dacă bradicardia este severă sau persistentă. Sunt descrise două tipuri de bloc cardiac de gradul doi: Mobitz I (Wenckebach) se caracterizează prin prelungirea progresivă a intervalului PR urmată de o undă P necondusă. Acesta este, de obicei, benign, exceptând situația când apare la nivelul de conducere His-Purkinje. Blocul de gradul doi Mobitz II este mai nefavorabil, prezentând intervale PR normale, dar cu lipsă de conducere sporadică sau bloc de gradul III. Mobitz II progresează adeseori către bloc de gradul trei complet cu simptomatologie asociată.

Blocul cardiac de gradul trei (complet) afectează debitul cardiac în mai multe moduri. Bradicardia consecutivă variază între 25-60 de bătăi/min, ceea ce compromite circulația coronariană și cerebrală. La o frecvență cardiacă de 45 bătăi/min, sau chiar mai puțin, poate exista insuficiență congestivă refractară. Frecvent, pacienții cu bloc cardiac complet prezintă intoleranță extremă la efort și pot apărea simptome severe de insuficiență cerebrovasculară, cum at fi sincopa sau convulsiile (sindromul Adams-Stokes).

O dată apărute disocierea completă AV și blocul cardiac de gradul trei, pacienții dezvoltă adesea un ritm ventricular lent de scăpare, caracteristic, cu o frecvență cardiacă de 25-60 bătăi/min. Pot apărea stopul cardiac și moartea subită. Alți pacienți pot dezvolta tahicardie ventriculară sau fibrilație ventriculară în locul unui mecanism ventricular stabil de scăpare. Deși puțini pacienți rămân asimptomatici cu o frecvență redusă la 35 bătăi/min, majoritatea prezintă simptome o dată ce frecvența cardiacă este mai mică de 45 bătăi/min. În blocul de gradul doi Mobitz II, frecvența cardiacă poate fi normală aproape tot timpul, dar se poate transforma brusc într-o disociere AV completă.

Diagnostic. Simptomele mai puțin severe precum cefaleea ușoară și leșinul pot fi determinate de bradicardie intermitentă sau de bloc cardiac. Diagnosticul diferențial pentru sincopă sau leșin include blocul cardiac de gradul doi sau trei, sindromul de sinus bolnav, tahicardia paroxistică atrială, tahicardia ventriculară susținută, fibrilația ventriculară spontană, reacția vaso-vagală, stenoza aortică, sindromul de sinus carotidian, boala arterială ocluzivă a circulației carotidiene sau cerebrale, epilepsie și sincopă idiopatică. Diagnosticul blocului cardiac complet poate fi stabilit prin ECG, dar diagnosticul blocului cardiac intern, al sindromului de sinus bolnav (tahi-bradiaritmiile) sau al tahicardiei paroxistice atriale necesită ECG serial sau monitorizare Holter pentru 24 de ore.

Fiziologia stimulării. Eficacitatea pacing-ului cardiac depinde de capacitatea cordului de a răspunde la impulsuri scurte (2 ms) de stimulare electrică, ideal prin curenți mai mici de 1,5-2 mA. Există o relație lineară directă între pragul de stimulare și suprafața electrodului, electrozii mai mici prezentând încărcături mai concentrate. Caracteristicile generatoarelor moderne de ritm includ un voltaj variind între

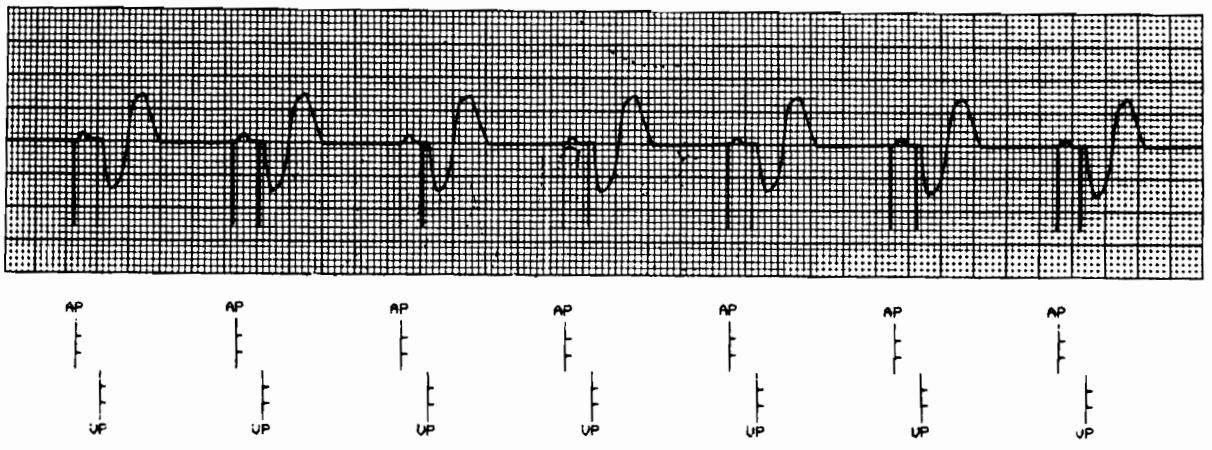


Fig. 18-21. Electrocardiogramă la un pacient cu stimulator funcțional AV secvențial.
AP = stimulare atrială; VP = stimulare ventriculară.

2 1/2 și 7 1/2 V, furnizând un curent de 3,5-15 mA. Durata impulsului furnizat poate fi ajustată de la 0,15 la 2,0 ms. Există de obicei capacități programabile extern.

Programarea pragului de stimulare este în mod deosebit importantă în implantările intravenoase pentru a fi siguri că electrodul de stimulare este în poziție corespunzătoare. Când electrodul intracardiac, intravenos are o localizare satisfăcătoare determinată prin fluoroscopie, pragul optimal de stimulare pentru pacing este de 0,4-1,0 mA la 0,2-0,5 V cu o durată a impulsului de 0,5 ms. Rezistența electrodului de stimulare este calculată în funcție de voltajul și pragul curentului necesar pentru a realiza pacing-ul cardiac, fiind considerate acceptabile valori de 500-1000 ohms.

Stimularea cardiacă poate fi realizat cu electrozi unipolari sau bipolari. Actualmente majoritatea procedurilor folosesc electrozi bipolari. Într-un sistem bipolar electrozii pozitivi și negativi sunt dispuși în contact cu cordul. Când se utilizează stimularea unipolară, vârful electrodului reprezintă polul stimulant, iar baza este metalul generatorului. Aceasta este cea mai frecventă metodă, deși este îmbunătățită ocazional prin inversarea electrozilor bipolari.

Tipuri de stimulatoare. În prezent se utilizează aproape în exclusivitate stimulatoare „demand" (santinelă). Un tip foarte utilizat de stimulatoare este stimulatorul atrio-ventricular sau stimulatorul bicameral care necesită electrozi atât în atriu cât și în ventricul. Dispozitivele bicamerale permit pacing-ul secvențial AV (Fig. 18-21), monitorizând ambele cavități și intervenind la nevoie. Stimulatoarele mai noi au capacități responsive în raport cu frecvența, crescându-și frecvența ca răspuns la activitatea fizică a pacientului. În prezent aproape toate stimulatoarele sunt programabile extern.

A fost dezvoltat un cod standardizat pentru a descrie stimulatoarele. El cuprinde de obicei trei până la cinci litere care denumesc funcțiunile stimulatorului. Prima literă arată cavitatea stimulată (V = ventricul, A = atriu, D = acțiune bicamerală). A doua literă arată cavitatea detectată (V = ventricul, A = atriu, D = monitorizare bicamerală, O = nici una). A treia literă desemnează modul de răspuns la detectare (T = declanșare, I = inhibiție, D = inhibiție bicamerală, O = inaplicabil), de exemplu un stimulator DDD are o acțiune, monitorizare și inhibiție bicamerală. Uneori se utilizează o a patra literă care descrie funcția de programabilitate sau modularea frecvenței (P = programare simplă, M = multiprogramare, C = comunicant, R = modularea frecvenței) și poate fi folosită o a cincea literă dacă sunt disponibile funcții antitahicardie sau de defibrilare (P= pacing antitahicardie, S = șoc, D = funcție dual). Aceste ultime funcții sunt adesea combinate la defribrilatoarele automatice implantabile.

Tehnica operatorie. Pentru blocul cardiac tranzitoriu după infarctul miocardic se introduce percutanat un electrod de stimulare temporară prin vena subclavie sau femurală, fiind împins în ventriculul drept. Fluoroscopia poate fi utilă, dar de obicei nu este necesară. De asemenea după intervenții chirurgicale cardiace sunt de obicei plasați pe suprafața epicardică a cordului electrozi de stimulare temporară. Electrozii stimulatorului temporar transvenos sau epicardic sunt ușor de îndepărtat înaintea externării.

Majoritatea stimulatoarelor sunt inserate pe cale transvenoasă. Pot fi utilizate vena cefalică, vena jugulară externă sau vena jugulară internă, dar mai frecvent se utilizează pentru accesul venos puncția subclavie directă sterilă. Când acul este în vena subclavie, sunt introduse un dilatator și un trocar pe un ghidaj metalic, iar electrodul de stimulare este împins prin trocar. Electrodul transvenos poate fi împins în cavitatea cardiacă corespunzătoare ghidat sub control fluoroscopic. Pragul de stimulare și sensibilitatea la unda P sau R sunt determinate. O dată poziționat electrodul sau electrozii, pacemakerul este implantat într-un buzunar subcutanat la nivelul peretelui toracic anterior.

Tehnicile chirurgicale deschise utilizează una din următoarele trei căi: incizie intercostală stângă, subcostală stângă sau subxifoidiană. Deoarece morbiditatea este mai mare la plasarea electrozilor epicardici, această metodă este rezervată circumstanțelor speciale, cum ar fi pacienții cu valve tricuspide protetice sau la nou-născuți.

Considerații postoperatorii. Morbiditatea la implantarea transvenoasă a stimulatorului este mică. Migrarea electrodului stimulant este cea mai frecventă complicație. Poate apărea perforația ventriculară determinând stimulare diafragmatică sau chiar tamponadă cardiacă. Infecția este surprinzător de rară. De obicei refacerea după plasarea stimulatorului este lipsită de incidente. Se administrează antibiotice timp de 24 de ore, dar nu există date care să susțină utilizarea lor. Dificultățile la implantarea subcutanată a generatorului sunt rare pentru generatoarele mici disponibile în prezent.

După externarea din spital, pacientul va fi revăzut după 2-3 săptămâni pentru a evalua o creștere a pragului de stimulare. Supravegherea electrocardiografică telefonică a

reprezentat un progres semnificativ. Există date care arată că acest tip de monitorizarea periodică este obligatorie pentru o bună îngrijire. Când bateria se consumă, debitul stimulatorului se modifică trecând la un mod stabil; acest lucru poate fi determinat prin monitorizare telefonică. Atunci când începe să apară insuficiența generatorului, stimulatorul este înlocuit electiv. Monitorizarea continuă este esențială.

Probleme speciale pot apărea la stimulatoarele pacienților care necesită alte intervenții chirurgicale în care este necesară utilizarea electrocauterului. Electrocauterul induce în mod obișnuit câmpuri electromagnetice de 60 V/m. Această valoare depășește cu mult nivelul de energie necesar pentru a activa circuitul de detectare la majoritatea stimulatoarelor. În consecință, acest semnal electric poate inhiba generatorul pulsativ distrugând circuitul sau resetând programele de stimulare. Au fost observate diverse aritmii ca rezultat al disfuncției consecutive a stimulatorului, cum ar fi asistola ventriculară, contracțiile ventriculare premature multiple, tahicardia ventriculară și fibrilația ventriculară. S-a înregistrat distrucția completă a unor stimulatoare. La pacienții la care este necesară utilizarea electrocauterului, vor fi folosite impulsuri scurte al cauterului păstrând pe cât posibil o distanță cât mai mare față de generator. Cauterul bipolar este probabil cel mai sigur. Trebuie să fie disponibil un sistem de programare a stimulatorului, iar stimulatorul trebuie evaluat și reprogramat după utilizarea electrocauterului. Pentru pacienții care sunt total dependenți de stimulator, trebuie să fie disponibile înainte de utilizarea electrocauterului un suport transvenos al electrozilor și un stimulator extern.

Defribrilatoarele implantabile. În Statele Unite survin anual peste 500.000 de decese consecutive stopului cardiac subit; majoritatea acestora sunt secundare fibrilației ventriculare și tahicardiei ventriculare. Mai puțin de 10% dintre aceste decese apar pe fundalul infarctului miocardic acut. Durata de supraviețuire pentru un stop cardiac extraspitalicesc, în absența infarctului miocardic asociat, este mai mică de 25%.

Tahicardia ventriculară spontană și fibrilația ventriculară sunt frecvent secundare unei boli cardiace structurale subiacente, cum ar fi boala arterială coronariană, anevrismul ventricular sau cardiomiopatia. Supraviețuirea pe termen lung a acestor pacienți este redusă și riscul de moarte subită poate fi clasificat pe baza fracției de ejecție și a investigațiilor electrofiziologice. Pentru pacienții cu aritmii ventriculare inductibile care nu sunt suprimate prin medicație rata de supraviețuire la 2 ani este mai mică de 40%. Acești pacienți sunt candidați pentru chirurgia aritmiilor sau pentru plasarea unui defribrilator intern de cardioversie.

Dispozitive defibrilatoare interne de cardioversie (ICD). Primele stadii ale dezvoltării defibrilatorului implantabil au fost realizate de Mirowski, prima implantare umană fiind realizată 1980. La începutul anului 1982, a devenit disponibilă o a doua generație de dispozitive, defibrilatoarele automate interne de cardioversie. A trei și a patra generație de dispozitive ICD sunt în studii clinice (Fig. 18-22). Aceste dispozitive permit programabilitatea, stimularea suportului bradicardic, stimularea antitahicardie și cardioversia standard. Până de curând plasarea ICD necesita implantare deschisă, dar în prezent sunt disponibile sisteme complet transvenoase.

Indicații. Indicațiile pentru terapia ICD sunt similare celor pentru chirurgia aritmiilor:

1. unul sau mai multe episoade de tahicardie ventriculară susținută spontană (TV) sau fibrilație ventriculară (FV) la un pacient la care nu se pot utiliza cu acuratețe investigații electrofiziologice sau aritmii ventriculare spontane pentru a prognostica eficacitatea altor terapii;
2. episoade curente de TV susținută spontană sau FV la un pacient, în ciuda tratamentului medicamentos antiaritmic (ghidat prin investigații electrofiziologice sau metode neinvazive);
3. TV susținută spontan sau FV la un pacient la care tratamentul medicamentos antiaritmic este limitat prin intoleranță sau lipsă de complianță;
4. inductibilitatea persistentă a TV susținută semnificativă clinic sau FV la investigațiile electrofiziologice sub cea mai bună terapie medicamentoasă disponibilă sau în ciuda ablației chirurgicale/prin cateter la un pacient cu TV susținută spontană sau FV.

Rezultate. Mai multe rapoarte au demonstrat eficacitatea terapiei ICD. Într-un studiu amplu realizat de Winkle rata absenței morții subite la cinci ani după utilizarea ICD a fost de 96%. Deși riscul de moarte cardiacă subită este substanțial redus prin terapia ICD, ratele generale de supraviețuire sunt erodate de insuficiența cardiacă congestivă cu o rată de supraviețuire la 5 ani de 70-75%. Rezultate asemănătoare se pot obține prin chirurgia aritmiilor, dar tratamentul corespunzător pentru acești pacienți este controversat.

Balonul de contrapulsație intraaortic

Balonul de contrapulsație intraaortic (IABP) este cea mai utilizată și cea mai eficientă tehnică de circulație asistată. Sunt inserate anual aproximativ 70.000 de astfel de dispozitive în

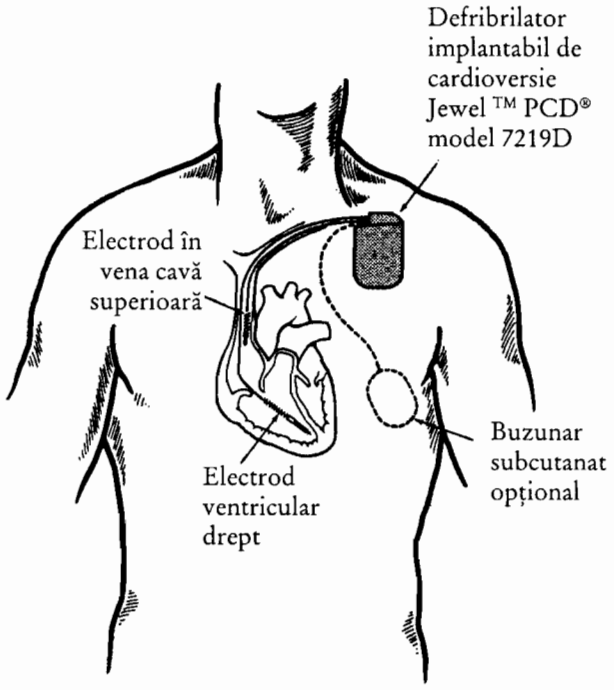


Fig. 18-22. Sistemul defribrilator implantabil de cardioversie Medtronic. Sistemele defribrilatoare monitorizează frecvența cardiacă și trimit impulsuri electrice pentru a opri frecvențele cardiace rapide amenințătoare de viață. Primele sisteme necesitau toracotomie pentru implantare, dar progresele tehnologice au condus la tehnici de plasare trasvenoasă a electrozilor. Acest fapt reduce disconfortul pacientului și durata spitalizării. (*Ilustrație prin amabilitatea Medtronic, Inc., Minneapolis, MN).*

Statele Unite. Această tehnică a fost dezvoltată de Alstin și colaboratorii. Se inserează prin artera femurală un cateter cu balonaș care este împins în aorta toracică. Inserția balonașului poate fi realizată prin arteriotomie directă sau cu un dispozitiv de inserție percutanată. Prin sincronizare electrică balonul este alternativ umflat în timpul diastolei și dezumflat în timpul sistolei. Fluxul sangvin coronarian este crescut prin îmbunătățirea perfuziei diastolice, iar postsarcina este redusă. În mod caracteristic indexul cardiac se ameliorează după inserție, iar presarcina scade. Consumul total miocardic de oxigen este redus cu aproximativ 15%.

IABP poate fi utilizat câteva zile sau săptămâni cu morbiditate minimă. Cea mai severă complicație o reprezintă ischemia extremității prin care este inserat IABP, această extremitate fiind examinată frecvent din punct de vedere a viabilității. De asemenea poate apărea trombocitopenia de consum.

Dispozitive de asistare circulatorie

Circulația asistată temporar reprezintă o modalitate clinică valoroasă în tratamentul injuriei cardiace tranzitorii. Cea mai frecventă indicație pentru circulația asistată temporar este insuficiența cardiacă după chirurgia cardiacă manifestată printr-un index cardiac mai mic de 1,5 l/min/m^2 în ciuda suportului inotropic. Adeseori a fost utilizat fără succes IABP. În aceste cazuri asistarea cardiacă mecanică timp de 24-48 de ore sau mai mult permite recuperarea funcției cardiace probabil prin minimalizarea leziunii de reperfuzie și prin rezoluția edemului miocardic. Unii pacienți care decedează așteptând transplantul cardiac pot beneficia de susținerea circulatorie cu un dispozitiv de asistare cardiacă.

Sunt disponibile câteva tipuri de dispozitive ventriculare de asistare (VAD) inclusiv pompe centrifuge temporare extracorporeale, sisteme de asistare implantabile în ventriculul stâng (LVAS), dispozitive externe de asistare ventriculară heterotopice pulsatile și corduri artificiale totale (TAH). Dispozitivele cele mai frecvent utilizate sunt pompele simple (pompa rotativă DeBakey și pompa centrifugă BioMedicus) conectate la atriul stâng și la aortă. Aceste dispozitive pot asigura susținerea eficientă timp de 5-7 zile și în cazuri rare până la două săptămâni. Sistemele externe de asistare pulsatilă furnizează un flux sangvin sincron cu cordul nativ și sunt utilizate pentru susținerea pe termen scurt după chirurgie cardiacă sau inițial ca o punte de legătură cu transplantul cardiac. Încercările de înlocuire cardiacă totală cu un cord artificial cum este Simbion Jarvik-7 TAH au fost extrem de nereușite datorită complicațiilor tromboembolice pe termen lung, infecției și traumatizării elementelor sangvine.

Rezultate. La NYU au fost utilizate în ultimii 15 ani peste 100 de dispozitive temporare de asistare ventriculară pentru șoc postcardiotomie cu o rată generală de supraviețuire de aproximativ 30%. Este necesară inserția promptă înainte de apariția distrugerilor miocardice ireversibile. Autorii utilizează în mod curent pompa centrifugă cu instalație heparinizată pentru asistare cardiacă pe termen scurt. Rezultate asemănătoare au raportat Pae și colaboratorii în urma unei experiențe combinate, înregistrate pe 965 de cazuri cu o rată de supraviețuire intraspitalicească de 25%. 86% dintre pacienții supraviețuitori au fost clasificați ulterior în clasa funcțională I sau II NYHA. Rata de supraviețuire a fost echivalentă cu cea obținută prin utilizarea pompelor pulsatile sau a dispozitivelor centrifuge nepulsatile. Toate dispozitivele de asistare ventriculară sunt asociate cu un risc semnificativ de tromboembolism și infecție.

Sunt disponibile date înregistrate de International Society of Heart Transplantation privind utilizarea dispozitivelor de asistare ventriculară la 291 de pacienți ca o punte de legătură către transplantul cardiac, 213 pacienți (73%) dintre aceștia au supraviețuit transplantului. Susținerea cardiacă pretransplant a variat de la 19-159 de zile. Datele de la St. Louis University indică o rată de supraviețuire de 48% când dispozitivele de asistare au fost utilizate ca o punte către transplant. Toți pacienții supuși susținerii cardiace fie după chirurgie cardiacă sau ca o punte către transplant ar fi decedat dacă dispozitivele de asistare ventriculară nu ar fi fost disponibile. Datorită progreselor tehnologice continue, asistența cardiacă pe termen lung sau cordurile totale artificiale vor avea un rol important în viitor.

Bibliografie

Evaluare clinică/Investigații diagnostice/Tratament medical

Baron JF, Mundler O, et al: Dipyridamole-thallium scintigraphy and gated radionuclide angiography to assess cardiac risk before abdominal surgery. *N Engl J Med* 330:663, 1994.

Braunwald E (ed): Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. *Philadelphia, WB Saunders*, 1992.

Eagle KA, Brundage BH, et al: Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 27:910, 1996.

Goldman L: Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgery: Ten-year status report. *J Cardiothorac Anesth* 1:237, 1987.

Goldman L, Hashimoto B, et al: Comparative reproducibility and validity of systems assessing cardiovascular functional status: Advantages of a new specific activity scale. *Circulation* 64:1227, 1981.

Pasternack PF, Imparato AM, et al: The value of radionuclide angiography as a predictor of perioperative myocardial infarction in patients undergoing lower extremity revascularization procedures. *Circulation* 72(suppl 2):II-13, 1985.

Ryan TJ, Anderson JL, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 28:1328,1996.

Circulația extracorporeală de protecție a miocardului

Aldea GS, Doursounian M, et al: Heparin-bonded circuits with a reduced anticoagulation protocol in primary CABG: A prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg* 62:410, 1996.

Asai T, Grossi EA, et al: Resuscitative retrograde blood cardioplegia: Are amino acids or continuous warm blood techniques necessary? *J Thorac Cardiovasc Surg* 109:242, 1995.

Axelrod HI, Galloway AC, et al: A comparison of methods for limiting myocardial infarct expansion during acute reperfusion: Primary role of unloading. *Circulation* 76(suppl):V28, 1987.

Bidstrup BP, Royston D, et al: Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high-dose aprotinin (Trasylol). *J Thorac Cardiovasc Surg* 97:364, 1989.

Bjork VO: Brain perfusions in dogs with artificially oxygenated blood. *Acta Chir Scand* 96(suppl):137, 1948.

Borowiec J, Thelin S, et al: Heparin-coated circuits reduce activation of granulocytes during cardiopulmonary bypass: A clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104:642, 1992.

Butler J, Rocker GM, et al: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 55:552, 1993.

Cremer J, Martin M, et al: Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 61:1714, 1996

Crooke GA, Harris LJ, et al: The role of amino acids and enhancement cardioplegia in routine myocardial protection: Experimental results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:497, 1993

Dennis C, Spreng DS Jr, et al: Development of a pump-oxygenator to replace the heart and lungs: An example applicable to human patients and application to one case. *Ann Surg* 134:709, 1951.

Donald DE, Harshbarger HG, et al: Experiences with a heart-lung bypass (Gibbon type) in the experimental laboratory: Preliminary report. Proc *Staff Meet Mayo Clin* 30:113, 1955.

Gibbon JH Jr: Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 37:171, 1954.

Hill GE, Alonso A, et al: Aprotinin and methylprednisolone equally blunt cardiopulmonary bypass-induced inflammation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110:1658, 1995.

Hisatomi K, Isomura T, et al: Changes in lymphocyte subsets, mitogen responsiveness, and interleukin-2 production after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 98:580, 1989.

Janson PGM, Velthuis H, et al: Reduced complement activation and improved postoperative performance after cardiopulmonary bypass with heparin-coated circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110:829, 1995.

Jones RE, Donald DE, et al: Apparatus of the Gibbon type of mechanical bypass of the heart and lungs: Preliminary report. Proc *Staff Meet Mayo Clin* 30:105, 1955.

Schwartz JD, Shamamian P, et al: Cardiopulmonary bypass primes polymorphonuclear leukocytes. *J Thorac Cardiovasc Surg*, in press.

Lazar HL, Buckberg GD, et al: Reversal of ischemic damage with secondary blood cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 78:688, 1979.

Lazar HL, Buckberg GD, et al: Myocardial energy replenishment and reversal of ischemic damage by substrate enhancement of secondary blood cardioplegia with amino acids during reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 80:350, 1980.

Steinberg BM, Grossi EA, et al: Heparin bonding of bypass circuits reduces cytokine release during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 60:525, 1995.

Kirklin JK: Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 51:529, 1991.

Vinten-Johansen J, Buckberg GD, et al: Studies of controlled reperfusion after ischemia. V. Superiority of surgical versus medical reperfusion after regional ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 92:525, 1986.

von Segesser LK, Lachat M, et al: Performance characteristics of centrifugal pumps with end point attached heparin surface coating. *J Thorac Cardiovasc Surg* 97:4, 1990,

von Segesser LK, Turino M: Cardiopulmonary bypass without systemic heparinization. Performance of heparin-coated oxygenators in comparison with classic membrane and bubble oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 98:386, 1989.

Îngrijiri și complicații postoperatorii

Bevelaqua F, Garritan S, et al: Complications after cardiac operations in patients with severe pulmonary impairment. *Ann Thorac Surg* 50:602, 1990.

Cummins RO: *Textbook of Advanced Cardiac Life Support.* American Heart Association, 1994.

Higgins TL: Postoperative care of cardiothoracic surgery patients. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 3: 1, 1991.

Patologia arterelor coronare

Alderman EL: Angiographic correlates of graft patency and relationship to clinical outcomes. *Ann Thorac Surg* 62:S22, 1996.

Arom KV, Emery RW, et al: Mini-sternotomy for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 61:1271, 1996.

Bonow RO, Dilsizian V, et al: Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction: Comparison of thallium scintigraphy with reinjection and PET imaging with 18F-fluorodeoxyglucose. *Circulation* 83:26, 1991.

Buffolo E, deAndrade JCS, et al: Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 61:63, 1996.

Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators: Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 335:217, 1996.

Calafiore AM, DiGiammarco G, et al: Left anterior descending coronary artery grafting via left anterior small thoracotomy without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 61:1658, 1996.

Campeau L, Enjalbert M, et al: Atherosclerosis and late closure of aortocoronary saphenous vein grafts: Sequential angiographic studies at 2 weeks, 1 year, 5 to 7 years and 10 to 12 years after surgery. *Circulation* 68 (suppl 2):1, 1983.

Carpentier A, Chachques JC: Clinical dynamic cardiomyoplasty: Method and outcome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 3:136, 1991.

CASS principal investigators and their associates: Coronary Artery Surgery Study (CASS): A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation* 68:939, 1983.

Chaitman BR, David KB, et al: The role of coronary bypass surgery for, „left main equivalent" coronary disease: The Coronary Artery Surgery Study Registry. *Circulation* 74(suppl 3) :17, 1986.

Chen AH, Nakao T, et al: Early postoperative angiographic assessment of radial artery grafts used for coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111:1208, 1996.

Cooley DA, Frazier OH, et al: Transmyocardial laser revascularization: Clinical experience with twelve-month follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111:791, 1996.

Cosgrove DM, Loop FD, et al: Determinants of 10-year survival after primary myocardial revascularization. *Ann Surg* 202:480, 1985.

Detre KM, Takaro T, et al: Long-term mortality and morbidity results of the Veterans Administration randomized trial of coronary artery bypass surgery. *Circulation* 72(suppl V):84, 1985.

European Coronary Surgery Study Group: Long-term results of prospective randomized study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* 2:1173, 1982.

Galbut DL, Traad EA, et al: Twelve-year experience with bilateral internal mammary artery grafts. *Ann Thorac Surg* 40:264, 1985.

Gersh BJ, Califf RM, et al: Coronary bypass surgery in chronic stable angina. *Circulation* 79(suppl 1):46, 1989.

Green GE, Spencer FC, et al: Arterial and venous microsurgical bypass grafts for coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 60:491, 1970.

Green GE, Stertzer SH, et al: Coronary arterial bypass grafts. *Ann Thorac Surg* 5:443, 1968.

Grondin CM, Campeau L, et al: Comparison of late changes in internal mammary artery and saphenous vein grafts in two

consecutive series of patients 10 years after operation. *Circulation* 70:1208, 1984.

Hoch JR, Stark VK, et al: The temporal relationship between the development of vein graft intimal hyperplasia and growth factor gene expression. *J Vasc Surg* 22:51,1995.

Horvath KA, Cohn LH, et al: Transmyocardial laser revascularization: Results of a multi-center trial using TMLR as sole therapy for endstage coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111:1047, 1996.

Horvath KA, Mannting F, et al: Transmyocardial laser revascularization: Operative techniques and clinical results at two years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111:1047, 1996.

Jones RH, Kesler K, et al. Long-term survival benefits of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111: 1013, 1996.

Kaiser GC, Davis EK, et al: Survival following coronary artery bypass grafting in patients with severe angina pectoris (CASS). *J Thorac Cardiovasc Surg* 89:513, 1985.

Kaiser GC: CABG: Lessons from the randomized trials. *Ann Thorac Surg* 43:3, 1986.

Killip T, Passamani E, et al: Coronary artery surgery study (CASS): A randomized trial of coronary bypass surgery: Eight-year follow-up and survival in patients with reduced ejection fraction. *Circulation* 72(suppl V):102, 1985.

Kirklin JW, Akins CW, et al: ACC/AHA guidelines and indications for coronary artery bypass graft surgery. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures. *Circulation* 83:1125,1991.

Landreneau RJ, Mack MJ, et al: „Keyhole" coronary artery bypass surgery. *Ann Surg* 224:453, 1996

Loop FD, Lytle BW, et al: Influence of the internal mammary artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 314:1, 1986.

Loop FD, Lytle BW, et al: Free (aorto-coronary) internal mammary artery graft: Late results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 92:827, 1986.

Magovern CJ, Mack CA, et al: Direct in vivo gene transfer to canine myocardium using a replication-deficient adenovirus vector. *Ann Thorac Surg* 62:425, 1996.

Magovern JA, Furnary AP, et al: Indications and risk analysis for clinical cardiomyoplasty. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 3:136, 1991.

Mann MJ, Gibbons GH, et al. Genetic engineering of vein grafts resistant to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:4502, 1995.

Mills NL, Everson CT: Right gastroepiploic artery: A third arterial conduit for coronary artery bypass. *Ann Thorac Surg* 47:706, 1989.

Myers WO, Schaff HV, et al: Improved survival of surgically treated patients with triple vessel coronary artery disease and severe angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 97:487, 1989.

Pigott JD, Kouchoukos NT, et al: Late results of surgical and medical therapy for patients with coronary artery disease and depressed left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 5:1036, 1985.

Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 336:153, 1997.

Reyes AT, Frame R, et al: Technique for harvesting the radial artery as a coronary artery bypass graft. *Ann Thorac Surg* 59:118, 1995.

Ribakove GH, Galloway AC, et al: Ischemic heart disease: The atherosclerotic aorta, in Kaiser LR, Kron IL, Spray TL (eds): *Mastery of Cardiothoracic Surgery.* Hagerstown, MD, Lippincott-Raven, 1998.

Ribakove GH, Katz ES, et al: Surgical implications of transesophageal echocardiography to grade the atheromatous aortic arch. *Ann Thorac. Surg* 53:758, 1991.

Rogers WJ, Coggin J, et al: Ten-year follow-up quality of life in patients randomized to receive medical therapy or coronary artery bypass graft surgery: The coronary artery surgery study (CASS). *Circulation* 82.1647, 1990

Schwartz DS, Ribakove GH, et al: Multi-vessel port-access coronary artery bypass grafting with cardioplegic arrest: Technique and reproducibility. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111.556,1996.

Schwartz DS, Ribakove GH, et al: Minimally invasive cardiopulmonary bypass with cardioplegic arrest: A closed chest technique with equivalent myocardial protection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111:556, 1996.

Sim I, Gupta M, et al: Relative risks of bypass surgery and coronary angioplasty for multivessel coronary artery disease: A meta-analysis. *Circulation* 92:1,1996.

Simoons ML: Myocardial revascularization: Bypass surgery or angioplasty? *N Engl J Med* 335:275, 1996.

Spencer FC, Galloway AC, et al: Bypass grafting for coronary artery disease, in Sabiston DC, Spencer FC (eds): *Surgery of the Chest.* Philadelphia, WB Saunders, 1995, p 1884.

Spencer FC: The internal mammary artery: The ideal coronary bypass graft? *N Engl J Med* 314:50, 1986.

Spencer FC, Yong NK, et al: Internal mammary-coronary artery anastomoses performed during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Surg* 5.292, 1964.

Stevens JH, Burdon TA, et al: Port-access coronary artery bypass grafting: A proposed surgical method. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111:567, 1996.

Stevens JH, Burdon TA, et al: Port-access coronary artery bypass with cardioplegic arrest: Acute and chronic canine studies. *Ann Thorac Surg* 62:435, 1996.

Strauss BH, Robinson R, et al: In vivo collagen turnover following experimental balloon angioplasty injury and the role of matrix metalloproteinases. *Circ Res* 79:541, 1996.

Subramanian VA, Sani G, et al: Minimally invasive coronary bypass surgery: A multi-center report of preliminary clinical experience. *Circulation* 92(suppl):1, 1995.

Subramanian VA: Clinical experience with minimally invasive reoperative coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, in press.

Tillisch J, Brunken R, et al: Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* 314:884, 1986.

Varnauskas E: Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *N Engl J Med* 319:332, 1988.

The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group: Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. *N Engl J Med* 311: 1333, 1984

Westaby S, Benetti FJ: Less invasive coronary surgery: Consensus from the Oxford meeting. *Ann Thorac Surg* 62:924, 1996.

Anevrismul de ventricul stâng

Akins CW: Resection of left ventricular aneurysm during hypothermic fibrillatory arrest without aortic occlusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91:610, 1986

Cooley DA, Frazier OH, et al: Intracavitary repair of ventricular aneurysm and regional dyskinesia. *Ann Surg* 215:417, 1192.

Faxon DP, Myers WO, et al: The influence of surgery on the natural history of angiographically documented left ventricular aneurysm: The coronary artery surgery study. *Circulation* 74:110, 1986.

Jatene AD: Left ventricular aneurysmectomy: Resection or reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 89:321, 1985.

Josephson M, Harken A, et al: Long-term results of endocardial resection for sustained ventricular tachycardia in coronary disease patients. *Am Heart J* 104:51, 1982

Kirklin JW, Barratt-Boyes BG: *Cardiac Surgery.* New York, Wiley, 1986.

Novick RJ, Stefaniszyn HJ, et al: Surgery for postinfarction left ventricular aneurysm: Prognosis and long-term follow-up. *Can J Surg.* 27:161,1984.

Olearchyk AS, Lemole GM, et al: Left ventricular aneurysm. Ten years' experience in surgical treatment of 244 cases: Improved clinical status, hemodynamics, and long-term longevity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 88:544, 1986.

Sosa E, Jatene A, et al: Recurrent ventricular tachycardia associated with postinfarction aneurysm: Results of left ventricular reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103:855, 1992.

Boli cardiace valvulare. Patologia valvei mitrale

Assey ME, Spann JF. Indications for heart valve replacement. *Clin Cardiol* 13:81, 1990.

Carabello BA: Timing of surgery in mitral and aortic stenosis. *Cardiol Clin* 9:229, 1991.

Carpentier A: Cardiac valve surgery: The „French Correction". *J Thorac Cardiovasc Surg* 86:323, 1983.

Carpentier A, Guerinon J, et al: Pathology of the mitral valve, in Jackson JW (ed): *Operative Surgery.* Boston, Butterworths, 1977, p 65.

Cohen JM, Glower DD, et al: Comparison of balloon valvuloplasty with operative treatment for mitral stenosis. *Ann Thorac Surg* 58: 1564, 1994.

Cosgrove DM, Stewart WJ: Mitral valvuloplasty. *Curr Prob Cardiol* 14:355, 1989.

Deloche A, Jebara VA, et al: Valve repair with Carpentier techniques: The second decade. *J Thorac Cardiovasc Surg* 99:990, 1990.

Edmunds LH Jr: Thrombotic and bleeding complications of prosthetic heart valves. *Ann Thorac Surg* 44:430, 1987.

Galloway AC, Colvin SB, et al: Current concepts of mitral valve reconstruction for mitral insufficiency. *Circulation* 78:1087, 1988.

Galloway AC, Colvin SB, et al: Long-term results of mitral valve reconstruction with Carpentier techniques in 148 patients with mitral insufficiency. *Circulation* 78:I-97, 1988.

Galloway AC, Grossi EA, et al: Operative therapy for mitral insufficiency from coronary artery disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 7:227, 1995.

Galloway AC, Colvin SB, et al: A comparison of mitral valve reconstruction with mitral valve replacement: Intermediate-term results. *Ann Thorac Surg* 47:655, 1989.

Galloway AC, Schwartz DS, et al: Surgery for acquired diseases of the mitral valve, in Baldwin JC, Bojar RM, Jacobs ML (eds): *Cardiac Surgery: Principles and Techniques.* Cambridge, MA, Blackwell Science, in press.

Gorlin R, Gorlin SG: Hydraulic formula for calculations of the area of the stenotic mitral valve, other valves, and central circulatory shunts. *Am Heart J* 41:1, 1951.

Gross RI, Cunningham JN Jr, et al: Long-term results of open radical mitral commissurotomy: Ten-year follow-up study of 202 patients. *Am J Cardiol* 47:821, 1981.

Grossi EA, Galloway AC, et al: Experience with 28 cases of systolic anterior motion (SAM) after Carpentier mitral valve reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103:466, 1992.

Grossi EA, Galloway AC, et al: Severe calcification does not affect long- term outcome of mitral valve repair. *Ann Thorac Surg* 58:685, 1994.

Grossi EA, Galloway AC, et al: Anterior leaflet procedures during mitral repair do not adversely influence long-term outcome. *J Am Coll Cardiol* 25:134, 1995.

Grossi EA, Galloway AC, et al: Early results of posterior leaflet folding plasty: A new technique for mitral valve reconstruction. *Circulation,* in press.

Grossi EA, Steinberg BM, et al: Decreasing incidence of systolic anterior motion after mitral valve reconstruction. *Circulation* 90:II-195, 1994.

Grukemeier GL, Starr A, et al: Prosthetic heart valve performance: Long-term follow-up. *Curr Probl Cardiol* 17:331, 1992.

Halseth WL, Elliot DP, et al: Open mitral commissurotomy: A modem re-evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 80:842, 1980.

Hammermeister KE, Sethi GK, et al: A comparison of outcomes in men 11 years after heart-valve replacement with a mechanical valve or bioprosthesis. *N Engl J Med* 328:1289, 1993.

Harpole DH, Rankin JS, et al: Effects of standard mitral valve replacement on left ventricular function. *Ann Thorac Surg* 49:866, 1990.

Harrison JK, Wilson JS, et al: Complications related to percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *Cathet Cardiovasc Diagn* 2:52, 1994.

Kay GL, Kay JH, et al: Mitral valve repair for mitral regurgitation secondary to coronary artery disease. *Circulation* 74:I-88, 1986.

Khan S, Chaux A, et al: The St. Jude Medical valve: Experience with 1,000 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108:1010, 1994.

Levine HJ: Is valve surgery indicated in patients with severe mitral regurgitation even if they are asymptomatic? *Cardiovasc Clin* 21:161, 1990.

Okita Y, Miki S, et al: Mitral valve replacement with maintenance of mitral annulopapillary muscle continuity in patients with mitral stenosis. *J Cardiovasc Surg* 108:42, 1994.

Palacios IF: Percutaneous mitral balloon valvotomy for patients with mitral stenosis. *Curr Op in Card* 9:164, 1994.

Pompili MF, Stevens JH, et al: Port-access mitral valve replacement in dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112:1268, 1996.

Rankin JS, Hickey MS, et al: Ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 79:I-116, 1989.

Reed GE, Pooley RW, et al: Durability of measured mitral annuloplasty: Seventeen-year study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 79:321, 1980.

Reyes VP, Raju BS, et al: Percutaneous balloon valvuloplasty compared with open surgical commissurotomy for mitral stenosis. *N Engl J Med* 331:1014, 1994.

Roberts WC: Morphologic aspects of cardiac valve dysfunction. *Am Heart J* 123:1610, 1992.

Sarris GE, Fain JI, et al: Global and regional left ventricular systolic performance in the in situ ejecting canine heart: Importance of the mitral apparatus. *Circulation* 80:I-24, 1989.

Schwartz DS, Ribakove GH, et al: Minimally invasive cardiopulmonary bypass with cardioplegic arrest: A closed chest technique with equivalent myocardial protection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111:556, 1996.

Schwartz DS, Ribakove GH, et al: Minimally invasive mitral valve replacement: Port-access technique, feasibility and myocardial functional preservation. *J Thorac CardiovascSurg* 113:1022, 1997.

Smith CR: Septal-superior exposure of the mitral valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103:623, 1992.

Spencer FS, Galloway AC, et al: Acquired disease of the mitral valve, in Sabiston DC, Spencer FC (eds): *Surgery of the Chest.* Philadelphia, WB Saunders, 1995, p 1673.

Spencer FC, Galloway AC, et al: A clinical evaluation of the hypothesis that rupture of the left ventricle following mitral valve replacement can be prevented by preservation of the chordae of the mural leaflet. *Ann Surg* 202:673, 1985.

Stevens JH, Pompili MF, et al: Port-access mitral valve surgery: Phase I FDA clinical trial, in press.

Yun KL, Miller DC: Mitral valve repair versus replacement. *Cardiol Clin* 9.315, 1991.

Yun KL, Rayhill SC, et al: Mitral subvalvular apparatus and systolic LV function in chronically dilated canine hearts. *Circulation* 82:480, 1990.

Boli cardiace valvulare. Valva aortică

Burdon TA, Miller DC, et al: Durability of porcine valves at fifteen years in a representative North American patient population. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103:238, 1992.

Christakis GT, Weisel RD, et al: Can the results of contemporary aortic valve replacement be improved? *J Thorac Cardiovasc Surg* 92:37, 1986.

David TE, Feindel CM: An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103:617, 1992.

David TE, Feindel CM, et al: Repair of the aortic valve in patients with aortic insufficiency and aortic root aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109:345, 1995.

Debetaz L-F, Ruchat P, et al: St. Jude Medical valve prosthesis: An analysis of long-term outcome and prognostic factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113:134,1997.

Elkins RC: Pulmonary autograft: The optimal substitute for the aortic valve? *N Engl J Med* 330:59, 1994.

Elkins RC, Knott-Craig CJ, et al: Pulmonary autograft replacement of the aortic valve in the potential parent. *J Card Surg* 9:198, 1994.

Elkins RC, Knott-Craig CJ, et al: Pulmonary autografts in patients with aortic annulus dysplasia. *Ann Thorac Surg* 61:1141, 1996.

Elkins RC, Lane MM, et al: Pulmonary autograft reoperation: Incidence and management. *Ann Thorac Surg* 62:450, 1996.

Fann JI, Miller DC: Porcine valves. Hancock and Carpentier-Edwards aortic prostheses. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 8:259, 1996.

Fraser CD Jr, Wang N, et al: Repair of insufficient bicuspid aortic valves. *Ann Thorac Surg* 58:386, 1994.

Galloway AC, Colvin SB, et al: Ten-year experience with aortic valve replacement in 482 patients 70 years of age or older: Operative risk and long-term results. *Ann Thorac Surg* 49:84, 1990.

Khan S, Chaux A, et al: The St. Jude Medical valve: Experience with 1,000 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108:1010, 1994.

Kouchoukos NT, Davila-Roman VG, et al: Replacement of the aortic root with a pulmonary autograft in children and young adults with aortic valve disease. *N Engl J Med* 330:1, 1994.

Lombard JT, SeIzer A: Valvular aortic stenosis: A clinical and hemodynamic profile of patients. *Ann Intern Med* 106:292, 1987.

Matsuki O, Okita Y, et al: Two decades' experience with aortic valve replacement with pulmonary autograft. *J Thorac Cardiovasc Surg* 95:705, 1988.

Oury JH: Clinical aspects of the Ross procedure: Indications and contraindications. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 8:328, 1996.

Ross DN: Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet* 2:956, 1967.

Ross D, Jackson M, et aI: Pulmonary autograft aortic valve replacement: Long-term results. *J Cardiac Surg* 6:529, 1991.

Stelzer P, Jones DJ, et al: Aortic root replacement with pulmonary autograft. *Circulation* 80(suppl 3):209, 1989.

Yun KL, Miller DC, et al: Durability of the Hancock MO bioprosthesis compared with standard aortic valve bioprostheses. *Ann Thorac Surg* 60:S221,1995.

Boli cardiace valculare. Valva tricuspidă

Arbulu A, Asfaw I: Tricuspid valvulectomy without prosthetic replacement: Ten years of clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 82:684, 1981.

Baughman KL, Kallman CH, et al: Predictors of survival after tricuspid valve surgery. *Am J Cardiol* 54:137, 1984.

Boyd AD, Engelman RM, et al: Tricuspid annuloplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg* 68:344, 1974.

Carpentier A: Cardiac valve surgery: The „French Correction." J *Thorac Cardiovasc Surg* 86:323, 1983.

Cobanoglu A, Starr A: Tricuspid valve surgery: Indications, methods, and results. *Cardiovasc Clin* 16:375, 1986.

Kay JH, Maselli-Campagna G, et al: Surgical treatment of tricuspid insufficiency. *Ann Surg* 162:53, 1965.

Peterffy A: Surgical management of tricuspid valvular disease: Ten years' experience of 141 consecutive patients. *Scand* J *Thorac Cardiovasc Surg* 26(suppl):1, 1980.

Boli cardiace valvulare. Valve multiple

Debetaz LF, Ruchat P, et al: St. Jude Medical valve prosthesis: An analysis of long-term outcome and prognostic factors. J *Thorac Cardiovasc Surg* 113:134,1997.

Galloway AC, Grossi EA, et al: Multiple valve operation for advanced valvular heart disease: Results and risk factors in 513 patients. *J Am Coll Cardiol* 19:725, 1992.

Tumori cardiace

Attar S, Lee Y, et al: Cardiac myxoma. *Ann Thorac Surg* 29:397,1980.

Bahnson HT, Spencer FC, et al: Diagnosis and treatment of intracavitary myxomas of the heart. *Ann Surg* 145:915, 1957.

Calhoun T, Terry E, et al: Myocardial fibroma or fibrous hamartoma. *Ann Thorac Surg* 32:406, 1981.

Chan HSL, Sonley MJ, et al: Primary and secondary tumors of childhood involving the heart, pericardium, and great vessels. A report of 75 cases and review of the literature. *Cancer* 56:825, 1985.

Fyke FE, Seward JB, et al: Primary cardiac tumors: Experience with 30 consecutive patients since the introduction of two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 5:1465, 1985.

Larrieu A, Jamieson W, et al: Primary cardiac tumors: Experience with 25 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 83:339, 1982.

Reece IJ, Cooley DA, et al: Cardiac tumors: Clinical spectrum and prognosis of lesions other than classical benign myxoma in 20 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 88:439, 1984.

Whorton CM: Primary malignant tumors of the heart. *Cancer* 2:245, 1949.

Pericardita

Culliford A, Lipton M, et al: Operation for chronic constrictive pericaditis: Do the surgical approach and degree of pericardial resection influence the outcome significantly? *Ann Thorac Surg* 29:146, 1980.

Hier-Madsen K, Saunamaki KI, et al: Purulent pericarditis in children: Review and case report. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 19:185, 1985.

Kutcher MA, King SB III, et al: Constrictive pericarditis as a complication of cardiac surgery: Recognition of an entity. *Am J Cardiol* 50:742, 1982.

McCaughan BC, Schaff HV, et al: Early and late results of pericardiectomy for constrictive pericarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 89:340,1985.

Miller J, Mansour K, et al: Pericardiectomy: Current indications, concepts, and results in a university center. *Ann Thorac Surg* 34:40, 1982.

Morgan RJ, Stephenson LW, et al: Surgical treatment of purulent pericarditis in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 85:527, 1983.

Nishimura RA, Connolly DC, et al: Constrictive pericarditis: Assessment of current diagnostic procedures. *Mayo Clin Proc* 60:397, 1985.

Seifert FC, Miller DC, et al: Surgical treatment of constrictive pericarditis: Analysis of outcome and diagnostic error. *Circulation* 72(suppl 2):II-264, 1985.

Chirurgia aritmiilor

Cobb FR, Blumenschein SD, et al: Successful surgical interruption of the bundle of Kent in a patient with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 38:1018, 1968.

Cox JL: The surgical management of cardiac arrhythmias, in Sabiston DC Jr, Spencer FC (eds): *Surgery of the Chest,* 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1990.

Cox JL, Schuessler RB, et al: An 8 1/2 -year clinical experience with surgery for atrial fibrillation. *Ann Surg* 224:267, 1996.

Cox JL, Schuessler RB, et al: The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101:569, 1991.

Cox JL, Schuessler RB: Surgery for atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1:67, 1989.

Cox JL, Ferguson TB, et al: Perinodal cryosurgery for atrioventricular node reentry tachycardia in 23 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 99:440, 1990.

Daniel TM, Cox JL, et al: Epicardial and intramural mapping activation of the human heart: A technique for lacalizing infarction and ischemia of the myocardium. *Circulation* 40(suppl 3): III-66, 1969 (Abstract).

Durrer D, Roos JP: Epicardial excitation of the ventricles in a patient with Wolff-Parkinson-White syndrome (type B): Temporary ablation at surgery. *Circulation* 35:15, 1967 (Abstract).

Durrer D, Schoo L, et al: The role of premature beats in the initiation and the termination of supraventricular tachycardia in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 36:644, 1967.

Guiraudon G, Fontaine G, et al: Encircling endocardial ventriculotomy: A new surgical treatment of life-threatening ventricular tachycardias resistant to medical treatment following myocardial infarction. *Ann Thorac Surg* 26:438, 1978.

Josephson ME, Harken AH, et al: Endocardial excision: A new surgical technique for the treatment of recurrent ventricular tachycardia. *Circulation* 60:1430, 1979.

Kaiser GA, Waldo AL, et al: New method to delineate myocardial damage at surgery. *Circulation* 39(suppl):83, 1969.

Kehoe R, Zheutlin T, et al: Visually directed endocardial resection for ventricular arrhythmia: Long-term outcome and functional status. *J Am Coll Cardiol* 5:497, 1985.

Miller JM, Gottlieb CD, et al: Factors influencing operative mortality in surgery for ventricular tachycardia. *Circulation* 78:44, 1988.

Miller JM, Gottlieb CD, et al: Does ventricular tachycardia mapping influence the success of antiarrhythmic surgery. *J Am Coll Cardiol* 11:112A, 1988.

Sealy WC: The Wolff-Parkinson-White syndrome and the beginnings of direct arrhythmia surgery. *Ann Thorac Surg* 38:176, 1984,

Wolff L, Parkinson J, White PD: Bundle branch block with short PR interval in healthy young people prone to paroxysmal tachycardia. *Am Heart J* 5:685, 1930,

Zobel G, Stein JI, et al: Continuous extracorporeal fluid removal in children with low cardiac output after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101.593, 1991.

Pacemakeri/Defibrilatoare/Balonul de contrapulsație/ Dispozitive de asistare

Amsterdam E, Awan N, et al: Intra-aortic balloon counterpulsation: Rationale, application, and results, in Rackley C (ed): *Critical Care Cardiology.* Philadelphia, FA Davis, 1981.

Axelrod HI, Galloway AC, et al: Percutaneous cardiopulmonary bypass with a synchronous pulsatile pump combines effective unloading with ease of application. *J Thorac Cardiovasc Surg* 93:358, 1987.

Axelrod HI, Galloway AC, et al: A comparison of methods for limiting myocardial infarct expansion during acute reperfusion: Primary role of unloading. *Circulation* 76(suppl V):V-28, 1987.

Barold SS, Zipes DP: Cardiac pacemakers and antiarrhythmic devices, in Braunwald E (ed): *Heart Disease,* Philadelphia, WB Saunders, 1992,

Bigelow WG, Callaghan JC, et al: General hypothermia for experimental intracardiac surgery: The use of electrophrenic respirations, an artificial pacemaker for cardiac standstill, and radial frequency rewarming in general hypothermia. *Ann Surg* 132:531, 1950,

Bregman D, Casarella W: Percutaneous intraaortic balloon pumping: Initial clinical experience. *Ann Thorac Surg* 29:133, 1980,

Bregman D: Mechanical support of the circulation. *Cleve Clin J Med* 48:181, 1981.

Brodman R, Furman S. Pacemaker implantation through the internal jugular vein. *Ann Thorac Surg* 29:63, 1980.

Carver J, Spitzer S, et al: Current concepts in pacing. *Geriatrics* 36: 105, 1981.

Chardack WM, Gage AA, et al: The long-term treatment of heart block. *Frog Cardiovasc Dis* 9:105, 1966.

Chardack WM, Gage AA, et al: A transistorized, self-contained, implantable pacemaker for the long-term correction of complete heartblock. *Surg* 48.643, 1960,

Culliford A, Isom O, et al: Pacemaker implantation in the extremely young. A safe and cosmetic approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 75:763, 1978,

Furman S, Escher DJ, et al: Implanted transvenous pacemakers: Equipment, technic, and clinical experience. *Ann Surg* 164:465, 1966.

Furman S, Robinson G: The use of an intracardiac pacemaker in the correction of total heartblock. *Surg Forum* 9:245, 1958.

Gaines WE, Pierce WS, et al: The Pennsylvania State University paracorporeal ventricular assist pump: Optimal methods of use. *World J Surg* 9:47, 1985.

Glassman E, Engelman RM, et al: Method of closed-chest cannulation of left atrium for left atrial-femoral artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 69:283, 1975.

Griffin JC, Mason JW, et al: The treatment of ventricular tachycardia using an automatic tachycardia terminating pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol* 4:582, 1981.

Griffith BP, Hardesty RL, et al: Temporary use of the Jarvik-7 total artificial heart before transplantation. *N Engl J Med* 316:130, 1987.

Horowitz LN, et al: The automatic implantable cardioverter defibrillator: Review of clinical results, 1980-1990. *Pacing Clin Electrophysiol* 15(part 3):604, 1992.

Joyce LD, DeVries WC, et al: Response of the human body to the first permanent implant of the Jarvik-7 total artificial heart. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 29:81, 1983,

Kolff J, Beeb GM: Artificial heart and left ventricular assist devices. *Surg Clin North Am* 65:661, 1985.

Lehmann MH, Saksena S: NASPE Policy Statement: Implantable cardioverter defibrillators in cardiovascular practice: Report of the policy conference of the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Pacing Clin Electrophysiol* 14:969, 1991.

Levine PA, Balady GJ, et al: Electrocautery and pacemakers: Management of the paced patient subject to electrocautery, *Ann Thorac Surg* 41:313, 1986.

Levinson MM, Smith RG, et al: Thromboembolic complications of the Jarvik- 7 total artificial heart: Case report. *Artif Organs* 10:236, 1986.

Macoviak J, Stephenson L, et al: The intra aortic balloon pump: An analysis of five years' experience, *Ann Thorac Surg* 29:451, 1980,

Moses HW, Schneider JA, et al: *A Practical Guide To Cardiac Pacing,* 3d ed, Boston, Little, Brown, 1991.

Pae WE Jr, Pierce WS, et al: Long-term results of ventricular assist pumping in postcardiotomy cardiogenic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg* 93:434,1987,

Pae WE, Miller CA, et al: Ventricular assist devices for postcardiotomy cardiogenic shock: A combined registry experience, *J Thorac Cardiovasc Surg* 104:541, 1992.

Park SB, Liebler GA, et al: Mechanical support of the failing heart, *Ann Thorac Surg* 42:627, 1986.

Pennington DG, Swartz MT: Assisted circulation and mechanical hearts, in Braunwald E (ed): *Heart Disease.* Philadelphia, WB Saunders, 1992.

Pennock JL, Pierce WS, et al: Survival and complications following ventricular assist pumping for cardiogenic shock. *Ann Surg* 198:469, 1983.

Pierce W, Myers J, et al: Approaches to the artificial heart surgery. *Surgery* 90:137, 1981.

Pierce WS: The implantable ventricular assist pump. *J Thorac Cardiovasc Surg* 87:811, 1984.

Pierce WS: The artificial heart-1986: Partial fulfilment of a promise. *ASAIO-Trans* 32:5, 1986,

Reid PR, Griffith LS, et al: Implantable cardioverter-defibrillator: Patient selection and implantation protocol. *Pacing Clin Electrophysiol* 7(II):1338, 1984,

Rose D, Colvin S, et al: Long-term survival with partial left heart bypass following perioperative myocardial infarction and shock. *J Thorac Cardiovasc Surg* 83:483,1982.

Rose DM, Colvin SB, et al: Late functional and hemodynamic V status of surviving patients following insertion of the left heart assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86:639, 1983.

Saksena S, Camm AJ: Implantable defibrillators for prevention of sudden death: Medical and economic cross road. *Circulation* 85:2316, 1992.

Schoen FJ, Palmer DC, et al: Clinical temporary ventricular assist: Pathologic findings and their implications in a multiinstitutional study of 41 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 92:1071, 1986.

Spencer FC, Eiseman B, et al: Assisted circulation for cardiac failure following intracardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 49:56, 1964.

Sturm J, McGee M, et al: Treatment of postoperative low output syndrome with intraaortic balloon pumping: Experience with 419 patients. *Am J Cardiol* 45:1033, 1980.

Van Citters RL, Bauer CB, et al: Artificial heart and assist devices: Directions, needs, costs, societal and ethical issues, *Artif Organs* 9:375, 1985.

Watkins L, Mirowski M, et al: Automatic defibrillation in man: The initial surgical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 82:492, 1981,

Zoll PM: Resuscitation of the heart in ventricular standstill by external electric stimulation. *N Engl J Med* 247:768, 1952.

CAPITOLUL 19

Anevrismele aortei toracice şi disecţia aortei

Aubrey C. Galloway, Jeffrey S. Miller, Frank C. Spencer şi Stephen B. Colvin

Anevrismele toracice
- Anevrismele rădăcinii aortei şi ale aortei ascendente
- Anevrismele arcului aortic
- Anevrismele aortei toracice descendente
- Anevrismele toracoabdominale

Disecţia aortei

ANEVRISMELE TORACICE

Consideraţii generale. Tratamentul chirurgical modern al anevrismelor arteriale a fost introdus aproape cu un secol înainte de către Rudolf Matas, care a descris o metodă de reparare internă a anevrismelor, denumită endoanevrismorafie de reconstrucţie. Cu aproximativ cincizeci de ani mai târziu, în 1952, cercetările importante realizate de către Cooley şi DeBakey au demonstrat simplitatea reparării anevrismelor ce interesau aorta toracică. Ulterior, terapia excizională a devenit metoda chirurgicală cea mai modernă a afecţiunii anevrismale, cu rezecţia segmentului anevrismal aortic urmată de restaurarea fluxului sanguin prin plasarea unei proteze Dacron.

Mult mai recent, terapia excizională şi endoanevrismorafia cu plasarea unei proteze interne au fost folosite pentru repararea anevrismelor aortei toracice. Când anevrismul este bine localizat, excizia totală a aortei afectate este, de obicei, uşor de efectuat, aria interesată este înlocuită de o proteză Dacron termino-terminală (tehnica protezei interpuse). Mulţi chirurgi preferă această metodă în tratamentul anevrismelor ce interesează rădăcina aortei sau porţiunea ascendentă a aortei, deoarece procedeul excizional este asociat cu un risc scăzut de reintervenţie ulterioară pentru pseudoanevrism. În schimb, la pacienţii cu afecţiune anevrismală mult mai extinsă, de exemplu, anevrismele care interesează un segment mai lung aortic sau invadează structurile adiacente, procedeul excizional nu este necesar, putând fi o metodă exagerată de tratament. La aceşti pacienţi cea mai simplă şi la fel de eficientă metodă este înlocuirea segmentului aortic afectat prin plasarea unei proteze Dacron interne, fără a exciza aorta însăşi. Se realizează o anastomoză termino-terminală între proteză şi aortă, prin plasarea în interiorul anevrismului deschis. Peretele anevrismului este ulterior înfăşurat de jur împrejurul protezei ca ţesut de acoperire. Această metodă, denumită procedeu de incluzie a protezei, are avantaje comparativ cu disecţia chirurgicală limitată şi este asociată cu un risc scăzut de sângerare sau lezare a structurilor adiacente.

Etiologie şi patogenie. Anevrismul aortic poate fi definit ca o dilatare aortică localizată sau difuză, de obicei depăşind 5-6 centimetri diametru. Anevrismele se dezvoltă la nivelul unei zone mai slabe sau a unui defect al peretelui aortic, care au tendinţa de dilatare progresivă. Acesta este un proces autoîntreţinut extins, deoarece tensiunea parietală a vasului este proporţională cu raza lumenului, conform legii lui Laplace (tensiune = presiune x rază). Anevrismul mare se asociază cu creşterea presiunii parietale. Conceptele vechi asupra patogenezei formării anevrismului erau simplificate şi lipsite de claritate. Anevrismele nu se formează doar prin simpla tensiune exercitată, în legătură cu dilataţia pasivă, ci sunt rezultatul unui proces complex de remodelare ce interesează peretele vasului, aşa după cum a fost recent subliniat într-o revistă de către Halloran si Baxter. Acest proces de remodelare implică o modificare a structurilor de colagen şi elastină de la nivelul peretelui vascular cu o creştere a activităţii enzimei proteolitice care modifică echilibrul dintre proteaze şi inhibitorii de protează (Tabel 19-1). Activitatea serin-proteazei, metaloproteazei şi elastazei neutrofilice este crescută în anevrismul vascular, având drept consecinţă degradarea netă a elastinei şi colagenului. Activitatea de inhibiţie a proteazei este scăzută, conducând la un dezechilibru în plus al raportului protează-inhibitor proteazic. Aceste modificări biochimice produc o dilatare progresivă a peretelui vascular. Mediatorii inflamatori sunt activaţi, în special la pacienţii cu afecţiuni aterosclerotice, infecţioase sau autoimune, în plus accentuând fenomenele proteolitice. Efectul net este acela de remodelare vasculară cu dilatarea peretelui vascular. Iniţial, există o pierdere de elastină de la nivelul mediei cu îngroşarea compensatorie a adventicei, care menţine integritatea peretelui vascular în ciuda tensiunii parietale crescute. Ulterior, în cursul procesului, activitatea crescută

Tabel 19-1

Etiologia anevrismelor aortice

Deficit de colagen sau elastină la nivelul peretelui aortic
Creşterea nivelului colagenazei, al elastazei sau al altor enzime proteolitice
Activitate scăzută a inhibitorilor proteazici
Alterarea raportului proteaze/antiproteaze

SURSA: Griepp RB; Ergin MA şi colaboratorii: The natural history of thoracic aortic aneurysms. *Semin Thorac Cardoivasc Surg* 3:258, 1991, cu permisiunea acestora.

a colagenazei conduce la degradarea stratului adventicel, cu dilatarea sau ruperea anevrismului.

Principalii factori cauzatori asociați cu anevrismele aortice sunt vârsta, fumatul, hipertensiunea, ateroscleroza, disecția aortei și tulburările țesutului conjunctiv. Deși ateroscleroza a fost mult timp considerată ca și cauză primară a formării anevrismului, această problemă poate fi suprasimplificată. În timp ce ateroscleroza se asociază cu boala anevrismală, prezența doar a aterosclerozei probabil că nu este suficientă pentru a dezvolta un anevrism. Ateroscleroza cronică determină mult mai frecvent o afecțiune vasculară proliferativă, obstructivă, cu dilatație anevrismală ce apare la un număr redus de indivizi. Datele sugerează că alți factori, de tipul inflamației sau predispoziției genetice la activitate proteolitică crescută, trebuie să fie prezenți pentru dezvoltarea unui anevrism la pacienții aterosclerotici.

Disecția aortei poate avea drept rezultat o dilatare anevrismală acută sau cronică. Acest fapt este discutat în detaliu, ulterior în acest capitol. Cea mai frecventă afectiune a țesutului conjunctiv asociată cu formarea anevrismului este necroza chistică medială a lui Erdheim, în care defectul subiacent este degenerescența idiopatică a mediei cu dilatație anevrismală progresivă. Sindromul Marfan și sindromul Ehlers-Danlos, ambele cu defecte indentificate genetic, sunt afecțiuni ale țesutului conjunctiv bine definite asociate cu anevrisme aortice. În sindromul Marfan, defectul apare la nivelul genei codificatoare a fibrinei, care reprezintă un compartiment structural major al microfibrelor țesutului conjunctiv. Pacienții cu sindrom Marfan au un fenotip bine descris care include talie înaltă, maxilar proeminent, hipermobilitate articulară, afecțiuni oculare, prolaps de valvă mitrală și anevrisme ce interesează rădăcina aortei sau alte segmente ale acesteia. Pacienții cu sindrom Marfan au un risc semnificativ crescut de insuficiență valvulară aortică, ruptură aortică și disecție aortică. Un defect similar, dar mai puțin frecvent este sindromul Ehlers-Danlos, care este o consecință a unui grup de mutații genetice ce conduc la o sinteză defectuoasă de colagen, ce are drept consecință formarea de anevrisme cu localizări multiple la nivelul organismului. Similar pacienților cu sindrom Marfan, și cei cu sindrom Ehlers-Danlos dezvoltă anevrisme ale rădăcinii aortei cu risc crescut de ruptură spontană de aortă. Chirurgul ar trebui să fie familiarizat cu diferite defecte genetice asociate cu boala anevrismală, deoarece identificarea tulburării genetice poate conduce la aplicarea unui tratament chirurgical precoce și mult mai eficient la acești pacienți cu risc crescut.

Cauzele cele mai puțin frecvente ale anevrismelor toracice includ traumatismele, infecțiile (sifilitică sau diferite micoze), bolile inflamatorii (arterita granulomatoasă și arterita Takayasu) și afecțiunile autoimune.

Clasificare. Anevrismele aortei toracice sunt cel mai bine clasificate în funcție de localizarea anatomică; semnificația clinică și procedeul chirurgical variază larg în funcție de localizarea anevrismului. Cele patru localizări majore sunt: (1) rădăcina aortei și aorta ascendentă, (2) arcul aortic transversal, (3) aorta toracică descendentă, (4) aorta toracoabdominală. Anevrismele rădăcinii aortei sau ale aortei descendente sunt cele mai frecvente, reprezentând peste 40% din anevrismele toracice într-o serie de studii largi. Aorta descendentă este afectată în aproximativ 35% din anevrismele toracice, iar arcul aortic și aorta toracoabdominală, fiecare în parte, sunt interesate în procent de 10-15%. Anevrismele localizate într-un anumit segment pot masca o afectare a aortei în întregime, localizarea cea mai evidentă putând fi doar un fragment dintr-un proces patologic mult mai difuz.

Alți termeni descriptivi au fost utili în identificarea ariilor specifice ale interesării aortei. Ectazia anuloaortică este un termen descriptiv folosit pentru definirea dilatării degenerative a inelului aortic și sinusurilor Valsalva, producând insuficiența aortică și un anevrism localizat la nivelul rădăcinii aortei. Această leziune deseori este asociată cu boli ale țesutului conjunctiv, de tipul sindromului Marfan și sindromului Ehlers-Danlos. Anevrismele traumatice pot apărea după traumatisme cu sângerări ale toracelui. Ele sunt localizate chiar distal de artera subclavie, la locul de inserție a ligamentului arteriosum. În timp ce managementul disecției transversale traumatice acute a aortei este discutat în Capitolul 6 (Traumatismele), managementul chirurgical de elecție al reparării anevrismului traumatic este similar cu cel al tuturor anevrismelor aortei toracice descendente. Termenul de anevrism disecant este cronat, de obicei înțelegând prin aceasta disecție aortică, ce rezultă printr-un defect intimal la nivelul peretelui aortic cu disrupția mediei subiacent, producând un lumen adevărat și unul fals la nivelul aortei disecate. Când o aortă disecată se dilată la un diametru de peste 5-6 centimetri, este corect să o denumim cu termenul de anevrism aortic secundar disecției aortice. Acestea pot fi acute sau cronice.

Manifestări clinice. Simptomul clasic asociat cu un anevrism mare sau extins este durerea, care poate fi severă. În anevrismele cronice simptomele pot fi mult mai subtile, de tipul presiunii cronice sau al unei dureri de intensitate redusă. Deoarece pacienții simptomatici au un risc crescut de ruptură, durerea legată de o eventuală expansiune anevrismală trebuie să fie investigată. Apariția durerii la un pacient cu anevrism cunoscut are o semnificație crescută și poate indica o expansiune rapidă, o fistulă sau o ruptură iminentă.

Anevrismele largi pot produce simptome de compresiune a structurilor adicente, de tipul traheii, bronhiilor principale, vena cavă superioară, artera pulmonară, nervul laringian recurent sau corpurile vertebrale. Anevrismele sifilitice, întâlnite în prezent mai puțin decât în trecut, au fost cunoscute pentru tendința de invazie osoasă, producând dureri de spate prin eroziunea coloanei vertebrale toracale, care apar mai puțin frecvent asociate cu alte anevrisme. Cele mai frecvente simptome la pacienții cu anevrisme toracice sunt în ordinea descrescătoare a frecvenței: durerea, simptomele pulmonare și răgușeala.

Majoritatea pacienților cu anevrisme toracice moderate ca dimensiuni sunt asimptomatici, cu excepția celor la care apare o creștere semnificativă a lor. Aceste anevrisme, de obicei, sunt descoperite accidental în cursul unei radiografii toracice de rutină sau în cursul cateterismului sau al studiilor imagistice practicate din diferite motive. De obicei, nu există anomalii fizice sau tulburări hemodinamice, cu excepția anevrismelor rădăcinii aortei, care pot fi asociate cu insuficiența valvulară aortică.

Studii diagnostice. O dată ce o opacitate anormală a fost identificată pe radiografia toracică, încercarea de stabilire a diagnosticului de anevrism este făcută prin rezonanță magnetică, computer tomografie sau ecocardiografie. Aortografia, inițial metoda principală de diagnostic, este rareori necesară în prezent, datorită noilor investigații imagistice. Extensia amplă a interesării anevrismale poate fi bine demonstrată prin RMN, CT sau angiografia RMN.

Ecocardiografia este folosită pentru a determina dimensiunea aortei ascendente și a rădăcinii aortei și este în special utilă în depistarea oricărei insuficiențe valvulare asociate. Când interesarea chirurgicală a rădăcinii aortei este necesară, cateterismul cardiac, de obicei, este indicat pentru a defini gradul ectaziei anuloaortice și gradul de interesare a arterelor coronare. Angiograma rădăcinei aortei cu imagini de baraj ale arcului aortic este recomandată, evaluând gradul de afectare a sinusului Valsalva, gradul insuficienței aortice, gradul de interesare a arterelor coronare, precum și gradul de interesare anevrismală a arcului aortic distal.

Pacienții cu anevrisme toracice au o incidență crescută a afecțiunilor coronariene asociate. Acești pacienți ar trebui supuși unui screening sau angiografiei coronariene anterior reparării anevrismului.

Istoria naturală și indicațiile chirurgicale. Istoria naturală a anevrismelor aortice este una a creșterii progresive cu eventuală ruptură. Factorii legați de riscul rupturii anevrismului includ dimensiunea lui, modificările acestuia, vârsta pacientului, durerea, simptomele expansiunii anevrismale, fumatul și boala pulmonară cronică obstructivă (BPOC). Juvonen și asociații au analizat multiplii factori de risc pentru a dezvolta o ecuație multivariată în scopul calculării probabilității rupturii anevrismului toracic. Pacienții cu anevrisme mari (mai mari de 6-7 cm diametru) cu expansiune anevrismală rapidă sau cu durere, în general, au fost supuși reparării chirurgicale, ca metodă terapeutică de elecție, în timp ce alții, cu anevrisme de dimensiuni moderate, au fost monitorizați prin imagini CT seriate aproximativ 5 ani. Riscul de ruptură a anevrismelor de diferite dimensiuni a fost stabilit astfel: sub 3 cm, 0%; 3-4 cm, 6%; 4-5 cm, 12%; 5-6 cm, 36%; 6-7 cm, 50% și 7-8 cm, 100%. Vârsta și BPOC au fost alți factori, în afară de mărimea anevrismului, care au crescut, independent, riscul de ruptură. Riscul aproximativ, de ruptură la un pacient cu anevrism toracic poate fi estimat pe baza variabilelor clinice și comparat cu riscul chirurgical estimat. Deși majoritatea anevrismelor aortice cresc progresiv, iar intervenția chirurgicală poate fi planificată, ruptura bruscă apare într-o proporție redusă a pacienților cu anevrisme mici, dacă ele nu au crescut progresiv. Pacienții care nu au fost tratați chirurgical ar trebui să se aștepte la această posibilitate.

Alte studii clinice au demonstrat un risc similar de ruptură a anevrismelor toracice. În studii extinse efectuate de Bickerstaff și colaboratorii, în care pacienții nu au fost tratați chirurgical, rata de supraviețuire la 1 an a fost de 60% și cea de supraviețuire la 5 ani, de 13%. Peste 70% din decese au fost cauzate prin ruptura anevrismului. Pressler și McNamara au raportat observațiile referitoare la 260 de pacienți cu anevrisme toracice, din care 126 au fost tratați chirurgical. Rata de supraviețuire la 5 ani a pacienților netratați chirurgical a fost doar de 21%, cu o rată crescută de apariție a rupturilor anevrismale înregistrate la pacienți aterosclerotici sau cu anevrisme disecante. Similar, Finkelmeier a demonstrat că 41% dintre pacienții cu anevrisme toracice posttraumatice cronice au decedat sau au dezvoltat simptome de anevrism în curs de 5 ani.

Datele susțin tratamentul chirurgical de elecție pentru majoritatea anevrismelor toracice mai mari de 5-6 cm diametru, datorită riscului semnificativ crescut de ruptură și deces într-o perioadă de 5 ani. Intervenția chirurgicală ar trebui puternic luată în considerare la pacienții cu anevrisme vasculare sau afecțiuni ale țesutului conjunctiv dacă anevrismul a depășit 4,5-5 cm, în funcție de riscul operator estimat, deoarece rata rupturii la acești pacienți este crescută.

Anevrismele rădăcinii aortei și ale aortei ascendente

Considerații generale. Anevrismele localizate la rădăcinii aortei sunt deseori rezultatul necrozei chistice mediale sau al afectării țesutului conjunctiv cu interesarea peretelui aortic. Anevrismele aterosclerotice apar la nivelul aortei ascendente, dar rareori se limitează la această arie. Disecția aortei, bolile inflamatorii (sifilis, afecțiuni autoimune și aortita) și defectele congenitale (valva aortică bicuspidă și coarctația aortei) sunt alte cauze de apariție a anevrismelor aortei ascendente. Într-un studiu de 165 de anevrisme ale aortei ascendente și ale arcului aortic raportat la Universitatea New York (NYU), 29% au avut drept cauză disecția aortei, 22% ateroscleroza, 22% necroza chistică medială sau afecțiuni ale țesutului conjunctiv și 27% alte cauze.

Anevrismele ce interesează aorta ascendentă (Fig. 19-1) pot fi izolate la nivel supracoronarian, se pot extinde distal, cu afectarea arcului aortic, sau proximal, cu interesarea rădăcinii aortei și sinusurilor Valsalva. În cazul anevrismelor cu origine în porțiunea supracoronariană a aortei ascendente (exemplu fără afectarea sinusurilor Valsalva), valvele aortice sunt normale și neafectate, doar dacă nu există o patologie separată de tipul stenozei aortice congenitale. În schimb, anevrismele cu origine la baza aortei prin definiție interesează sinusurile Valsalva, cauzând distorsiuni ale marginilor sinotubulare (punctul unde comisurile valvei aortice se atașează aortei ascendente). Procesul de ectazie anuloaortică se extinde și

Fig. 19-1. Angiografie RMN cu gadolinium, cu opacifierea aortei și vizualizarea unui anevrism al aortei ascendente voluminos. (*Courtesy of G.A. Krinsky și N.M. Rofsky, NYU Medical Center*)

distorsionează comisurile valvulare și cuspele, producând insuficiența aortică centrală. La acești pacienți inelul aortic, sinusurile Valsalva și joncțiunea sinotubulară sunt dilatate, coronarele fiind deplasate superior cu 2-3 cm. La unii pacienți, insuficiența aortică este severă, insuficiența cardiacă fiind semnul clinic inițial. Anevrismele aortei ascendente cronice având drept cauză disecția aortei, deseori produc manifestări clinice similare, deoarece procesul de disecție poate distorsiona aparatul de ancorare a valvei aortice la marginea sinotubulară, ducând la apariția insuficienței aortice.

Înainte ca tratametul chirurgical să fie aplicat, majoritatea pacienților cu sindrom Marfan decedau în a treia decadă de viață prin disecție sau ruptură aortică. Intervenția chirurgicală precoce pentru anevrismele rădăcinii aortei este recomandată la pacienții cu sindrom Marfan sau Ehlers-Danlos, de obicei în condițiile în care diametrul rădăcinii aortei depășește 4,5-5 cm.

Tratamentul chirurgical. Abordul chirurgical standard pentru anevrismele ce interesează rădăcina aortei sau aorta ascendentă este sternotomia mediană, folosind bypass-ul cardiopulmonar și cardioplegia. Când anevrismul este localizat la nivelul aortei ascendente fără a interesa rădăcina aortei, aorta ascendentă este înlocuită cu o proteză textilă Dacron, plasată de la nivelul porțiunii distale a marginii sinotubulare și se termină proximal de artera nenumită (Fig. 19-2). Înlocuirea concomitentă a valvelor este realizată dacă este prezentă o afecțiune sincronă a valvei aortice.

Înlocuirea rădăcinii aortei este practicată când avem un anevrism al acesteia (ectazie aorto-anulară). Intervenția cea mai frecvent folosită pentru înlocuirea rădăcinii aortei este procedeul grefă valvulară combinat, care constă în înlocuirea valvei aortice și a bazei aortei cu o proteză tubulară și o valvă aortică din Dacron, plasată de la inelul aortic la aorta distală din spatele anevrismului. Această metodă necesită reimplantarea arterelor coronare în proteză. Necesitatea înlocuirii rădăcinii aortei, deseori, poate fi determinată preoperator prin investigații de tipul RMN, CT sau ecocardiografie sau prin angiografia rădăcinii aortei în cursul cateterismului cardiac. Decizia finală este luată intraoperator; dacă sinusurile Valsalva și inelul aortic sunt dilatate și orificiile arterelor coronare sunt deplasate mai mult de 2 cm față de inelul aortic, rădăcina aortei ar trebui înlocuită.

Procedeul de înlocuire a rădăcinii aortei inițial a fost descris de către Bentall și Debrono. Cu metoda Bentall, proteza valvulară este plasată în interiorul aortei până la excizia anevrismului, reimplantând arterele coronare la nivelul grefei. Sacul anevrismal este închis în jurul protezei ca parte a procedeului de includere a grefei (Fig. 19-3). Această metodă este folosită mai rar în prezent, datorită incidenței semnificativ crescute a formării tardive a unui fals anevrism în interiorul anevrismului acoperit. Cea mai larg folosită metodă pentru înlocuirea rădăcinii aortei este un procedeu Bentall modificat, în care rădăcina aortei este total excizată, păstrând „butoane" de țesut aortic în jurul fiecărui orificiu coronarian pentru reimplantarea ulterioară direct la nivelul protezei (Fig. 19-4). Cabrol a descris o metodă alternativă pentru reimplantarea arterelor coronare în cursul înlocuirii rădăcinii aortice folosind un tub Dacron de 10 mm diametru pentru a conecta arterele coronare stângă și dreaptă, ulterior practicând o anastomoză latero-laterală între proteza tubulară mică și grefa valvulară pentru restabilirea fluxului coronarian (Fig. 19-5). Înlocuirea rădăcinii aortei poate fi realizată și folosind o homogrefă crioprezervată sau o autogrefă pulmonară.

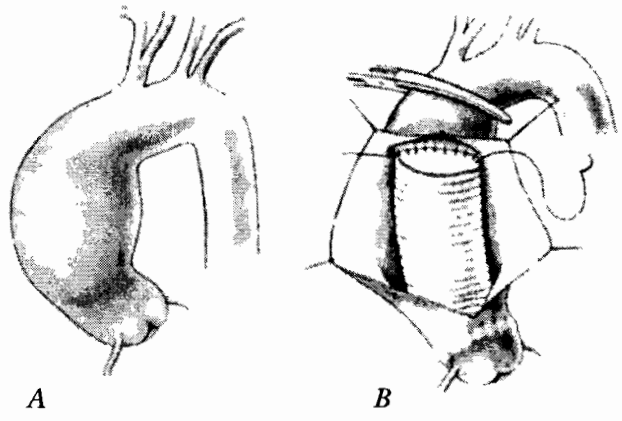


Fig. 19-2. *A.* Anevrism izolat al aortei ascendente. *B.* Refacerea anevrismului aortei ascendente prin plasarea unei proteze supracoronariene.

Rezultate. Înlocuirea rădăcinii aortei cu o proteză poate fi realizată în siguranță, cu rezultate excelente pe termen lung. Rata mortalității intraoperatorii este de 2-5%, depinzând de numărul factorilor de risc asociați, ca de exemplu afecțiuni ale arterelor coronare, reintervenția, status funcțional clasa a IV-a NYHA (New York Heart Asociation), sindrom Marfan sau Ehlers-Danlos, ruptura anevrismală sau disecția aortică acută supraimpusă. Riscul operator este mai redus în caz de reparare a unui anevrism al aortei ascendente izolat, fără interesarea rădăcinii aortei. Deoarece riscul operator este marcat crescut o dată ce au apărut ruptura sau fenomenul de disecție a aortei, intervenția chirurgicală ar trebui recomandată oricând este identificat un anevrism mai mare de 4,5-5,5 cm diametru.

Anevrismele arcului aortic

Anevrismele arcului aortic pot fi izolate sau pot fi parte componentă a unui proces anevrismal continuu ce interesează aorta ascendentă și descendentă. Cele mai frecvente cauze comune sunt ateroscleroza, disecția aortei și bolile țesutului conjunctiv. Diagnosticul, de obicei, este suspicionat în caz de identificare a unei anomalii la nivelul radiografiei

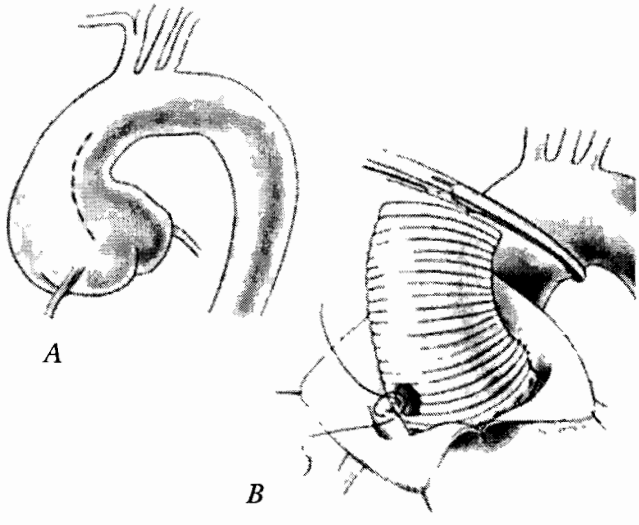


Fig. 19-3. *A.* Ectazie aortoanulară. *B.* Metoda clasică Bentall ce folosește o proteză valvulară textilă cu reimplantarea la nivelul ei a arterelor coronare.

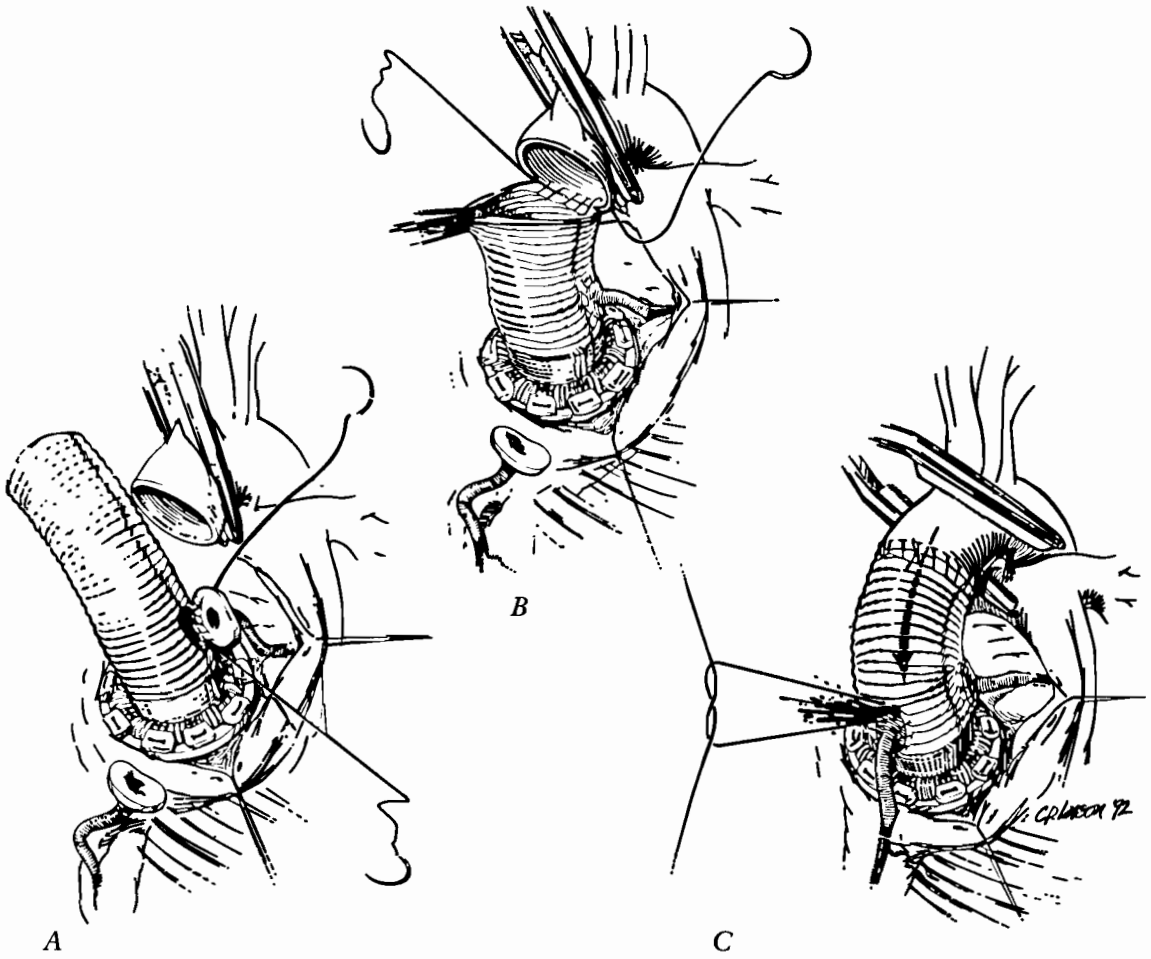


Fig. 19-4. Procedeul Bentall modificat cu grefă textilă folosit pentru repararea anevrismului rădăcinii aortei. O grefă valvulară textilă este folosită pentru a înlocui valva aortică și aorta ascendentă. Arterele coronare sunt reimplantate prin păstrarea unui buton la nivelul aortei native. *A.* Anevrismul rădăcinii aortei a fost excizat și grefa valvulară textilă a fost suturată la nivelul inelului valvular aortic. Artera coronară stângă principală este suturată la proteza textilă. *B.* Anastomoza distală este practicată termino-terminal. *C.* Butonul arterei coronare drepte este suturat la segmentul anterior al grefei. (După: *Coselli JS, Crawford ES: Composite aortic valve replacement and graft replacement of the ascending aorta plus coronary ostial reimplantation: How I do it. Semin Thorac Cardiovasc Surg 5:55-62, 1993, cu permisiune.*)

toracice și confirmat prin RMN, CT sau aortografie. Arterele nenumite, carotide și subclavia pot prezenta anevrisme. Extensia proximală și distală a bolii și gradul de afectare a vaselor mari ar trebui identificate clar preoperator, deoarece aceste caracteristici influențează puternic procedeul chirurgical aplicat ulterior.

Tratament. Procedeul chirurgical de înlocuire a arcului aortic este complex, fiind influențat de rezultatele procedeului chirurgical și ale protecției cerebrale. În funcție de extensia afectării arcului aortic, poate fi necesară practicarea înlocuirii în totalitate a arcului (Fig. 19-6), cu reimplantarea vaselor arcului la nivelul protezei, sau înlocuirea parțială a unui hemiarc (Fig. 19-7), cu plasarea unei grefe reglabile, păstrând vasele arcului aortic ce se dezvoltă din arcul aortic nativ superior. Reparația hemiarcului a fost folosită cu o frecvență crescută la NYU mai bine de câțiva ani în trecut. Acest procedeu, inițial descris de Cooley, este simplu de realizat și conferă chirurgului liberatatea de a extinde reparația atât cât este necesar, putând înlocui 25-85% din arcul aortic. A treia tehnică de înlocuire a arcului aortic, procedeul „trompă de elefant", descris de Brost și colaboratorii, este folosită la un număr redus de pacienți care vor necesita o intervenție chirurgicală subiacentă pentru un anevrism descendent. Procedeul „trompă de elefant" este similar înlocuirii standard a arcului aortic în totalitate, dar distal, proteza este înfundată cu construirea unei anastomoze, porțiunea invaginată este ulterior depliată, astfel încât ea se deschide în aorta descendentă. Acest fapt permite chirurgului accesul ușor la grefa distală sau trompa de elefant în timpul disecției anevrismului aortei descendente subiacent care, de obicei, se realizează câteva săptămâni mai târziu printr-o toracotomie stângă.

În diferite studii clinice ample raportate de Coselli, Svenson, Ergin și Galloway, riscul operator general în tratamentul chirurgical al anevrismului arcului aortei a fost în medie de 6-15%, depinzând de prezența a numeroși factori de risc. Factorii de risc ce induc rezultate slabe postoperator au fost identificați a fi vârsta înaintată, chirurgia de urgență, disecția acută, ruptura anevrismului, tamponada cardiacă, sindromul Marfan sau alte afecțiuni ale țesutului conjunctiv, intervenții chirurgicale anterioare pe aortă și prezența unui anevrism secundar la nivelul aortei toracice descendente. Alte procedee chirurgicale ce influențează supraviețuirea includ bypassul cardiopulmonar, sângerarea chirurgicală, insuficiența renală și accidentul vascular ischemic.

Înainte de introducerea hipotermiei profunde și a opririi circulatorii, repararea anevrismului arcului aortic a avut unul dintre riscurile operatorii cele mai crescute față de orice alt

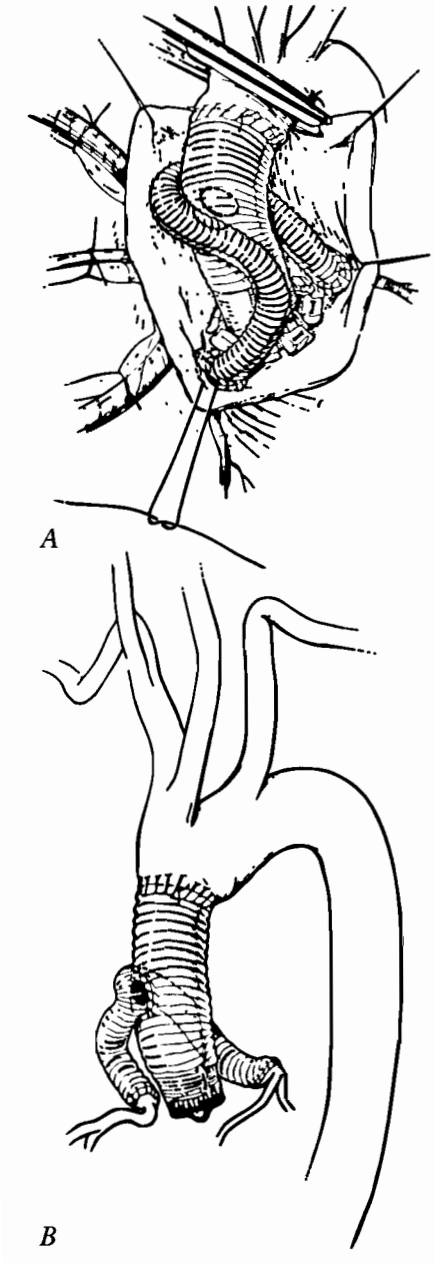


Fig. 19-5. Procedeul Cabrol cu grefă textilă folosit pentru repararea anevrismului rădăcinii aortei. Grefa valvulară textilă este folosită pentru înlocuirea valvei aortice și a aortei ascendente. *A.* O grefă tubulară de Dacron de 10 mm este plasată între orificiile celor două artere coronare și apoi este suturată la aorta ascendentă prin anastomoza latero-laterală. Această metodă are drept consecință diminuarea tensiunii la nivelul anastomozelor arterelor coronare și este utilizată când mobilizarea orificiului coronarian este dificilă. *B.* Grefa textilă tip Cabrol completă. *C.* Aortograma postoperatorie a protezei textile evidențiind arterele coronare larg permeabile atașate la grefa tubulară de 10 mm. (După: *Coselli JS, Crawford ES: Composite aortic valve replacement and graft replacement of the ascending aorta plus coronary ostial reimplantation: How I do it. Semin Thorac Cardiovasc Surg 5:55-62, 1993, cu permisiunea acestora.*)

procedeu chirurgical, cu o rată a mortalității ce depășea 75%. Demonstrarea faptului că creierul ar putea tolera în condiții de siguranță oprirea pe o perioadă de peste 45 de minute a circulației sangvine, dacă temperatura a fost scăzută la 15-17°C, a reprezentat baza îmbunătățirii procedeului chirurgical. Acest procedeu, denumit hipotermie profundă și oprire a circulației sangvine, a fost aplicat pentru prima dată de către Griepp și colaboratorii în 1975. Procedeul de oprire a circulației sangvine în condiții de hipotermie implică răcirea sângelui circulant la o temperatură de 10-15°C, în timp ce capul este împachetat în gheață și corpul suferă o răcire externă indusă de o pătură rece. Scăderea temperaturii corporale a pacientului se face până când temperatura membranei timpanice ajunge la 15-17°C sau până când electroencefalograma (EEG) devine silențioasă, după acestea bypassul cardiopulmonar se stopează. Folosirea suprimării circulației sangvine în condiții de hipotermie pentru protecția cerebrală permite chirurgului stoparea fluxului sangvin în totalitate în cursul reparării arcului aortic, astfel încât să poată fi practicată o anastomoză sigură a arcului aortic. Procedeul are avantajul de evitare a clampării și manipulării aortei afectate, cu reducerea riscului lezării sau embolizării aortice. Procedeul suprimării circulației sangvine a avut drept consecință o scădere marcată a ratei mortalității.

Incidența leziunii neurologice permanente (stroke) după suprimarea circulației sangvine este scăzută dacă timpul de ischemie cerebrală nu depășește 45 de minute. Într-un raport al lui Galloway din 1989 erau prezentate 165 de anevrisme ale arcului aortic reparate într-o perioadă de peste 10 ani folosind hipotermia și suprimarea circulației sangvine în majoritatea cazurilor; 85% din anevrismele reparate au avut o durată de suprimare a circulației mai mică de 45 de minute. Rata mortalității intraoperatorii a fost de aproximativ 10%, iar frecvența leziunilor neurologice a fost sub 2%.

Ergin și colaboratorii au analizat efectele neurologice la pacienții supuși opririi circulatorii în hipotermie din cursul procedeului de reparare a anevrismului arcului aortic și au demonstrat o corelare între riscul disfuncției neurologice temporare (confuzie pasageră, agitație sau obnubilare) și durata suprimării circulației sangvine. Disfuncția neurologică

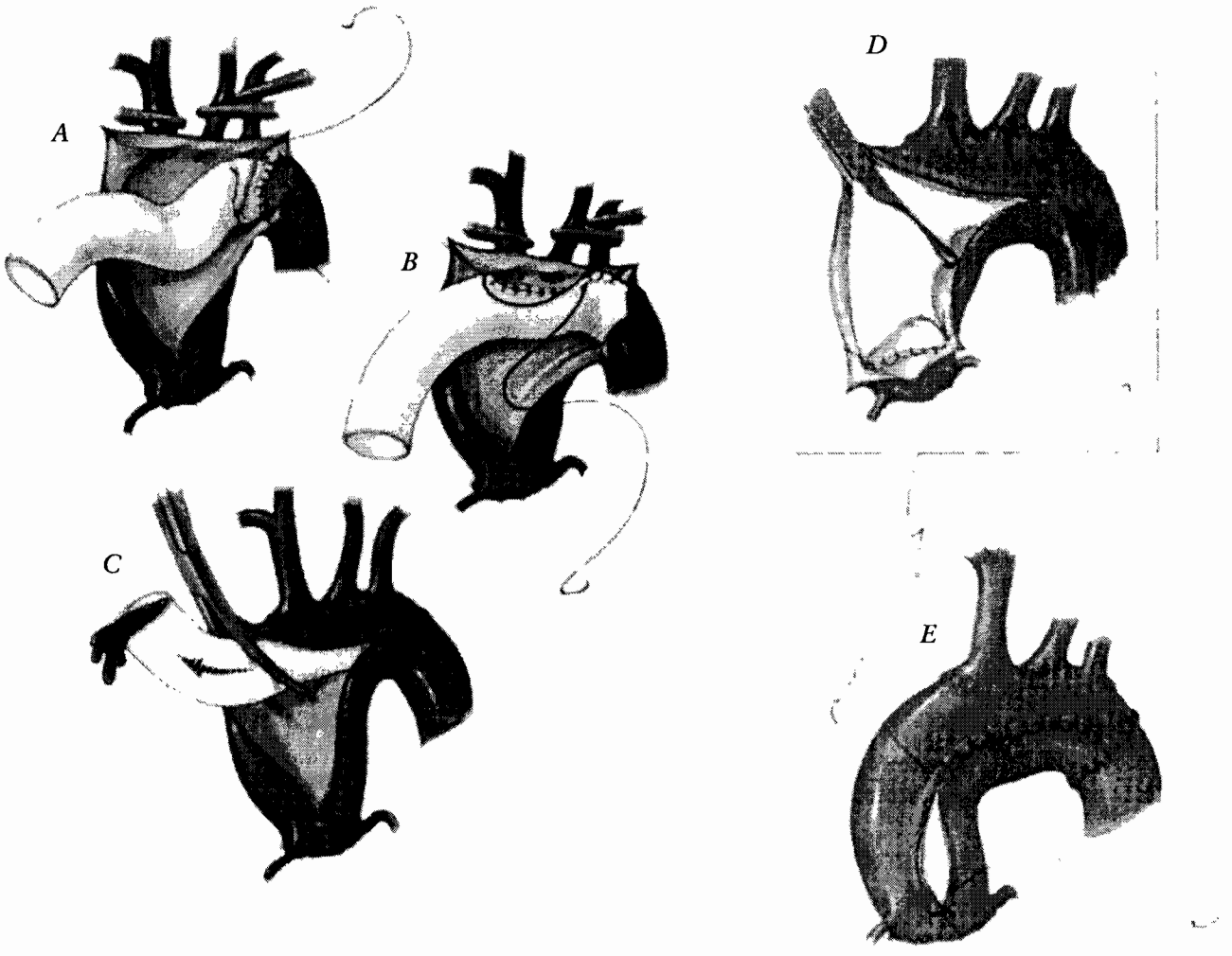


Fig. 19-6. Înlocuirea arcului aortic în totalitate folosind procedeul de incluzie a grefei. *A.* Se clampează arterele brahiocefalice cu pense. Se incizează anevrismul, chiar dacă fluxul sangvin persistă la nivelul aortei. Anastomoza distală este realizată între grefă și segmentul superior al aortei toracice descendente. *B.* Se realizează un orificiu ovalar la nivelul grefei și mănunchiul vascular format din arterele nenumite, carotide și subclavii se resuturează la nivelul ei. *C.* Capătul este coborât și extremitatea liberă a grefei este ridicată și se restabilește fluxul sangvin la nivelul ei și pensele se îndepărtează de la nivelul vaselor brahiocefalice evacuând aerul acumulat. *D.* Grefa este clampată proximal de arterele brahiocefalice, perfuzia este reluată și se începe reîncălzirea. Anastomoza proximală este realizată în funcție de extensia afectării. Când valvele aortice și baza aortei nu sunt afectate, grefa este suturată proximal la aorta ascendentă. *E.* Aerul este îndepărtat prin revascularizarea cordului și a grefei o dată ce anastomoza este completă și peretele anevrismului este suturat de jur împrejurul grefei. (După: *Crawford ES, Crawford JL: Disease of the aorta. Baltimore, Williams & Wilkins, 1984, p. 24-25, cu permisiunea acestora.*)

temporară a apărut la 20-30% dintre pacienții la care intervalul de suprimare a circulației sangvine a depășit 50 de minute. Cea mai frecventă cauză de leziune neurologică permanentă la pacienți a fost fenomenul embolic, nu ischemia indusă de suprimarea circulației.

Incidența leziunilor neurologice apărute după refacerea arcului aortic variază între 0-15% în diferite studii. Factorii de risc implicați în apariția leziunii neurologice permanente sunt vârsta, complexitatea procedeului de refacere a arcului aortic, durata opririi circulatorii și nivelul cheagurilor sau al fragmentelor ateromatoase la nivelul arcului aortic.

Un nou procedeu de protecție cerebrală ce constă în perfuzia cerebrală retrogradă (prin vena cavă superioară) a fost utilizat pentru a minimaliza riscul ischemiei cerebrale în cursul chirurgiei anevrismului arcului aortic. Perfuzia retrogradă folosește perfuzarea venoasă a creierului cu sânge care a fost răcit la 7-12°C. Debitele fluxului sangvin sunt, de obicei, de 200-500 ml/min. în timpul intervalului de sistare a circulației sistemice, menținând o presiune de perfuzie cerebrală venoasă de 30-40 mmHg. Rapoartele lui Bavaria, Ergin, Lytle și Coselli au arătat o diminuare a riscului afectării neurologice prin folosirea perfuziei cerebrale retrograde. Procedeul este de importanță maximă în cazurile în care durata sistării circulației sistemice se așteaptă a depăși 45 de minute.

Anevrismele aortei toracice descendente

Considerații generale. Anevrismele aortei toracice descendente pot fi rezultatul aterosclerozei, al necrozei chistice mediale, al afecțiunilor țesutului conjunctiv, disecției aortei, infecției, inflamației sau al traumatismelor anterioare. Ateroscleroza și afecțiunile degenerative sunt cauzele cele mai frecvente ale anevrismului aortei descendente. Majoritatea anevrismelor debutează la nivelul porțiunii proximale a aortei descendente și se extind pe distanțe variabile, deseori intere-

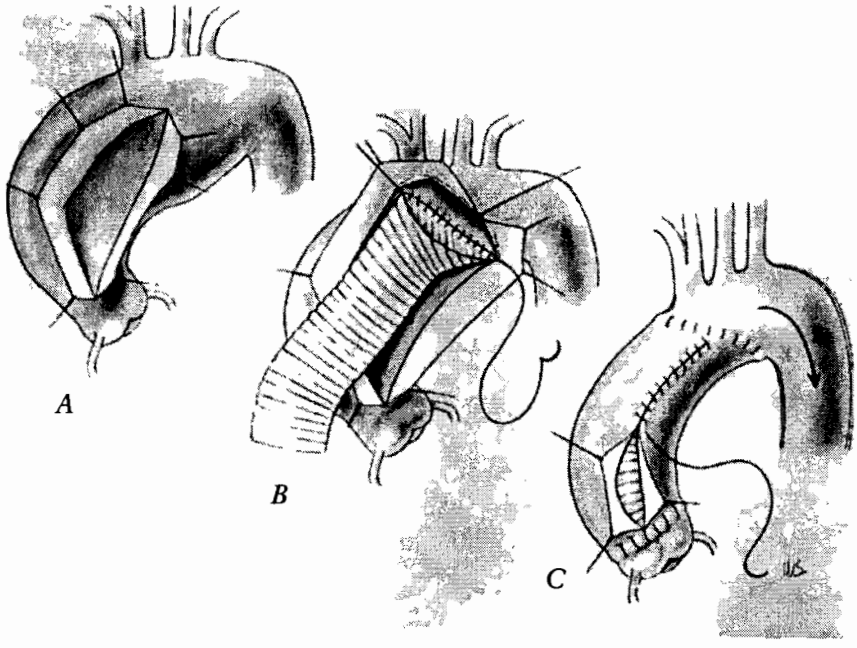


Fig. 19-7. Procedeul NYU de reparare a hemiarcului deschis, folosind un procedeu de incluzie a grefei. *A.* Anevrismul ce afectează aorta ascendentă și arcul aortic este deschis. *B.* Grefa ce înlocuiește arcul aortic afectat cu completarea anastomozei distale în condiții de hipotermie profundă și oprire circulatorie. *C.* Anastomoza proximală a grefei la nivelul aortei ascendente este completată și peretele anevrismal este închis de jur împrejurul grefei.

sând aorta toracică descendentă în întregime. Anevrismele aterosclerotice în general sunt fusiforme, unele fiind localizate, și saculare. Anevrismele concomitente ale aortei abdominale apar în 25-30% din cazuri, iar aorta toracoabdominală poate fi afectată în totalitate la 10% dintre pacienți. Anevrismele traumatice se dezvoltă la nivelul unor disecții transversale anterioare ale aortei, în urma unor traumatisme cu sângerări la nivelul toracelui, dezvoltându-se la acei câțiva pacienți care au supraviețuit agresiunii inițiale. În timp ce disecția transversală aortică acută posttraumatică urmează de obicei unui traumatism, un anevrism cronic se poate dezvolta după o agresiune traumatică acută a aortei, de obicei apărând imediat distal de artera subclaviculară stângă, acolo unde aorta este susținută de ligamentum arteriosum. Un anevrism cronic posttraumatic al aortei descendente, în general, este reparat printr-o proteză, metodele fiind identice cu acelea folosite pentru alte tipuri de anevrisme cronice ale aortei descendente.

Manifestări clinice. Majoritatea pacienților cu anevrisme ale aortei descendente sunt asimptomatici, diagnosticul stabilindu-se pe baza radiografiei toracice, realizată de obicei din alte motive. Simptomele, atunci când apar, de obicei sunt consecința creșterii în dimensiuni a anevrismului sau a compresiunii structurilor adiacente. Anevrismele largi pot comprima bronhia principală stângă, rezultând apariția tusei și a dispneei, sau pot eroda parenchimul pulmonar, producând hemoptizie. Anevrismele mari din vecinătatea nervului laringian recurent stâng pot produce paralizia corzilor vocale și răgușeala. Durerea este simptomul cel mai frecvent, deoarece, de obicei, sugerează o compresiune semnificativă a structurilor vitale adiacente sau expansiunea anevrismală cu ruptura iminentă a aortei.

Examenul fizic de obicei este normal. Rareori, un zgomot este decelabil în aria paravertebrală stângă. Pulsul periferic este normal, deși un anevrism mare ce comprimă artera subclavie stângă poate avea drept consecință un puls diminuat la nivelul membrului superior stâng. Disecția cronică poate interesa originea vaselor iliace sau subclavii, având drept consecință puls diminuat sau inegal la nivelul membrelor inferioare sau superioare.

Studii diagnostice. Diagnosticul unui anevrism toracic se suspicionează după identificarea unei mase în regiunea aortei descendente pe o radiografie toracică. Diagnosticul diferențial include carcinomul bronhopulmonar, metastaze carcinomatoase sau tumori mediastinale. Calcificările laminare pot fi vizibile la nivelul peretelui aortei.

Diagnosticul este confirmat prin imagini CT sau RMN (Fig. 19-8), care demonstrează mărimea și extensia bolii anevrismale la nivelul aortei. Aceste studii sunt utile în special în evaluarea periodică a anevrismelor și a creșterii acestora, astfel încât poate fi determinat momentul optim al realizării intervenției chirurgicale. Aortografia poate fi folosită pentru confirmarea diagnosticului și pentru delimitarea precisă a extensiei afectării anevrismale, anterior intervenției chirurgicale. Astăzi, aortografia standard este rareori necesară, deoarece tipurile cele mai noi de angiografie sub ghidaj MR sau CT sunt performante. Aceste studii imagistice permit reconstrucția tridimensională a aortei cu realizarea de imagini în mai puțin de 3 minute și au înlocuit aortografia convențională în contextul evaluării anevrismelor aortei toracice.

Datorită aterosclerozei concomitente a arterelor coronare, renale sau carotide, este necesară o evaluare preoperatorie minuțioasă. Testele de stres, arteriografia coronară și studiile carotidiene ar trebui realizate ca indicator pentru determinarea unei afecțiuni cardiovasculare concomitente care necesită tratament anterior reparației anevrismului aortei toracice. Pacienții cu afecțiune coronariană simptomatică sau cu un stres-test pozitiv ar trebui supuși cateterismului cardiac și revascularizării anterior reparării anevrismului.

Indicații chirurgicale. La pacienții cu anevrisme ale aortei descendente mai mari de 5-6 cm diametru, ca metodă terapeutică de elecție este recomandată intervenția chirurgicală. Aceasta este importantă în special datorită riscului crescut de ruptură subiacentă a aortei la acești pacienți și deoarece intervenția chirurgicală de urgență are o rată a mortalității de 4-5 ori mai mare decât chirurgia de elecție. La pacienții cu anevrisme mai mici de 5 cm diametru, poate fi abordată o conduită de observare, expectativă, necesitând investigații imagistice frecvente, operația fiind indicată dacă anevrismul se extinde sau dacă pacientul devine simptomatic.

Fig. 19-8. Angio RMN cu Gadolinium cu evidențierea unui anevrism voluminos al aortei descendente (*Courtesy of G.A. Krinsky and N.M. Rofsky, NYU Medical Center*).

Procedee chirurgicale. O varietate de procedee a fost folosită pentru repararea anevrismelor aortei descendente, cu rezultate tehnice deosebite, ceea ce a dus la o reducere marcată a mortalității operatorii în ultimii 10-15 ani. Sunt folosite două procedee chirurgicale majore. Procedeul de clampare fără protecție este realizat prin plasarea unor pense proximal și distal în absența perfuziei distale sau prin plasarea unei pense unice proximal cu exsanguinare distală controlată. În cadrul procedeelor de perfuzie sau „shunt", bypass-urile sau shunt-urile pasive sunt folosite pentru menținerea perfuziei aortice distale în cursul clampării. Perfuzia poate fi realizată prin bypass atriofemural stâng, bypass femuro-femural cu un oxigenator sau un shunt Gott de la aorta proximală la cea distală. Procedeele de perfuzie și „shunt" au fost introduse pentru a limita fenomenul de ischemie a coloanei vertebrale în cursul clampării aortei.

Abordul chirurgical este realizat prin toracotomie posterolaterală stângă la nivelul spațiului intercostal corespunzător, de obicei spațiul patru, cinci sau șase. Pentru majoritatea anevrismelor aortei din regiunea medio-descendentă a acesteia este practicată incizia la nivelul spațiului intercostal cinci, deși coasta a șasea poate fi rezecată dacă este necesară o expunere mai bună a câmpului. Inițial, aorta este mobilizată și clampată proximal și distal de anevrism. În unele cazuri aorta este clampată proximal între carotida stângă și artera subclavie stângă; aproximativ 25% dintre anevrismele aortei descendente necesită plasarea penselor de clampare proximal de artera subclavie stângă. Disecția chirurgicală la nivelul acestei arii este facilitată prin deschiderea pericardului cu expunerea intrapericardică a arcului aortic transvers. Nervul vag și nervul laringian recurent ar trebui mobilizați și protejați.

Procedeul de plasare a protezei este standard. Inițial se practică o disecție cu izolarea aortei proximal și distal de anevrism. Aorta trebuie să fie suficient mobilizată pentru a permite o plasare corespunzătoare a penselor de clampare, cu obținerea unui control proximal inițial. Chirurgul trebuie să decidă dacă se folosește în continuare un procedeu de clampare sau unul de perfuzie aortică.

Când aorta este clampată și larg deschisă, se îndepărtează trombusul de la nivelul lumenului. Orificiile vaselor sangvine intercostale sunt suturate pe muchie la nivelul anevrismului fără ca ele să fie reimplantate la nivelul protezei. La majoritatea pacienților cu anevrisme ale aortei descendente, anevrismul nu se rezecă, proteza fiind plasată în interior după ce conținutul anevrismului este evacuat. O proteză textilă Dacron este inserată și se practică anastomoza termino-terminală proximal și distal cu sutură continuă a vasului. Rareori, este folosit un procedeu de sutură cu fir întrerupt, dacă aorta este friabilă. După ce proteza este plasată, pensele de clampare sunt temporar îndepărtate pentru evacuarea aerului sau a trombilor, după care liniile de sutură sunt protejate. Pensele de clampare sunt îndepărtate lent și segmentul distal este perfuzat prin proteza tubulară. Reperfuzia deseori este însoțită de hipotensiune tranzitorie, care se corectează prin soluții perfuzabile și bicarbonat de sodiu care previne acidoza indusă prin reperfuzie. O dată ce hemostaza este realizată, sacul anevrismal este înfășurat în jurul protezei realizând o hemostază în plus și o acoperire tisulară a acesteia.

Cea mai frecventă complicație apărută după repararea anevrismelor de aortă toracică descendentă este paraplegia, care continuă să apară într-o proporție redusă la pacienți, în ciuda numeroaselor eforturi tehnice de minimalizare a riscului. Poate fi realizată o clampare simplă în absența perfuziei distale în condiții de siguranță, dacă ocluzia a apărut de mai puțin de 20 de minute, intervalele lungi de clampare neprotejate fiind asociate cu un risc crescut de paraplegie. Dacă perioada de clampare depășește 40-45 de minute, riscul de paraplegie depășește 20% și este aproape de 100% dacă intervalul de clampare depășește 60 de minute. Cercetările arată că dacă intervalul de clampare depășește 30-40 de minute, perfuzia aortei distale reduce riscul de paraplegie, insuficiență renală, ischemie intestinală și activare a leucocitelor cu disfuncție multiplă de organ indusă de reperfuzie.

Procedeul de perfuzie cu monitorizarea medulară. De peste 15 ani la NYU, a fost folosită o metodă de bypass distal de perfuzie, realizând un bypass femuro-femural sau atrio-femural (Fig. 19-9) pentru majoritatea pacienților supuși reparării anevrismelor de aortă descendentă. Procedeul inițial

a fost propus de Cummington și colaboratorii în 1982. Alternativele de perfuzie includ folosirea perfuziei vână-arteră femurală cu un oxigenator sau by-pass atrio-femural stâng folosind circuite heparinizate, fără oxigenator, heparină în doză minimă și o perfuzie cu celule cu caracter rapid salvator.

Procedeul de bypass atrio-femural stâng minimalizează folosirea heparinei și permite un control mai bun al presiunii sangvine proximale, deoarece inima stângă este scoasă din sarcină prin bypass-ul inimii stângi, minimalizând necesitatea administrării nitroprusiatului. Bypass-ul atrio-femural stâng este preferat pentru majoritatea pacienților.

În plus față de perfuzia distală, o componentă cheie a acestui procedeu a fost folosirea monitorizării potențialului somatosenzitiv evocat (SEP) pentru evaluarea ischemiei sau a cantității perfuziei în timp ce aorta este obstruată. Cercetările arată că paraplegia este consecința ischemiei măduvei spinării datorită presiunii de perfuzie aortică scăzută sau întreruperii directe a aportului sangvin segmental medular. Diminuarea SEPs medulare în cursul intervalului de clampare sugerează că presiunea de perfuzie a măduvei spinării este necorespunzătoare sau traiectul arterelor intercostale a fost întrerupt. Dacă presiunea de perfuzie distală este scăzută și SEPs devine anormal, rata fluxului sanguin crește până ce presiunea distală depășește 55 mmHg. Aceasta deseori are drept consecință o revenire a amplitudinii SEP la normal. La pacienții cu stare de șoc refractară este deseori imposibil să obții o presiune de perfuzie distală corespunzătoare. La un număr redus de pacienți, SEPs se pierd în ciuda unei presiuni de perfuzie distale corespunzătoare. În această situație arterele intercostale ce se dezvoltă la nivelul segmentului aortic anevrismal ar trebui reimplantate în proteza de Dacron. La acești pacienți pierderea SEPs sugerează că aportul sangvin la nivelul măduvei distale este dependent de arterele intercostale dezvoltate de la nivelul segmentului aortic anevrismal. La aproximativ 1/3 din populație artera spinală anterioară este necorespunzătoare pentru asigurarea aportului măduvei distale, care primește majoritatea aportului sangvin din arterele segmentare dezvoltate la nivelul segmentelor T8 și L2. Este discutabil dacă acest fapt este datorită arterei radicularis magna (artera lui Adamkiewicz) sau a aportului sangvin segmental provenit de la nivelul unei ramificații a arterei intercostale. Majoritatea datelor susțin ideea că sunt prezente, de obicei, o serie de artere segmentare.

Experiența NYU constă într-un studiu pe 78 de pacienți supuși reparației anevrismului aortei descendente raportat de Galloway și asociații, în 1996. O metodă chirurgicală a fost preferată la acești pacienți, folosind bypass cu perfuzie distală și metoda clampării simple sau exsanguinare controlată distal, în alte cazuri. Cu această metodă, incidența paraplegiei a fost scăzută, ajungându-se la zero la pacienții supuși reparării elective a anevrismului. La pacienții perfuzați, paraplegia nu a apărut atâta timp cât presiunea de perfuzie s-a menținut în jur de 55 mmHg și SEP au rămas intacte. Rata fluxului a necesitat menținerea unei presiuni distale corespunzătoare și perfuzia măduvei spinării a variat de la 3 l/min. la cel mult 6 l/min.

Multe grupuri de chirurgi au recomandat folosirea unui procedeu de perfuzie distală obișnuit, în special când durata clampării se așteaptă a depăși 30-40 minute. Borst a recomandat folosirea de rutină a bypass-ului atrio-femural stâng în scopul reparării anevrismului aortei descendente pentru a minimaliza riscul paraplegiei, insuficienței renale și decesul. Lawrie și colaboratorii au urmărit 659 de pacienți care au fost supuși disecției transversale a anevrismului aortei toracice descendente, în perioada 1953-1993, la Baylor College of Medicine. Incidența leziunii neurologice a fost redusă prin folosirea unui procedeu de by-pass, pe care ei l-au recomandat în condițiile în care durata clampării aortei părea a depăși 30 de minute. Utilizarea de rutină a perfuziei distale și monitorizarea SEP este controversată. Crawford și asociații nu au raportat nici o diferență în condițiile utilizării monitorizării SEP și a perfuziei distale comparativ cu metoda clampării simple.

Clamparea unică cu exsanguinare distală controlată. Procedeul clampării proximale unice cu exsanguinare controlată (Fig. 19-10) a fost popularizat de către Cooley și Crawford. Teoretic, exsanguinarea distală controlată reduce distensia venoasă și diminuează presiunea lichidului cefalorahidian, îmbunătățind perfuzia cardiacă în timpul intervalului de clampare și limitând apariția ischemiei medulare și a edemului. Experimetal, aceasta s-a arătat că îmbunătățește o serie de procedee de protecție a măduvei spinării și prelungește durata de menținere în siguranță a clampării în absența lezării neurologice. Datele clinice publicate sunt încurajatoare, arătând un risc scăzut acceptabil de paraplegie folosind această metodă atâta timp cât intervalul de clampare a aortei nu depășește 30-40 de minute. În rapoartele lui Galloway, Coselli, Crawford și Cooley, riscul de paraplegie a fost mai mic de 2% la pacienții selectați și supuși reparării anevrismului izolat al aortei descendente cu folosirea metodei simple de exsanguinare distală controlată. Dacă nu necesită un circuit bypass pentru perfuzia distală și nici heparina nu este folosită, atunci riscul sângerării și al coagulopatiei poate fi scăzut.

Rezultate. Rata mortalității este de 3-6% în cazul reparării anevrismului aortei descendente prin procedeu clasic și de 20% în caz de urgențe chirurgicale la pacienții cu ruptură aortică, hipotensiune sau stare de șoc. Variabilele asociate cu un risc crescut de deces includ intervențiile chirurgicale de urgență, ruptura acută, șocul, vârsta și boala coronariană concomitentă netratată.

Cele mai frecvente complicații preoperatorii în repararea anevrismului aortei descendente sunt sângerarea, insuficiența renală, leziunea neurologică definitivă, infarctul miocardic, insuficiența respiratorie și paraplegia. În cursul studiilor de la NYU de reparare a anevrismului aortei descendente toracice, factorii asociați cu un risc crescut de paraplegie au fost prezentarea în urgență și șocul preoperator. La pacienții la care a fost practicat un procedeu de reparare anevrismală folosind monitorizarea SEP și perfuzia distală, paraplegia a fost legată de incapacitatea de menținere a unei perfuzii distale corespunzătoare la o presiune de aproximativ 55 mmHg și de pierdere a SEP. La pacienții supuși reparării anevrismale printr-un procedeu de clampare unică cu absența perfuziei distale, paraplegia a fost legată în principal de durata intervalului clampării.

Atât metodele de perfuzie, cât și tehnicile de clampare simplă reprezintă opțiuni variabile în procesul de reparare a anevrismelor aortei descendente. Autorii recomandă folosirea unei strategii chirugicale selective care include ambele opțiuni, dar preferă procedeul de bypass cu perfuzia distală la majoritatea pacienților supuși reparării anevrismului. Riscul paraplegiei este foarte scăzut prin această metodă atâta timp cât perfuzia distală este corespunzătoare (circa 55-60 mmHg) și SEP rămâne intact. Procedeul de clampare unică este util, în particular, la pacienții selecționați cu ruptură acută, sângerare, eroziunea anevrismului la nivel pulmonar sau anevrisme complicate din punct de vedere anatomic.

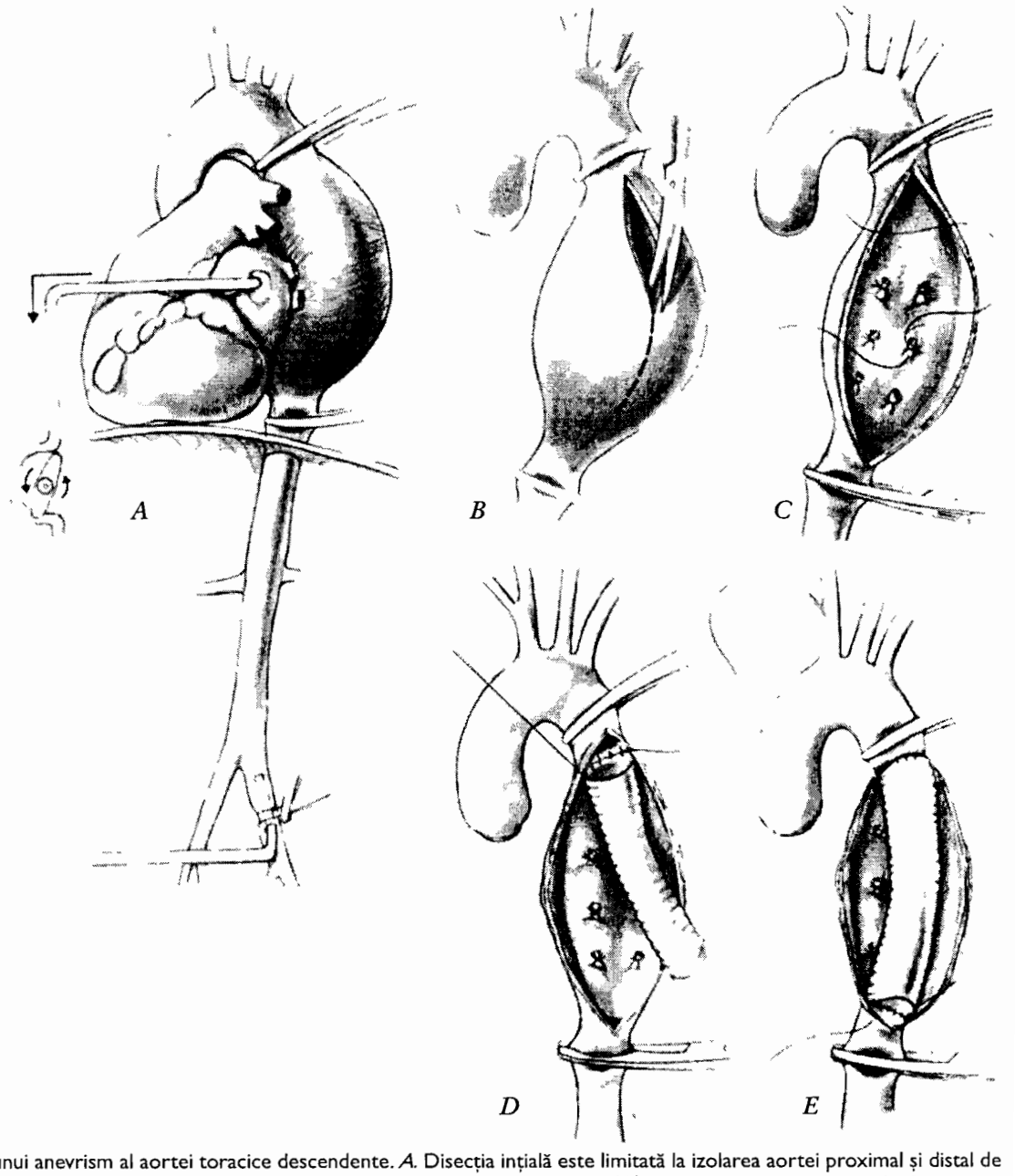


Fig. 19-9. Excizia unui anevrism al aortei toracice descendente. *A.* Disecția inițială este limitată la izolarea aortei proximal și distal de anevrism. Apoi, se realizează bypass-ul atriofemural stâng la o rată a fluxului sangvin de 2-4 l/min. (vezi în text alte metode de shunting). Presiunile ar trebui monitorizate la nivelul aortei proximale, la fel de bine ca și la nivelul arterei femurale, pentru a asigura o perfuzie corespunzătoare proximal și distal de anevrism. *B.* Anevrismul este larg deschis, îndepărtând doar stratul intern pentru a evita sângerarea excesivă în regiunile unde anevrismul poate fi aderent la coloana vertebrală și plămân. *C.* Arterele intercostale sângerânde pot fi suturate în interiorul lumenului anevrismal. *D.* O proteză de Dacron este folosită pentru reconstrucția aortei, realizând o sutură cu fir continuu pentru obținerea anastomozei. *E.* Anastomoza este completă. După completarea anastomozei, peretele anevrismal este închis de jur împrejurul grefei (fără a fi ilustrat).

Prognosticul pe termen lung după repararea anevrismului depinde de prezența unei afecțiuni coronariene sau cerebrovasculare concomitente și de prezența afecțiunii anevrismale localizate în afara aortei. Aproximativ 30% dintre pacienții cu anevrisme ale aortei toracice descendente dezvoltă boala anevrismală în alte regiuni ale organismului în afara aortei, de aceea se recomandă investigații imagistice seriate, de urmărire, anual.

Noi dezvoltări. A fost descris un nou procedeu ce folosește grefe tubulare endovasculare în tratamentul anevrismelor aortei toracice descendete. Un raport al lui Mitchell și al colaboratorilor de la Universitatea Stanford a demonstrat rezultatele de succes obținute la 44 de pacienți înregistrând o rată de deces de trei (7%) pacienți. Grefele tubulare expandabile sunt plasate percutanat pentru a exclude segmentul anevrismal al aortei. Urmărirea pe termen lung este necesară pentru evaluarea eficienței acestui procedeu.

Anevrismele toracoabdominale

Etiologie și clasificare. Anevrismele toracoabdominale, de obicei, sunt asociate cu ateroscleroza, afecțiuni ale țesutului conjunctiv sau disecția aortică. Crawford a clasificat anevrismele toracoabdominale pe baza extensiei anatomice și a afectării aortei, după cum urmează:

Tipul I: – aorta descendentă proximală până la nivelul aortei abdominale superioare

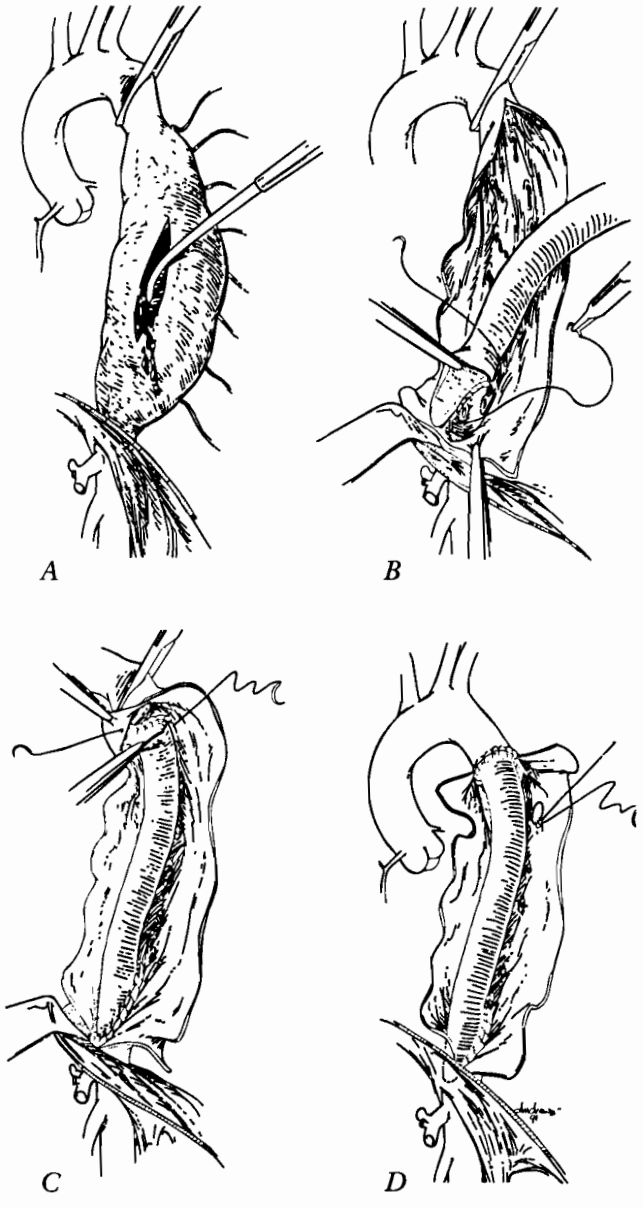


Fig. 19-10. Procedeul exsanguinării distale este folosit pentru repararea anevrismului aortei descendente. *A.* O pensă este plasată la nivelul aortei, proximal de anevrism. Anevrismul este incizat, cu îndepărtarea trombusului intraluminal și a resturilor ateromatoase. Aorta distală nu este clampată și nu se face nici o tentativă de control a sângerării de la nivelul aortei distale sau a vaselor segmentare. Sângele este aspirat continuu printr-un autotransfuzor și revine în organismul pacientului prin perfuzie rapidă. Aceasta reduce distensia venoasă și scade presiunea lichidului cefalorahidian, îmbunătățind perfuzia cordului în cursul perioadei de clampare și limitând apariția fenomenelor de ischemie și edem medular. *B.* Anastomoza distală este completată prima. Se realizează o linie de sutură oblică pentru a încorpora la nivelul lumenului nou creat orice arteră intercostală cu sângerare retrogradă. *C.* Anastomoza proximală este completă. *D.* Vasele intercostale sunt ligaturate. Peretele anevrismului poate fi închis de jur împrejurul grefei. (După: *Cooley DA, Baldwin RT: Tehnique of open distal anastomosis for repair of descending thoracic aorta aneurysms. Ann Thorac Surg 54:932-936, 1992, cu permisiunea acestora.*)

Tipul II: – de la aorta descendentă proximală până la nivelul emergenței arterelor renale

Tipul III: – aorta descendentă distală și aorta abdominală

Tipul IV: – aorta abdominală supra- și infrarenal

Fiziologia procesului de reparare. Anevrismele toracoabdominale, tipic, afectează segmentul aortei de unde se dezvoltă trunchiul celiac, artera mezenterică superioară și arterele renale. Repararea chirurgicală a acestor anevrisme este o provocare, putând avea drept consecință ischemia medulară, renală și a celorlalte viscere, cu activarea subiacentă a leucocitelor ce pot induce o ischemie de reperfuzie, conducând la insuficiența multiplă de organ. Riscurile insuficienței renale și multiple de organ postoperatorii sunt crescute în procesul de reparare a anevrismelor aortei toracoabdominale față de anevrismele cu alte localizări. Coagulopatia și sângerările pot fi semnificative la acești pacienți. Dacă este necesară o transfuzie masivă, riscul insuficienței multiple de organ este crescut.

Aportul sangvin la nivelul măduvei inferioare este segmentar și provine de la nivelul aortei, în vecinătatea segmentelor T8-L2, la aproximativ o treime din populație. Înțelegerea procesului de ischemie medulară apărut în cursul clampării aortei este importantă, în special la pacienții cu anevrisme toracoabdominale ce interesează segmentul aortic de unde se dezvoltă vasele sangvine ce asigură aportul sangvin al porțiunii inferioare a cordoanelor medulare. Înlocuirea aortei toracoabdominale este asociată cu cel mai crescut risc de apariție a paraplegiei dintre toate intervențiile chirurgicale pentru anevrisme, cu un risc mediu de 5-40%, depinzând de gradul de interesare a aortei și durata intervalului de clampare a aortei.

Tratament chirurgical. Etheredge și DeBakey au descris primul procedeu chirurgical de tratare a anevrismelor toracoabdominale în 1955, care implică înlocuirea aortei cu o homografă. Procedeul DeBakey constă în reconstrucția aortei cu o grefă tubulară lungă, din care se individualizează grefe mici care se atașau trunchiului celiac, arterei mezenterice superioare și arterelor renale. Rata mortalității prin acest procedeu a fost crescută, depășind 50% timp de mulți ani.

În 1965, Crawford a descris procedeul de reparare a anevrismelor aortei toracoabdominale care este folosit încă și astăzi. Acest procedeu folosește metoda grefei incluse, cu reimplantarea orificiilor vaselor viscerale ca o insulă la nivelul protezei aortice de Dacron (Fig. 19-11). Crawford a acumulat în cursul a 20 de ani 605 pacienți operați, cu o rată relativă a mortalității de aproximativ 9%.

Abordul chirurgical necesită o incizie largă toracoabdominală. Se pătrunde la nivelul spațiilor intercostale șase sau șapte, la nivelul hemitoracelui stâng, se secționează cartilajul costal, iar incizia se prelungește mai jos de ombilic. Diafragmul se incizează circumferențial de-a lungul marginilor, conservând inervația centrală. La nivelul hemitoracelui stâng se izolează aorta toracică descendentă, proximal de anevrism. Splina, colonul stâng și rinichiul sunt orientate medial și retroperitoneul se disecă, cu expunerea aortei distale la nivelul bifurcației. Limfaticele retroperitoneale deseori sunt ligaturate.

O dată ce anevrismul a fost evidențiat, aorta este clampată proximal. Distal, aorta este permeabilă sau clampată și perfuzată. Anevrismul este incizat și se practică o anastomoză între grefă și aorta proximală. Arterele intercostale segmentare și ramificațiile arteriale de deasupra și dedesubtul diafragmului sunt reimplantate la nivelul grefei. Pensa de clampare este secvențial mutată distal, dincolo de arterele intercostale reimplantate. Vasele viscerale sunt reimplantate și reperfuzate într-o manieră similară. După reimplantarea vaselor viscerale se practică o anastomoză între grefa și aorta distală. Aceasta poate fi realizată imediat adiacent arterelor mezenterică superioară și renală, imediat sub arterele renale sau bifurcația aortei.

Crawford a descoperit că riscul apariției paraplegiei ar putea fi semnificativ redus prin reimplantarea vaselor intercostale mari sau a ramificațiilor vasculare la nivelul grefei aortice. Prin procedeul Crawford arterele intercostale sunt reimplantate și reperfuzate în curs de 20-30 de minute.

Tehnicile adiționale de protecție a măduvei includ reimplantarea secvențială a arterelor intercostale, metodele de by-pass pentru creșterea fluxului sangvin medular, folosirea vasodilatatorilor intratecali de tipul papaverinei, al steroizilor sistemici, al lidocainei intravenoase pentru stabilizarea membranară, hipotermia sistemică, administrarea de barbiturice pentru neurometabolism redus, blocanți ai canalelor de calciu și radicali liberi de oxigen pentru minimalizarea lezării reperfuziei și drenajul lichidului cefalorahidian (CSF) pentru reducerea presiunii medulare.

Procedeul de bypass și metoda clampării unice cu exsanguinare distală controlată au fost folosite pentru a minimaliza riscul apariției paraplegiei. Metodele de reperfuzie distală sunt folosite mai rar în anevrismele toracoabdominale. Procedeul este incomod, deoarece aorta este clampată deasupra și dedesubtul ariei de la nivelul căreia se dezvoltă ramificațiile arteriale segmentare. Perfuzia separată trebuie să fie asigurată la nivelul vaselor sangvine care asigură perfuzia viscerală sau pensa de clampare să fie mutată secvențial, astfel încât vasele intercostale să fie perfuzate intermitent înainte de reimplantare. Cu toate acestea, unii chirurgi susțin că perfuzia aortică poate fi realizată în orice fel de condiții.

Clamparea unică cu exsanguinare distală controlată este folosită mult mai frecvent. Prin evacuarea sângelui din segmentul inferior al organismului (exsanguinare distală), presiunea lichidului cefalorahidian scade semnificativ, producându-se creșterea la maxim a perfuziei cordului și creșterea intervalului ischemic de siguranță. Pentru repararea anevrismului toracoabdominal, procedeul exsanguinării distale controlate este deseori combinat cu tehnicile de drenaj a lichidului cefalorahidian până la presiuni scăzute ale acestuia și administrarea intratecală de papaverină pentru creșterea aportului sangvin la nivelul cordoanelor medulare. Cu metodele de clampare aortică unică și exsanguinare distală controlată, drenaj al lichidului cefalorahidian și administrarea intratecală de papaverină, s-a raportat, în cadrul studiilor efectuate, o scădere a incidenței paraplegiei la 0-5%. În ciuda acestor avantaje și a varietăților de opțiuni tehnice existente la dispoziția noastră, procedeul optim de protecție medulară în cursul reparării anevrismului toracoabdominal rămâne controversat încă.

Rezultate. În 1993, Svensson și colaboratorii au raportat un studiu, efectuat la Baylor College of Medicine, pe un lot de 1509 pacienți supuși reparării chirurgicale a anevrismului toracoabdominal, pe o perioadă de peste 30 de ani. Rata mortalității operatorii a fost de 8% și incidența de apariție a paraplegiei de 16%. Alte complicații majore au inclus: insuficiența renală (18%), complicații gastrointestinale (7%) și infarctul miocardic. Alți factori asociați cu creșterea riscului operator au fost vârsta, nivelul creatininei preoperator, anevrism concomitent al aortei proximale, afecțiuni pulmonare sau coronariene sincrone și durata intervalului de clampare a aortei. Factorii asociați cu un risc crescut de apariție a paraplegiei

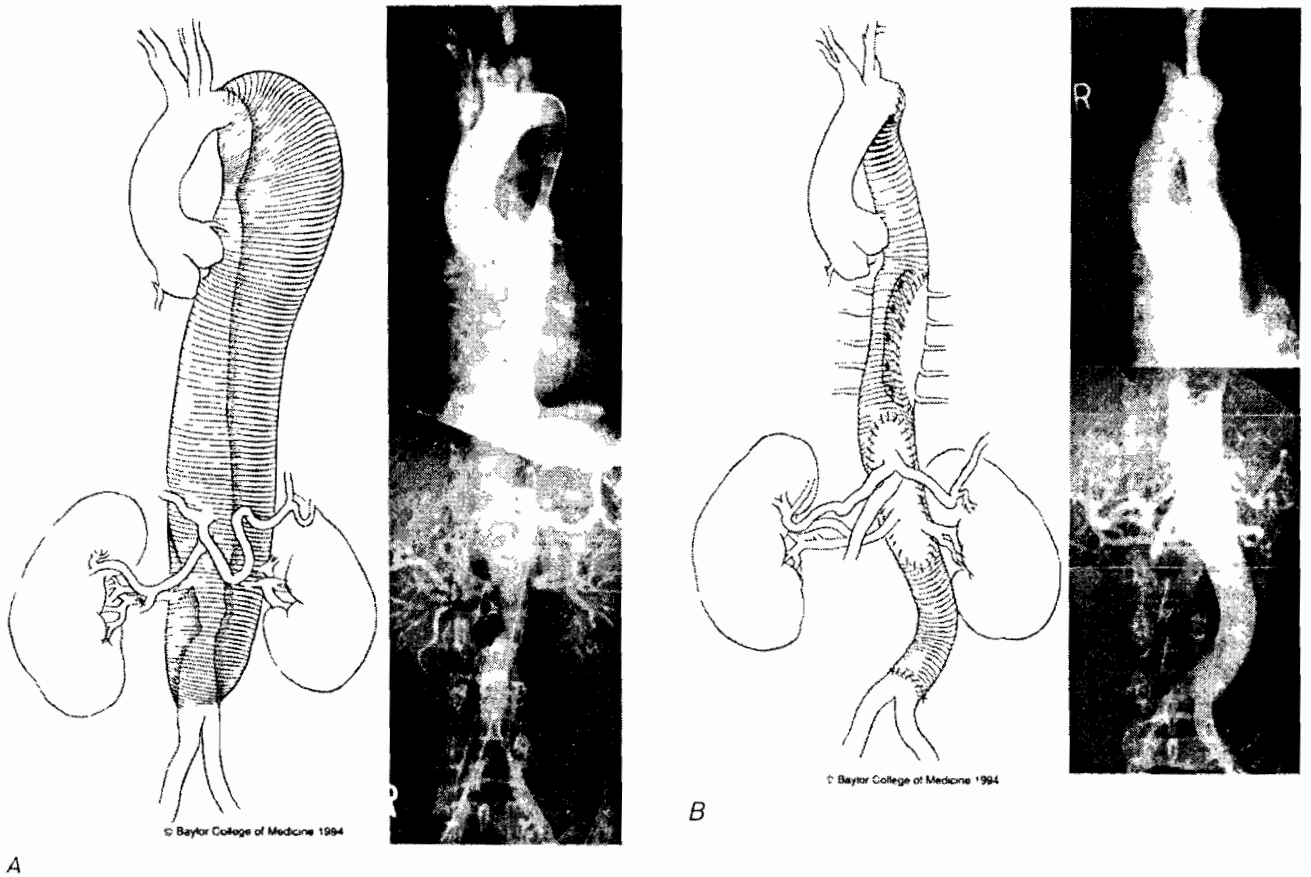


Fig. 19-11. *A.* Anevrism al aortei toracoabdominale cu afectarea aortei, mai jos de artera subclavie stângă, până la bifurcația aortei. *B.* Anevrismul este reparat printr-o proteză Dacron și reimplantare a vaselor viscerale, renale și lombare. (După: *Coselli JS, LeMaire SA și colaboratorii, cu permisiunea acestora*).

au fost durata intervalului de clampare a aortei, extensia interesării anevrismale a aortei (tipul I și II Crawford), ruptura aortică, vârsta, anevrismul aortic proximal și un istoric de insuficiență renală preoperatorie.

Extensia interesării anevrismale a aortei este strâns legată de riscul de apariție a paraplegiei. În raportul lui Svensson, incidența apariției paraplegiei a fost de 31% la pacienții cu anevrism aortic toracoabdominal tip II Crawford. Similar, într-un raport al lui Griepp și al colaboratorilor săi, incidența paraplegiei a fost de 30% la pacienții cu anevrisme tip I sau II Crawford. În cazul anevrismelor extinse ce interesează mai mult de 10 artere intersegmentare, riscul de apariție a paraplegiei crește de 29 de ori.

DISECȚIA AORTEI

Etiologie. Disecția aortei debutează printr-o eroziune redusă a intimei cu pătrunderea sângelui între medie și intimă pe o distanță variabilă, cu apariția fluxului sangvin la nivelul acestui „fals lumen" creat. Un anevrism localizat se poate dezvolta imediat sau după câteva luni sau ani, când peretele aortic devine destins și cu rezistență scăzută la nivelul disecției inițiale. Afecțiunea este de 3-4 ori mai frecventă la bărbați decât la femei și apare predominant la pacienții în vârstă. Disecția aortei poate apărea la orice grupă de vârstă, cazurile apărute la copii fiind de obicei secundare procesului de coarctație a aortei.

Disecția aortei este consecința combinației dintre hipertensiune și o afecțiune degenerativă a țesutului conjunctiv. Roberts a susținut că istoricul de hipertensiune este prezent la 60-75% dintre pacienți, cu hipertrofia ventriculului stâng prezentă în aproximativ 90% din cazuri. Roberts a dovedit că hipertensiunea este factorul precipitant la pacienții cu sindrom Marfan care dezvoltă disecție aortică și controlul corespunzător al hipertensiunii ar avea rolul de scădere semnificativă a riscului de apariție a afecțiunii la toți acești pacienți.

Factorul predispozant cel mai important al procesului de disecție aortică este necroza chistică a mediei, care poate fi idiopatică (necroza chistică a mediei Erdheim) sau secundară unei afecțiuni cunoscute a țesutului conjunctiv, de tipul sindromului Marfan sau sindromului Ehlers-Danlos (vezi anterior, Anevrismele toracice, subcapitolul Etiologie și patogenie). Alți factori asociați cu disecția aortică includ coarctația aortei și valva aortică bicuspidă congenitală. Rareori, o placă de aterom sau o leziune traumatică servesc drept situs leziunal incipient de dezvoltare a procesului de disecție.

Disecția aortei, de obicei, nu este cauzată de ateroscleroză. Ateroscleroza este o boală proliferativă a intimei și mediei, apărând cel mai frecvent la nivelul aortei abdominale. Disecția aortei este o afecțiune a mediei, aproape întotdeauna cu origine la nivelul aortei toracice, deși disecția se poate extinde și distal la nivelul bifurcației aortei. Deși disecția aortei și ateroscleroza apar la pacienți în vârstă, ele sunt două procese patologice diferite și unice. Rareori o placă aterosclerotică servește ca loc de apariție a fenomenului de disecție aortică.

Patologie. Evenimentul patologic major de inițiere a fenomenului este o eroziune ce afectează intima și media vasului, de obicei interesând jumătate din circumferința aortei. Eroziunea intimei permite sângelui să pătrundă între medie și intimă, cu extinderea distală a acestuia. Peretele aortic se separă progresiv („disecă") într-un lumen intern limitat de intimă și unul fals extern, limitat de medie și adventice. În studiile patologice clasice publicate de către Roberts, eroziunea intimei a fost localizată la nivelul aortei ascendente în 70% din cazuri, la nivelul arcului aortic în 10% din cazuri, în segmentul superior al aortei toracice descendente lângă ligamentul arteriosum în 20% din cazuri și la nivelul aortei abdominale în 2% din cazuri. Într-un studiu efectuat de Miller și colaboratorii, eroziunea intimei a fost depistată în 60% din cazuri la nivelul aortei ascendente, în 10% din cazuri la nivelul arcului aortic și în 30% din cazuri, în aorta descendentă.

Fenomenele de disecție începute, de obicei, se extind rapid prin aorta toracică și abdominală spre arterele periferice. Procesul de disecție se extinde la nivelul unei artere periferice în peste 50% din cazuri. Roberts a estimat că aorta în întregime suferă procesul de disecție în interval de câteva minute, dacă nu există unele anomalii structurale care să întrerupă continuitatea peretelui aortic, de tipul aterosclerozei sau coarctației care stopează procesul de disecție. Dacă această teorie este corectă, pacienții tineri, care nu prezintă ateroscleroză, ar trebui să sufere mult mai frecvent decât ceilalți de disecție a aortei în întregime. O eroziune „de reintrare" poate fi identificată la majoritatea pacienților, localizată la nivelul aortei, la aproximativ jumătate dintre pacienți și la nivelul arterelor periferice la ceilalți.

Pe măsură ce disecția progresează, ramificațiile vasculare sunt secționate și pensate doar dacă nu se stabilește comunicarea cu falsul lumen. Proximal, pot fi afectate arterele coronare. Deseori una sau mai multe comisuri ale valvei aortice sunt detașate, ducând la apariția insuficienței aortice. Comisura dintre sinusul drept și sinusul necoronarian este cel mai frecvent afectată. Distal, orice vas sangvin poate fi afectat. Artera nenumită sau carotida pot fi afectate cu producerea leziunii neurologice. Obstrucția unei artere subclavii poate duce la ischemia brațului și o diferență de tensiune arterială între cele două brațe. Obstrucția arterelor intercostale poate cauza leziuni medulare cu paraparezăsau paraplegie. Disecția arterelor renale poate produce insuficiență renală, hematurie, oligurie sau anurie. Distal, obstrucția acută a arterelor iliacă sau femurală poate cauza ischemia membrului pelvin, manifestat prin durere, pierderea sensibilității sau chiar gangrenă. În general, aproximativ 5% dintre pacienții cu disecție aortică au unele grade de ischemie viscerală, leziune neurologică periferică sau paraplegie.

Disecția se poate complica în orice moment. Ruptura la nivelul cavității pericardice cu tamponadă cardiacă este cea mai frecventă complicație cu prognostic fatal, probabil datorită faptului că viteza de circulație a sângelui și diametrul aortic sunt cele mai mari la nivelul aortei ascendente. Ruptura la nivelul cavității pleurale stângi sau a retroperitoneului apare mult mai rar.

Manifestările clinice. Caracteristic pentru disecția aortică este durerea apărută brusc și care atinge aproape imediat intensitatea maximă. Un pacient cu infarct miocardic poate dezvolta durerea cu creșterea gradată a intensității ei. Sutton și colaboratorii au raportat că durerea toracică, de obicei cu localizare anterioară, apare la aproape 80% din cei 113 pacienți cu disecție aortică. Durerea dorsală a apărut la o treime din pacienți, ceea ce sugerează că absența acesteia nu exclude prezența procesului de disecție a aortei toracice. O altă caracteristică este tendința de migrare a durerii în diferite regiuni în funcție de extensia distală a procesului de disecție. Pot apărea o mulțime de sindroame dureroase. Durerea poate

radia la nivelul gâtului, brațelor, epigastrului sau membrelor inferioare. Ar putea mima un infarct miocardic sau o embolie pulmonară. Diagnosticul de disecție aortică trebuie luat în considerare la pacienții suspecți de infarct miocardic sau embolie pulmonară în scopul de a evita o eroare fatală de tratament. Durerea este rareori absentă complet la un pacient cu disecție aortică acută, deși Spittell și colaboratorii au raportat că 15% din 236 pacienți au prezentat disecție aortică fără durere.

Alte simptome prezente includ insuficiența cardiacă congestivă, tamponada, sincopa, leziuni neurologice definitive, leziuni neurologice periferice, ischemia membrelor superioare sau inferioare, paraplegia, hemoragia gastrointestinală, hematuria sau anuria, răgușeala, disfagia, sindromul de venă cavă superioară sau insuficiență aortică. În studiul lui Spittell părerea clinică inițială a fost stabilirea la 38% dintre pacienți a altor diagnostice decât cel de disecție aortică. Cunoașterea varietății de simptome asociată disecției aortice este esențială dacă diagnosticul a fost stabilit prompt.

Clasificare. DeBakey a clasificat disecțiile aortice în trei tipuri: I, II și III (Fig. 19-12). În tipul I de disecție după DeBakey, locul de eroziune este la nivelul aortei ascendente, de obicei chiar deasupra emergenței arterei coronare stângi principale, disecția continuându-se distal în aorta toracică descendentă sau abdominală. În tipul II de disecție, eroziunea are localizare similară la nivelul aortei ascendente, dar disecția se găsește distal la nivelul emergenței arterei nenumite. În tipul III eroziunea își are originea în segmentul superior al aortei toracice descendente, chiar distal de emergența arterei subclavia; în tipul IIIA disecția este localizată la nivelul aortei toacice și în tipul IIIB se extinde la nivelul aortei abdominale.

Clasificarea Stanford propusă de Miller se bazează pe studiul clinic și semnificația chirurgicală a disecției (vezi Fig. 19-12). Tipul A de disecție Stanford include orice fenomen de disecție ce interesează aorta ascendentă (tipurile I și II DeBakey), iar tipul B Stanford implică doar localizările de la nivelul aortei descendente (tipul III DeBakey). În general, apoximativ două treimi dintre pacienții cu disecție acută se încadrează în tipul A Stanford și doar o treime în tipul B Stanford. Acest lucru este important, deoarece prognosticul în absența tratamentului este mult mai nefavorabil în tipul A Stanford de disecție.

Studii diagnostice. Pe radiografia toracică un mediastin mai larg sau un extravazat pleural stâng sanghinolent pot fi frecvent întâlnite. La unii pacienți radiografia toracică este complet normală. Electrocardiograma are valoare în diferențierea disecției de un infarct miocardic, dar nu există caracteristici tipice pentru disecția aortică. Ocazional, ECG este greșit interpretată, datorită prezenței sub denivelării segmentului ST secundar hipertensiunii și hipertrofiei ventriculare. Dacă pacienții sunt tratați pentru infarct miocardic cu terapie trombolitică pe baza erorii de interpretare a ECG, poate apărea o exsanguinare fatală. Cele mai comune anomalii înregistrate pe ECG sunt tahicardia sinusală sau hipertrofia ventriculului stâng cu originea în hipertensiunea din antecedente.

Ecocardiografia transesofagiană (TEE) este investigația de elecție pentru stabilirea diagnosticului la majoritatea pacienților cu suspiciune de disecție aortică (Fig. 19-13). Examinarea poate fi realizată în departamentul de urgență imediat, indiferent, dacă se suspicionează diagnosticul de disecție aortică. TEE este sensibilă și specifică, stabilind diagnosticul cu o acuratețe de 99%. De obicei situsul eroziunii poate fi localizat, iar aorta ascendentă și arcul aortic pot fi evaluate, identificându-se potențialele complicații de tipul insuficienței valvulare aortice și al tamponadei cardiace.

Dacă echipa de cardiologi nu este dotată pentru a stabili diagnosticul prompt prin TEE, alte teste includ imagini CT cu secvențialitate rapidă cu substanță de contrast, RMN sau angiografie RMN (Fig. 19-14). Aortografia are o acuratețe crescută, dar este rareori necesară.

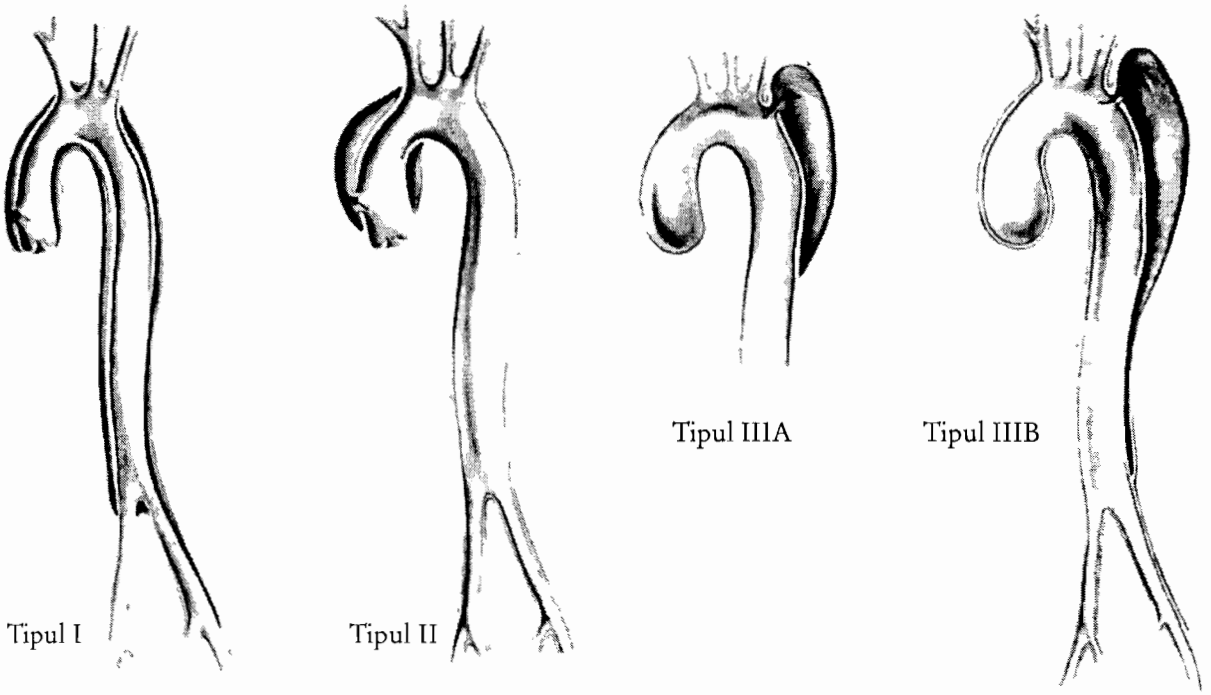
Tratamentul medical. O dată diagnosticul stabilit, este inițiat tratamentul medicamentos pentru controlul presiunii sangvine și scăderea forței de contracție a ventriculului stâng (dp/dt). Terapia antihipertensivă ar trebui începută când se suspicionează diagnosticul, deoarece scăderea presiunii sangvine poate stopa procesul de disecție aortică și poate preveni exsanguinarea. Diferite regimuri farmacologice sunt valabile folosind combinația de substanțe farmacologice pentru a realiza blocajul beta-adrenergic și reducerea suprasarcinii. Scopul primar al terapiei medicamentoase este de a reduce sarcina prin reducerea rapotului dp/dt la nivelul ventriculului stâng. Presiunea sangvină sistolică ar trebui menținută sub 110-120 mmHg.

Istoria naturală și indicațiile chirurgicale. Pacienții cu disecția aortică acută tip A Stanford au riscul de moarte precoce datorită apariției rupturii aortice, a complicațiilor neurologice și cardiace. Acești pacienți au un prognostic extrem de prost prin tratament medicamentos și ar trebui operați de urgență. În contrast cu aceștia, pacienții cu disecția aortică acută tip B Stanford au un prognostic relativ bun, intervenția chirurgicală precoce în acest grup este recomandată doar la pacienții cu complicații.

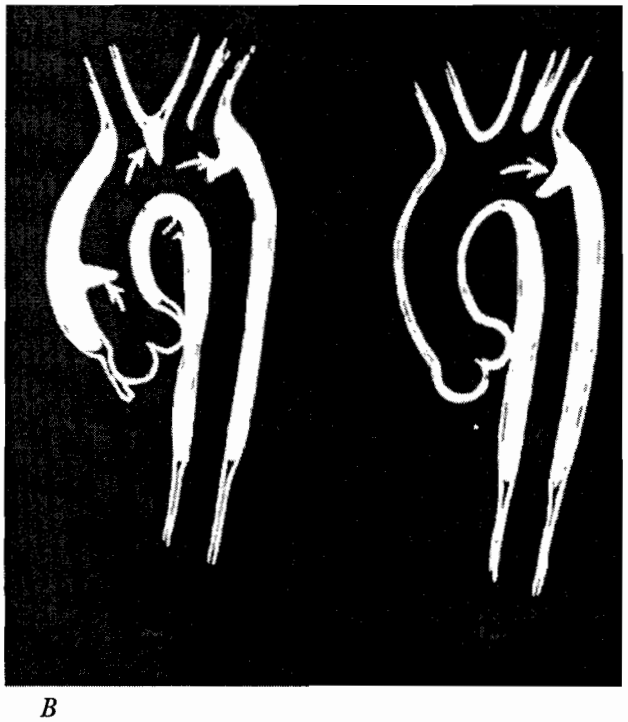
Rata crescută a mortalității la pacienții cu disecția aortică tip A Stanford neoperați a fost dovedită cu ocazia fiecărui studiu efectuat. Un procent de 30-50% din acești pacienți mor în intervalul de 24 de ore, 50-75% în cursul a 1-2 săptămâni și 90% în primele 3 luni. Într-un studiu efectuat de Hirst pe 425 de cazuri, 74% dintre pacienții cu disecție aortică tip A au murit în primele 2 săptămâni și 91% în cursul primelor 6 luni. Într-un studiu efectuat pe 62 de pacienți, Lindsay si Hurst au demonstrat că aproape toți pacienții cu disecție tip A netratați au murit în cursul primei luni.

Rata de supraviețuire la pacienții care au primit tratamentul medicamentos exclusiv, cu disecție tip B Stanford, este mult mai bună, cu o rată de supraviețuire la 1 lună de 85-90%. Consecutiv, majoritatea pacienților cu disecție de aortă tip B sunt tratați medicamentos, cu excepția celor ce dezvoltă complicații. Complicațiile ce necesită tratament chirurgical imediat sunt ruptura de aortă, compromiterea hemodinamicii, durere prelungită, expansiunea anevrismului, ischemia viscerală sau a membrelor inferioare și apariția de noi semne neurologice. Observarea cu atenție a pacientului este obligatorie la cei care au primit tratament medicamentos. Aceasta include determinarea seriată a hematocritului, radiografii toracice și studii imagistice seriate, în cursul spitalizării. Aproximativ 10% dintre pacienții cu disecția aortică acută tip B tratați medicamentos dezvoltă complicații severe în cursul primelor 2 săptămâni, intervenția chirurgicală imediată impunându-se în aceste situații.

Pacienții care supraviețuiesc disecției acute de aortă pot dezvolta un anevrism cronic, de obicei cu lumen dublu, la nivelul aortei distale. Fluxul sangvin deseori este prezent în ambele lumene, deși lumenul fals se obturează în 20% din cazuri. Când fluxul este prezent în ambele lumene ale aortei, aportul sangvin visceral poate crește la nivelul lumenului adevărat sau fals. De exemplu, una dintre arterele renale poate primi sânge din lumenul fals al aortei, iar cealaltă din lumenul



A

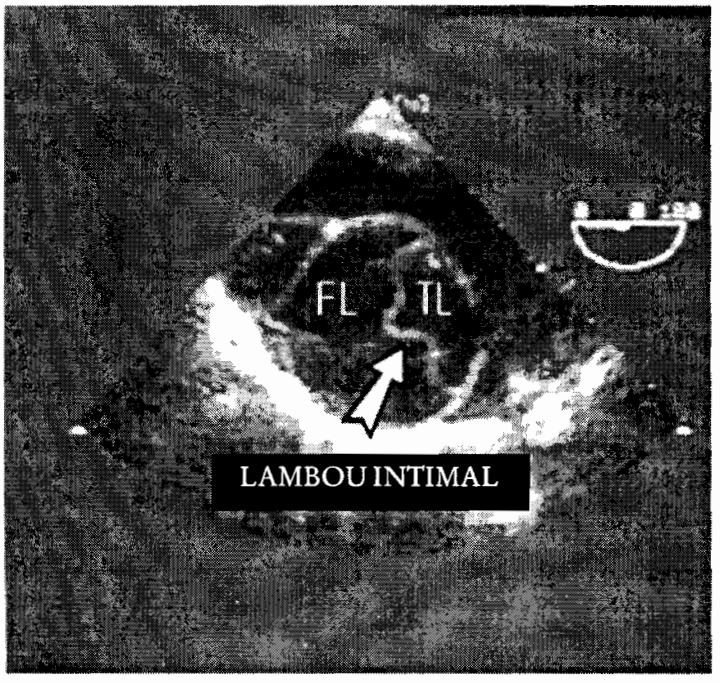


B

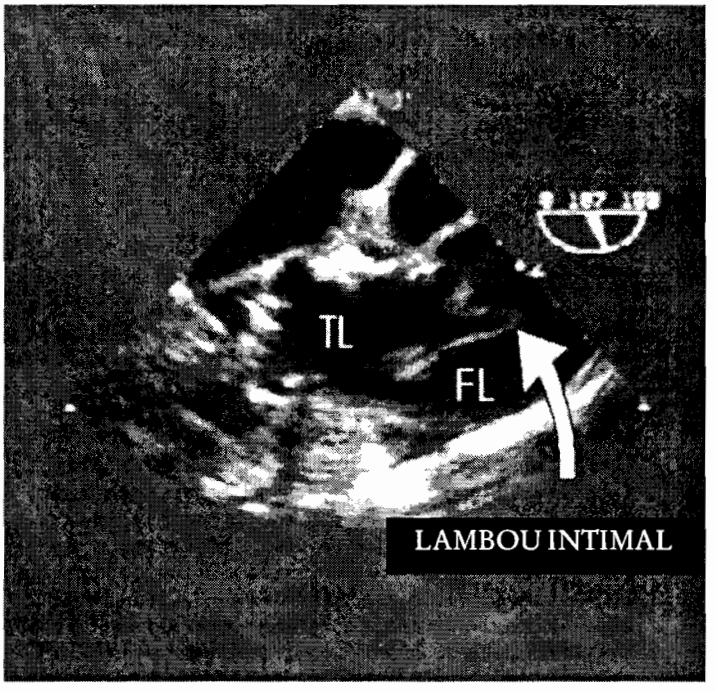
Fig. 19-12. *A.* Clasificare DeBakey a disecție aortei. Tipul I de disecție aortică începe la nivelul aortei ascendente în vecinătatea valvei aortice și se extinde de-a lungul aortei, în jos, la arterele iliace externe. Tipul II de disecție aortică este limitat la aorta ascendentă. Acesta este frecvent întâlnit în sindromul Marfan. Tipul III de disecție aortică este limitat la aorta descendentă. Tipul IIIA de disecție începe distal de artera subclavie stângă și este localizat la aorta toracică, ceea ce permite accesibilitatea exciziei chirurgicale. Tipul IIIB de disecție se dezvoltă distal de artera subclavie stângă și se extinde la nivelul aortei abdominale. *B.* Clasificare Stanford a disecție aortice: Tipul A Stanford include orice disecție ce interesează aorta ascendentă (tipurile I și II DeBakey). Tipul A de disecție se tratează prin intervenție chirurgicală de urgență. Tipul B Stanford afectează doar aorta descendentă (tipul III DeBakey). Tipul B de disecție uneori se tratează medicamentos prin terapie antihipertensivă și observație a pacientului.

adevărat sau ambele artere renale pot primi sânge din lumenul fals, în timp ce celelalte vase primesc sânge din lumenul adevărat. Frecvent, aorta se transformă anevrismal, în special în condițiile în care hipertensiunea este slab controlată. La pacienții cu anevrisme cronice secundare disecției aortei, intervenția chirurgicală este recomandată când aorta depășește 5-6 cm diametru similar recomandabil pentru pacienții cu anevrisme cronice de alte etiologii. Pacienții cu disecție aortică cronică trebuie atent monitorizați folosind investigații imagistice periodice; aproximativ 30-40% dintre acești pacienți necesită intervenția chirurgicală în curs de 5 ani.

Tratamentul chirurgical al disecției de aortă tip A Stanford. Tratamentul chirurgical modern al disecției aortei ascendente s-a dezvoltat începând cu studiile lui DeBakey și Cooley, care au raportat metoda încununată de succes ce constă în excizia și grefarea segmentului aortic afectat în 1955. La început, mortalitatea operatorie depășea 50%. Astăzi, rata mortalității în caz de reparare a segmentelor aortice cu disecție acută tip A este sub 10%, ceea ce o face comparabilă cu prognosticul slab în caz de terapie medicamentoasă. Intervenția chirurgicală imediată este recomandată la majoritatea pacienților cu disecție aortică acută tip A Stanford.



A

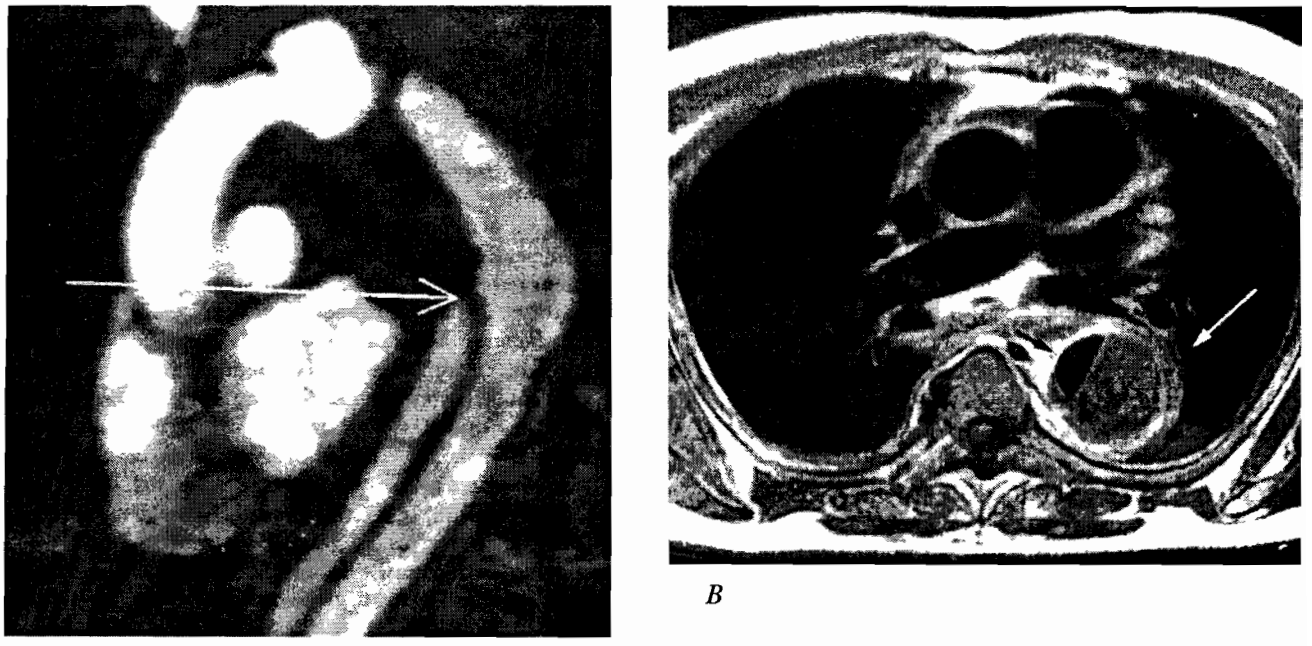


B

Fig. 19-13. Ecocardiografia transesofagiană ce evidențiază disecția aortei ascendente cu clasicul dublu-contur al aortei. Lamboul intimal separă lumenul adevărat (TL) de lumenul fals (FL). *A.* Vedere pe secțiune transversală. *B.* Vedere pe secțiune longitudinală. (*Courtesy of Applebaum and Kronson NYU Medical Center*).

Obiectivele principale ale intervenției chirurgicale sunt: îndepărtarea zonei de eroziune intimală, înlocuirea segmentului aortic afectat sau dilatat, dacă este necesar, obliterarea lumenului fals și redirecționarea fluxului sangvin pe lumenul adevărat și corectarea insuficienței valvulare asociate sau a ischemiei coronariene. Aceste scopuri sunt cel mai bine realizate prin folosirea hipotermiei profunde și a întreruperii circulației (descrisă anterior la Tratamentul anevrismelor arcului aortic). Folosirea întreruperii circulației permite chirurgului să evite clamparea și potențialele leziuni ale aortei afectate și permite realizarea unei anastomoze distale „deschise", sub control vizual direct. La NYU, este folosită o varietate a procedeului de înlocuire a hemiarcului aortic, exclusiv pentru repararea disecției aortice acute tip A. Procedeul include înlocuirea internă a segmentului aortei disecate cu o proteză de Dacron.

Cea mai frecventă cauză de deces postoperator este hemoragia. Realizând o anastomoză cu segmentul distal al arcului aortic de tip „deschis" în cursul întreruperii circulației, aceasta permite localizarea precisă a tuturor straturilor aortei disecate. Anastomozele, de obicei, sunt realizate prin sutura cu fir continuu de polypropylene 4-0; tensiunea excesivă de la nivelul liniei de sutură, care poate produce lacerații la nivelul intimei, poate fi evitată. O dată ce anastomoza distală este completă, grefa protetică este obstruată și fluxul cerebral se restabilește în timp ce se realizează anastomoza proximală. Peretele aortic este închis de jur împre-



A *B*

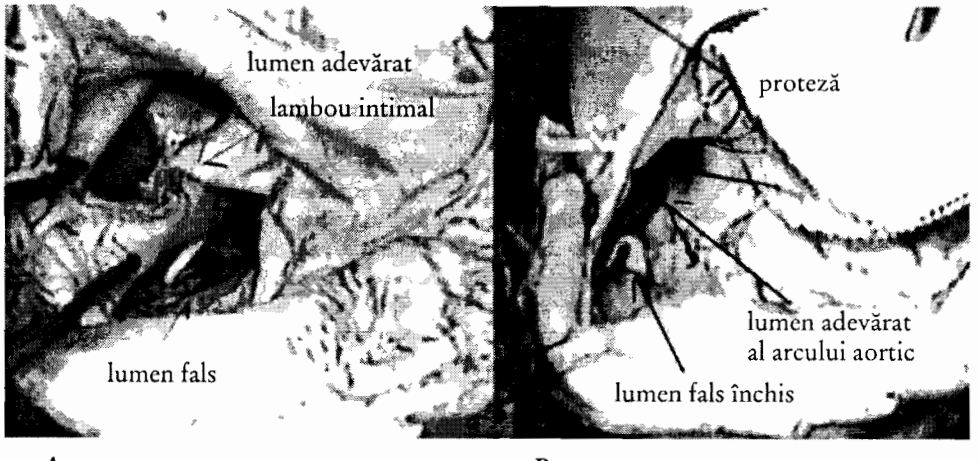
Fig. 19-14. Angiografie RMN cu contrast cu gadolinium cu respirație întreruptă, a unei disecții acute a aortei toracice descendente. *A.* Imagine sagitală oblică ce evidențiază lamboul intimal (*săgeată*) extinzându-se la nivelul aortei abdominale. *B.* Imagine de secțiune transversală a aortei descendente cu vizualizarea lamboului intimal, a lumenului adevărat (*săgeata neagră*) și a lumenului fals (*săgeata albă*). (*Courtesy of GA Krinsky si NM Rofsky, NYU Medical Center*).

jurul grefei prin procedeul de incluziune completă a grefei. Acest procedeu limitează riscul exsanguinării chirurgicale.

Alternativ, aorta poate fi excizată în totalitate, cu îndepărtarea regiunii ce conține eroziunea și a oricărui segment anevrismal. Intima și adventicea sunt recalibrate proximal și distal cu ajutorul unui dispozitiv de întărire de Teflon, obliterând falsul lumen. Proteza de Dacron interpusă termino-terminal este apoi inserată proximal și distal. Această metodă poate fi asociată cu false anevrisme tardive, dar riscul sângerării precoce este crescut.

Miller a raportat că excizia eroziunii intimale nu influențează rata supraviețuirii. În contrast cu aceste observații, experiența NYU sugerează că îndepărtarea eroziunii din circulație este principiul de bază în tratamentul disecției aortice și ar trebui efectuat de câte ori este posibil.

Când valva aortică este interesată în procesul de disecție aortică, apare insuficiența aortică, resuspensia valvei având o eficacitate crescută. Fann și colaboratorii au raportat o durabilitate satisfăcătoare după resuspensia valvei aortice. Experiențele raportate de Galloway la NYU au arătat că pacienții cu insuficiență valvulară severă au fost supuși cu succes procedeului de reparație valvulară folosind metoda reconstrucției valvei adaptată în urma experimentelor cu homografe. Dacă nu se asigură o valvă competentă funcțional, ar trebui realizată înlocuirea valvei aortice; rezultatele pe termen lung sunt excelente după înlocuirea valvei în aceste



A *B*

Fig. 19-15. Tratamentul chirurgical al tipului A Stanford de disecție aortică acută folosind hipotermia profundă și întreruperea circulației, procedeul NYU de reparare a hemiarcului aortic deschis. *A.* Această fotografie arată arcul deschis după ce intima lezată (erodată) a fost îndepărtată de la nivelul aortei ascendente. Lamboul intimal este vizualizat ca separând lumenul adevărat de cel fals. *B.* Lumenul fals a fost obliterat printr-o sutură cu fir continuu care repune intima circumferențial, la stratul extern al aortei. Proteza de Dacron este plasată intern, la nivelul jumătății arcului aortic, servind la îndepărtarea intimei din circulație și redirecționarea fluxului sangvin spre lumenul adevărat distal.

circumstanțe. În general, riscul în procesul reparării disecției aortice acute tip A este relativ scăzut, cu o mortalitate perioperatorie de 5-10% în majoritatea marilor centre medicale. Factorii care cresc riscul operator sunt ruptura, șocul, ischemia viscerală.

Tratamentul chirurgical al disecției de aortă tip B Stanford. În disecția aortică de tip B Stanford cu originea la nivelul aortei toracice descendente, majoritatea pledează pentru terapia inițial medicamentoasă. La 10-15% dintre acești pacienți intervenția chirurgicală de urgență este indicată în caz de apariție a complicațiilor de tipul durerii recurente, hematom mediastinal progresiv, dezunirii, expansiunii acute a rupturii, ischemiei viscerale, ischemiei extremităților, disfuncției neurologice progresive și al disecției retrograde cu interesarea valvei aortice.

Intervenția chirurgicală pentru repararea disecției acute de tip B este realizată prin toracotomie stângă. Scopurile sunt de a exciza zona de eroziune intimală, de obstrucție a lumenului fals și redirecționare a fluxului sangvin prin proteza tubulară în lumenul adevărat al aortei distale. Procedeele chirurgicale folosite pentru a înlocui aorta descendentă afectată de disecție de tip B Stanford sunt identice cu cele descrise anterior la anevrismele aortei toracice.

Rata mortalității operatorii este de 10-15%, deoarece majoritatea reparărilor de disecție aortică de tip B sunt realizate în condiții de urgență. Dacă tratamentul medicamentos inițial a fost încununat de succes și chirurgia de urgență nu este necesară, pacientul este reevaluat la 1-2 luni, și apoi anual. Tratamentul de elecție este recomandat dacă pacientul dezvoltă simptome sau boală anevrismală progresivă.

Prognostic. Disecția aortei, de obicei, apare la pacienții cu hipertensiune arterială cronică și la aceia cu afecțiune degenerativă cronică a aortei. Tratamentul agresiv al hipertensiunii și urmărirea cu atenție a pacientului sunt obligatorii pentru menținerea în viață a acestuia. Lumenul fals rezidual persistent dincolo de locul unde s-a produs repararea, se poate lărgi progresiv și se poate transforma în anevrism în curs de câțiva ani. În studiile raportate de Miller și colaboratorii, ratele de supraviețuire la 5 ani și, respectiv, la 10 ani au fost de 76% și respectiv 37%. Ruptura tardivă produsă la nivelul unui alt segment aortic a apărut la 30% din decesele tardive.

Controlul riguros al hipertensiunii este esențial. Mai multe rupturi aortice fatale au fost consecința întreruperii necorespunzătoare a tratamentului antihipertensiv, apărute la câțiva ani după tratamentul chirurgical al disecției aortice. Formarea tardivă de anevrisme în alte segmente ale aortei apare la cel puțin 30% dintre pacienții cu disecție aortică în cursul primilor 5 ani. De altfel, pacienții cu disecție aortică trebuie monitorizați cu atenție în caz de apariție a oricărui semn de lărgire a aortei; evaluarea anuală CT sau MRI este recomandată pentru prelungirea vieții pacientului.

Bibliografie:

Anevrisme toracice

Considerații generale

Bickerstaff LK, Pairolero PC, et al: Thoracic aortic aneurysms: A population based study. *Surgery* 92:1103, 1982.

Birkedal-Hansen H, Moore WGI, et al: Matrix metalloproteinases; A review. *Crit Rev Oral BioI Med* 4:197, 1993.

Coady MA, Rizzo JA et al: What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms? J *Thorac Cardiovasc Surg*113:476, 1997.

Cooley DA, DeBakey ME: Surgical considerations of intrathoracic aneurysms of the aorta and great vessels. *Ann Surg* 135:660, 1952.

Cooley DA, DeBakey ME: Resection of the entire ascending aorta and fusiform aneurysm using cardiac bypass. *JAMA* 162:1158, 1956.

Deak S, Ricotta JJ, et al: Abnormalities în the biosynthesis of Type III procollagen în cultured skin fibroblasts from two patients with multiple aneurysms. *Matrix* 12:92, 1992.

Finkelmeier BA, Mentzer RM, et al: Chronic traumatic thoracic aneurysm: Influence of operative treatment on natural history: An analysis of reported cases, 1950-1980. *J Thorac Cardiovasc Surg* 84:257, 1982.

Griepp RB, Ergin MA, et al: The natural history of thoracic aortic aneurysms. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 3:258, 1991.

Halloran BG, Baxter BT: Pathogenesis of aneurysms. *Semin Vasic Surg* 8:85, 1995.

Mesh C, Baxter BT, et al:Collagen and elastin gene expression in aortic aneurysms. *Surg* 112:256, 1992.

Pressler V, McNamara JJ: Thoracic aortic aneurysm: Natural history and treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 79:489, 1980.

Tamarina NA, McMillan WD, et al: Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in anenrysms and normal aorta. *Surg* 122:264, 1997.

Vine N, Powell JT: Metalloproteinases in degenerative aortic disease. *Clin Sci* 81:233,1991.

Anevrismele bazei aortei și ale aortei ascendente

Cabrol C, Pavie A, et al: Long-term results with total replacement of the ascending aorta and reimplantation of the coronary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91:17, 1986.

Cameron DE, Gott VL: Composite aortic valve replacement and graft replacement of the ascending aorta plus coronary ostial reimplantation: How I do it. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 5:63, 1993.

Coselli JS, Crawford ES: Composite aortic valve replacement and graft replacement of the ascending aorta plus coronary ostial reimplantation: How I do it. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 5:55, 1993.

Coselli JS, LeMaire SA, et al: Marian syndrome: The variability and outcome of operative management. *J Vasc Surg* 21:432, 1995.

Ergin MA, Griepp RB: Composite aortic valve replacement and graft replacement of the ascending aorta plus coronary ostial reimplantation: How I do it, *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 5:88,1993.

Galloway AC, Colvin SB, et al: Ten-year operative experience with 165 aneurysms of the ascending aorta and aortic arch. *Circulation* 80(suppl I): I-249, 1989.

Gott VL, Gillinov AM, et al: Aortic root replacement: Risk factor analysis of a seventeen-year experience with 270 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109:536, 1995.

Gott VL, Pyeritz RE, et al: Surgical treatment of aneurysms of the ascending aorta in the Marfan syndrome: Results of composite-graft repair in 50 patients. *N Engl J Med* 134:1070, 1986.

Kouchoukos NT: Composite aortic valve replacement and graft replacement of the ascending aorta plus coronary ostial reimplantation: How I do it. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 5:66, 1993.

Kouchoukos NT, Wareing TH, et al: Sixteen-year experience with aortic root replacement: Results of 172 operations. *Ann Surg* 214:308, 1991.

Lytle BW: Composite aortic valve replacement and graft replacement of the ascending aorta plus coronary ostial reimplantation: How I do it. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 5:84, 1993.

Lytle BW, McCarthy PM, et al: Systemic hypothermia and circulatory arrest combined with arterial perfusion of the superior vena cava. Effective intraoperative cerebral protection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109:738, 1995.

Anevrismele arcului aortic

Bavaria JE, Woo YJ, et al: Retrograde cerebral and distal aortic perfusion during ascending and thoracoabdominal aortic operations. *Ann Thorac Surg* 60:345, 1995.

Coselli JS, Biiket S, et al: Aortic arch operation: Current treatment and results. *Ann Thorac Surg* 59:19, 1995.

Crawford ES, Crawford JL:*Diseases of the Aorta.* Baltimore, Williams& Wilkins, 1984.

Ergin MA, Galla JD, et al: Hypothermic circulatory arrest in operations on the thoracic aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107:788, 1994.

Ergin MA, Griepp EB, et al: Hypothermic circulatory arrest and other methods of cerebral protection during operations on the thoracic aorta. *J Card Surg* 9:525, 1994.

Frist WH, Baldwin JC, et al: A reconsideration of cerebral perfusion in aortic arch replacement. *Ann Thorac Surg* 42:273, 1986.

Galloway AC, Colvin SB, et al: Ten-year operative experience with 165 aneurysms of the ascending aorta and aortic arch. *Circulation*80(suppl I): I-249, 1989.

Griepp RB, Stinson EB, et al: Prosthetic replacement of the aortic arch. *J Thorac Cardiovasc Surg* 70:1051, 1975.

Heinemann MK, Buehner B, et al: Use of the „Elephant Trunk Technique" in aortic surgery. *Ann Thorac Surg* 60:2, 1995.

Livesay JJ, Cooley DA, et al: Open aortic anastomosis: Improved results in the treatment of aneurysms of the aortic arch. *Circulation* 66(suppl I):I-122, 1982.

Lytle BW, McCarthy PM, et al: Systemic hypothermia and circulatory arrest combined with arterial perfusion of the superior vena cava: Effective intraoperative cerebral protection, *J Thorac Cardiovasc Surg* 109:738, 1995.

Ott DA, Frazier OH, et al: Resection of the aortic arch using deep hypothermia and temporary circulatory arrest. *Circulation* 58(suppl I): I-227, 1978.

Pagano D, Carey JA, et al: Retrograde cerebral perfusion: Clinical experience in emergency and elective aortic operations. *Ann Thorac Surg* 59:393, 1995.

Svensson LG, Crawford ES, et al: Deep hypothermia with circulatory arrest: Determinants of stroke and early mortality in 656 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:19, 1993.

Anevrismele aortei toacice descendente

Biglioli P, Spirito R, et al: Descending thoracic aorta aneurysmectomy. Left-left centrifugal pump versus simple clamping technique. *Cardiovasc Surg* 3:511, 1995.

Borst HG, Jurmann M, et al: Risk of replacement of descending aorta with a standardized left heart bypass technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107:126, 1994.

Boudghéne F, Sapoval M, et al: Endovascular graft placement in experimental dissection of the thoracic aorta. J *Vasc Interven Radiol* 6:501, 1995.

Cooley DA, Baldwin RT: Technique of open distal anastomosis for repair of descending thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg,* 54:932, 1992.

Coselli JS, Plestis KA, et al: Results of contemporary surgical treatment of descending thoracic aortic aneurysms. Experience in 198 patients. *Ann Vasc Surg* 10:131, 1996.

Crawford ES, Mizrahi EM, et al: The impact of distal aortic perfusion and somatosensory evoked potential monitoring on prevention of paraplegia after aortic aneurysm operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 95:357, 1988.

Galloway AC, Schwartz DS, et al: Selective approach to descending thoracic aortic aneurysm repair: A ten-year experience. *Ann Thorac Surg* 62:1152, 1996.

Kouchoukos NT: Spinal cord ischemic injury: Is it preventable? *Semin Thorac Cardiovaslc Surg.* 3:323, 1991.

Kouchoukos NT, Rokkas CK: Descending thoracic and thoracoabdominal aortic surgery for aneurysm or dissection: How do we minimize the risk of spinal cord injury? *J Thorac Cardiovasc Surg* 5:47, 1993.

Krinsky GA, Rofsky NM, et al: Thoracic aorta. Comparison of gadolinium-enhanced three-dimensional MR angiography with conventional MR imaging. *Radiol* 202:183, 1997.

Laschinger JC, Cunningham JN Jr, et al: Monitoring of somatosensory evoked potentials during surgical procedures on the thoracoabdominal aorta. I. Relationship of aortic crossclamp duration, changes in somatosensory evoked potentials, and incidence of neurologic dysfunction, *J Thorac Cardiovasc Surg* 94:260, 1987.

Laschinger JC, Cunningham JN Jr, et al: Monitoring of somatosensory evoked potential during surgical procedures on the thoracoabdominal aorta. IV. Clinical observation and results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 94:275, 1987.

Lawrie GM, Earle N, et al: Evolution of surgical techniques for aneurysms of the descending thoracic aorta: Twenty-nine years experience with 659 patients. *J Card Surg* 9:648, 1994

Mauney MC, Blackbourne LH, et al: Prevention of spinal cord injury after repair of the thoracic or thoracoabdominal aorta. *Ann Thorac Surg* 59:245, 1995.

Mitchell RS, Dake MD, et al:Endovascular stent-graft repair of thoracic aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111:1054, 1996.

Scheinin SA, Cooley DA: Graft replacement of the descending thoracic aorta: Results of "open" distal anastomosis. *Ann Thorac Surg* 58:19, 1994.

Spencer FC, Zimmerman JM: The influence of ligation of intercostal arteries on paraplegia in dogs. *Surg Forum* 9:340, 1959.

Uceda P, Basu S, et al: Effect of cerebrospinal fluid drainage and/or partial exsanguination on tolerance to prolonged aortic cross-clamping, *J Card Surg* 9:631, 1994.

Verdant A, Cossette R, et al: Aneurysms of the descending thoracic aorta: Three hundred sixty-six consecutive cases resected without paraplegia. *J Vasc Surg* 21:385, 1995.

von Segesser LK, Killer I, et al: Improved distal circulatory support for repair of descending thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg* 56:1373, 1993.

Anevrismele toracoabdominale

Crawford ES, Crawford JL, et al: Thoracoabdominal aortic aneurysms: Preoperative and intraoperative factors determining immediate and long-term results of operations in 605 patients. *J Vasc Surg* 3:389, 1986.

Crawford ES, DeNatale RW: Thoracoabdominal aortic aneurysm: Observations regarding the natural course of the disease. *J Vasc Surg* 3:578, 1986.

DeBakey ME, Crawford ES, et al: Surgical considerations in the treatment of aneurysms of the thoraco-abdominal aorta. *Ann Surg* 162:650, 1965.

Gharagozloo F, Larson J, et al: Spinal cord protection during surgical procedures on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. *Chest* 109:799, 1996.

Griepp RB, Ergin MA, et al: Looking for the artery of Adamkiewicz: A quest to minimize paraplegia after operations for aneurysms of the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112:1202, 1996.

Kazama S, Masaki Y, et al:Effect of altering cerebrospinal fluid pressure on spinal cord blood flow. *Ann Thorac Surg* 58:112, 1994.

Mauney MC, Blackbourne LH, et al: Prevention of spinal cord injury after repair of the thoracic or thoracoabdominal aorta. *Ann Thorac Surg* 59:245, 1995.

Schittek A, Bennink G, et al: Spinal cord protection with intravenous nimodipine: A functional and morphologic evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104:1100, 1992.

Svensson LG, Crawford ES, et al: Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. *J Vasc Surg* 17:357, 1993.

Svensson LG, Stewart RW, et al: Intrathecal papaverine for the prevention of paraplegia after operation on the thoracic or thoracoabdominal aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 96:823, 1988.

Ueno T, Furukawa K, et al: Spinal cord protection: Development of a paraplegia-preventive solution. *Ann Thorac Surg* 58:116, 1994.

Wisselink W, Becker MO, et al: Protecting the ischemic spinal cord during aortic clamping: The influence of selective hypothermia and spinal cord perfusion pressure. *J Vasc Surg* 19:788, 1994.

Disecția aortei

Crawford ES, Svensson LG, et al: Aortic dissection and dissecting aortic aneurysms, *Ann Surg* 208:254, 1988.

Elefteriades JA, Hartleroad J, et al: Long-term experience with descending aortic dissection: The complication-specific approach. *Ann Thorac Surg* 53:11,1992.

Fann JI, Glower DD, et al: Preservation of aortic valve in type A aortic dissection complicated by aortic regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 102:62,1991.

Galloway AC, Colvin SB, et al: Experiences with the surgical repair of type A aortic dissection in 66 patients using the circulatory arrest-graft inclusion technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105:781, 1993.

Guilmet D, Bachet J, et al: Aortic dissection: Anatomic types and surgical approaches. *J Cardiovasc Surg* 34:23, 1993.

Miller DC: Surgical management of acute aortic dissection: New data. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 3:225, 1991.

Miller DC, Mitchell RS, et al: Independent determinants of operative mortality for patients with aortic dissections. *Circulation* 70(suppl I): I-153, 1984.

Roberts W: Aortic dissection: Anatomy, consequences, and causes. *Am Heart J* 101:195, 1981.

Schor JS, Yerlioglu ME, et al: Selective management of acute type B aortic dissection: Long-term follow-up. *Ann Thorac Surg* 61:1339,1996.

Spittell PC, Spittell JA, et al: Clinical features and differential diagnosis of aortic dissection: Experience with 236 cases (1980 through 1990), *Mayo Clin Proc* 68:642, 1993.

Sutton M, Oldershaw P, et al: Dissection of the thoracic aorta: A comparison between medical and surgical treatment. *J Cardiovasc Surg* 22: 195, 1981.

Westaby S: Management of aortic dissection. *Curr Opin Cardiol* 10:505, 1995.

Wolfe WG, Oldham HN, et al: Surgical treatment of acute ascending aortic dissection, *Ann Surg* 197:738, 1983.

CAPITOLUL 20

Bolile arteriale

Kenneth Ouriel şi Richard M. Green

Patologie şi fiziopatologie
Aterogeneza
Trombogeneza
Fiziopatologia obstrucţiei arteriale
Diagnosticul bolii arteriale obstructive
Manifestări clinice
Testarea vasculară diagnostică
Alte proceduri
Anevrisme
Clasificare
Anevrismele aortei abdominale şi arterei iliace
Anevrisme aortice rupte
Anevrisme ale arterei iliace
Anevrisme arteriale viscerale
Anevrisme periferice
Obstrucţia arterială acută
Embolismul arterial
Emboli cardiaci
Emboli ateromatoşi arteriali
Tromboza arterială
Tratamentul chirurgical
Tratamentul trombolitic
Obstrucţia arterială cronică
Boala ocluzivă aortoiliacă
Boala obstructivă infrainghinală
Piciorul diabetic
Boala obstructivă a extremităţii superioare
Boala obstructivă arterială mezenterică şi renală
Ischemia mezenterică acută
Ischemia mezenterică cronică
Boala renovasculară
Hipertensiunea renovasculară
Boala cerebrovasculară extracraniană
Afecţiuni neaterosclerotice
Sindromul aperturii toracice
Boala arterei poplitee
Afecţiuni vasospastice
Sindromul Raynaud
Acrocianoza
Livedo reticularis
Cauzalgia
Arterita inflamatorie
Sindromul antifosfolipidic
Degerătura
Fistule arteriovenoase
Fistule congenitale
Fistule dobândite
Traumatisme vasculare
Consideraţii generale
Traumatisme vasculare extracraniene
Traumatisme ale extremităţilor
Traumatisme vasculare abdominale
Amputaţii
Amputaţiile extremităţii inferioare
Amputaţiile extremităţii superioare
Reimplantarea extremităţii

În anii care au urmat celui de-al doilea război mondial, s-a observat o creştere logaritmică a numărului de pacienţi care urmau un tratament pentru boli ale arterelor periferice. Astăzi, se efectuează anual în Statele Unite aproximativ 1 milion de reconstrucţii arteriale. Deoarece populaţia geriatrică creşte cu o rată disproporţională comparativ cu populaţia generală, incidenţa bolii vasculare periferice va creşte corespunzător.

Inevitabil, evoluţia chirurgiei vasculare a aşteptat dezvoltarea arteriografiei, anesteziei, anticoagulării, transfuziei sangvine şi a materialelor sintetice de grefare. Cu toate acestea, Hallowell din Anglia a raportat prima operaţie arterială cu succes în 1759, când a efectuat o reparare arterială laterală a unei plăgi traumatice. În 1877 i s-a atribuit lui Eck prima anastomoză oficială a unui vas sanguin, când a suturat vena portă la vena cavă inferioară, la un câine. Două decenii mai târziu, Murphy efectua prima anastomoză arterială termino-terminală la o fiinţă umană, când, după excizia unei fistule arteriovenoase la coapsă, a reunit cu succes artera femurală prin învaginarea capătului proximal în cel distal. Alexis Carrel şi Charles Guthrie au avut succese remarcabile ca urmare a eforturilor de colaborare începute în 1904. Ei au iniţiat utilizarea tehnicii Dorfler de suturare completă a tuturor straturilor peretelui vascular, iar în 1912 Carrel a primit Premiul Nobel în fiziologie şi medicină pentru lucrările sale despre transfuzia sangvină, tehnica de sutură vasculară şi transplantul de organe la animale de experienţă.

Progresele rapide în chirurgia vasculară au început după cel de-al doilea război mondial, debutând cu tratamentul leziunilor arteriale prin endarterectomie de către Santos, în 1947 și cu by-passul prin utilizarea de vene autologe de către Kunlin, în 1951. Dubost a fost primul care a înlocuit un anevrism de aortă abdominală cu o homografă în 1951, iar în anul următor, Voorhees și Blakemoore au utilizat o grefă fabricată sintetic. Succesul tratamentului unei boli carotidiene a fost raportat pentru prima dată de Eastcoat, Pickering și Rob în 1954, când bifurcarea simptomatică a carotidei a fost rezecată și reanastomozată; 2 ani mai târziu, Cooley și colegii săi publicau un raport al endarterectomiei de carotidă pentru o boală stenotică.

PATOLOGIE ȘI FIZIOPATOLOGIE

Aterogeneza

Traumatismul vascular și formarea trombusului constituie evenimentele majore în formarea și evoluția unei leziuni aterosclerotice. Supoziția cea mai larg acceptată asupra originii aterogenezei, ipoteza „răspunsului la traumatism", a fost avansată de Ross în 1986. Au fost propuse trei categorii de leziuni vasculare de severitate progresivă (Tabel 20-1). În tipul I de leziune există o alterare funcțională a celulei endoteliale, fără modificări morfologice. S-a presupus că leziunea poate apărea de la afectarea fluxului în anumite părți ale arborelui arterial. Acumularea de lipide în macrofage și „celulele spumoase" pline cu lipide reprezintă semnul cel mai precoce al aterosclerozei. Tipul II de afectare începe cu eliberarea produșilor toxici din macrofage. Aderarea ulterioară a trombocitelor la locurile lezate și eliberarea unei varietăți de factori de creștere determină migrarea și proliferarea celulelor musculare netede primitive și dezvoltarea unei leziuni „fibrointimale". În a treia decadă de viață, unele dintre aceste leziuni devin plăci moi acoperite de celule musculare netede și colagen ce înconjoară materialul lipidic. Leziunile de tip III se caracterizează prin fisuri și rupturi ale plăcii, cu penetrarea în tunica medie, expunerea colagenului fibrilar, creșterea aderenței și activării plachetare, formarea trombusului și proliferarea extinsă a celulelor musculare netede. Acest trombus mural depozitat la locul rupturii plăcii este important în progresiunea plăcii aterosclerotice.

Trombocitele. Durata de timp a răspunsului plachetar a fost caracterizată prin modele experimentale de traumatism. Faza I apare o dată cu depozitarea trombusului alcătuit din trombocite și fibrină, debutând imediat după lezare și fiind completă în 24 de ore. Celulele musculare netede din tunica medie încep să prolifereze în 24 de ore. Faza a II-a începe la 4 zile după traumatism și continuă până în ziua a 14-a, fiind caracterizată prin migrarea celulelor musculare netede în intimă. Faza a III-a durează din ziua a 14-a până la 3 luni și este marcată de procesul de îngroșare a intimei și acumularea matricei extracelulare. La porci, lipsa factorului von Willebrand, o proteină importantă în aderarea plachetară la peretele vaselor lezate, nu determină ateroscleroza spontană. Mai mult, iepurii, având trombocitopenie, când suferă leziuni prin balonul de cateter, nu dezvoltă același grad de îngroșare intimală ca animalele cu un număr normal de trombocite. Aceste observații atestă importanța trombocitelor în aterogeneză.

Macrofagele. Macrofagele sunt implicate în stadiile inițiale ale aterogenezei. Aceste celule multifuncționale facilitează transportul și oxidarea colesterolului, secretă un factor de creștere mitogenic care stimulează proliferarea celulelor musculare netede și generează produși toxici care determină afectarea endotelială. Cel mai important, macrofagele eliberează proteaze ce digeră matricea extracelulară, care este responsabilă de ruptura plăcii, ceea ce conduce la tromboză.

Ruptura plăcii. Endoteliul intact nu este reactiv la trombocite. Date patologice recente la pacienții care au decedat prin fenomene cardiace arată că ocluzia arterei coronare rezultă din episoade recurente de ruptură a plăcii care era acoperită secvențial de un strat de trombus de vârste variate, într-un proces repetitiv. Progresiunea unei stenoze de la un grad ușor de reducere a diametrului la ocluzia totală poate apărea foarte rapid, determinând ischemie distală sub forma unui accident cerebrovascular, infarct miocardic sau gangrena extremității inferioare. S-a constatat intraoperator sau la examenul postmortem că mulți dintre acești pacienți au plăci rupte de dimensiune mică spre moderată, bogate în lipide și că stenoza severă sau ocluzia constituie rezultatul, în principal, al unui trombus suprapus. Studiile angiografice la pacienții cu infarct miocardic acut care au primit tratament trombolitic au arătat că o proporție considerabilă dintre acești pacienți au un procent de stenoză mai mic de 70%. O placă moale, bogată în lipide, de severitate ușoară spre moderată este mai predispusă la ruptură față de o placă fibroasă, calcificată, din cauza conținutului său mare de grăsimi. O dată ce s-a format un trombus într-o zonă de leziune vasculară, va apărea o depunere suplimentară de cheag. Trombusul luminal este el însuși trombogenic, favorizând

Tabel 20-1

Ipoteza răspunsului la traumatism a aterogenezei

Faza leziunii	*Structura timpului*	*Mecanism*	*Rezultate*	*Aspect*
I	Prima zi	Anomalii ale fluxului	Depozitarea trombusului plachetar și acumularea de macrofage bogate în lipide (celule spumoase)	Modificări ale intimei cu o peliculă de trombus pe suprafața luminală
II	Ziua 1- ziua 14	Eliberarea produșilor din plachete și macrofage	Migrarea celulelor musculare în placă	„Leziune fibrointimală"
III	Ziua 14 - 3 luni	Ruptura plăcii și expunerea colagenului	Creșterea depozitării de plachete și proliferarea celulelor musculare netede modificate	Acumularea matricei extracelulare și depozitarea crescută a trombusului

depunerea continuă. Procesul avansează în lumenul vascular, determinând o creștere suplimentară a gradului de stenoză și o creștere a forței de forfecare. Această forță crescută de forfecare stimulează mai mult activarea și depozitarea trombocitelor, iar ciclul se repetă până când apare ocluzia.

Efectul tutunului. Fumatul de țigarete are un efect bine documentat asupra aterogenezei. Studiul Framingham a demonstrat o incidență a bolii periferice vasculare de 0,65% la fumători, comparativ cu 0,22 % pentru nefumători. Alte studii au arătat că riscul pentru dezvoltarea claudicației intermitente este de cincisprezece ori mai mare la fumători și de șapte ori mai mare la femeile fumătoare față de nefumători. Incidențele anevrismelor aortice abdominale, ale amputațiilor, acidentului cerebrovascular și infarctului miocardic sunt toate semnificativ mai mari la fumători.

Mecanismele prin care fumatul își exercită efectul asupra aterogenezei sunt complexe. Nicotina și monoxidul de carbon par să fie constituenții cei mai periculoși. În plus față de efectele sistemice ale frecvenței cardiace crescute, presiunii arteriale crescute și transferului redus de oxigen miocardic, aceste componente exercită efecte adverse asupra endoteliului vascular. Monoxidul de carbon determină creșterea permeabilității peretelui vascular pentru lipide. Aceasta este importantă deoarece nicotina produce niveluri crescute de acizi grași liberi circulanți, care măresc depozitarea de lipide intracelular. Nicotina infuzată experimental la cadavre determină o mărire semnificativă a celulelor endoteliale în circulație. Această caracteristică a fost reprodusă la ființa umană după fumatul a doar două țigarete. Nicotina reduce, de asemenea, sinteza celulară de prostaciclină (PGI_2), cel mai puternic inhibitor al agregării plachetare și promovează producerea de tromboxan A_2, care favorizează agregarea plachetară. Alte efecte adverse ale fumatului sunt creșterea vâscozității sangvine și a nivelurilor de fibrinogen și lipoproteine cu densitate redusă (LDL) și scăderea nivelurilor de lipoproteine cu densitate crescută (HDL).

Întreruperea fumatului reduce incidența amputației și crește longevitatea la pacienții cu boală vasculară periferică, îmbunătățește distanța de mers la pacienții cu claudicație și scade riscul de accident cerebrovascular și infarct miocardic la populația generală. Industria tutunului a răspuns la aceste informații cu așa numita producție de țigarete ușoare. Țigaretele cu filtru scad expunerea la gudroane și se asociază cu o mortalitate prin cancer mai mică față de țigaretele fără filtru. Totuși, țigaretele cu filtru nu se asociază cu nici o reducere a ratelor de mortalitate cardiovasculară. Astfel, cea mai importantă recomandare profilactică pe care medicii o pot da pacienților este aceea de a se abține de la fumat.

Prevenire. Deoarece plăcile bogate în lipide și tromboza ulterioară joacă un rol major în aterogeneză, strategiile pentru prevenire sunt focalizate pe manipularea metabolismului lipidic și a funcției plachetare.

Reducerea lipidică. Dovada regresiei leziunilor ateroscleroticе umane este dificil de obținut, din cauza lipsei metodelor sigure de a măsura seriat extensia procesului. Investigațiile angiografice la pacienții cu plăci arteriale coronariene și femurale sugerează că o anumită regresie apare prin utilizarea medicamentelor care scad lipidele. Aceste studii au arătat o mică creștere a dimensiunii lumenului rezidual și denotă că regresia este limitată la plăcile moi, bogate în lipide și nu la plăcile extinse, fibroase, calcificate. Astfel, utilitatea clinică pare să fie limitată la leziunile precoce, asimptomatice, fără stenoză sau obstrucție semnificative. Programul Național de Educație pentru Colesterol a propus ca persoanele fără boală vasculară să mențină un nivel de colesterol LDL de 130 mg/dl sau mai puțin. Un pacient cu un nivel mai mare de 160 mg/dl trebuie tratat cu medicamente care reduc colesterolul dacă dieta și efortul fizic nu reduc nivelurile la limite acceptabile.

Terapia antiplachetară. Interacțiunea dintre trombocite și peretele vascular este dependentă de echilibrul dintre tromboxanul A_2 și PGI_2. Celulele endoteliale produc PGI_2, care este responsabilă de unele dintre proprietățile tromborezistente ale endoteliului vascular. În plus, PGI_2 crește activitatea colesterol-ester-hidroxilazei, indicând un feedback pozitiv între sistemul PGI_2 și acumularea de lipide în peretele vascular. S-a dovedit că eliberarea PGI_2 din țesutul arterial aterosclerotic este semnificativ mai mică decât din țesutul arterial normal. La pacienții cu tromboză arterială, trombocitele produc mai mult tromboxan A_2 decât în mod normal.

Aspirina inhibă activarea plachetară indusă de eliberarea tromboxanului A_2 și este medicamentul antiplachetar cel mai frecvent utilizat. Aspirina se leagă ireversibil la locusul activ al ciclooxigenazei, inhibând conversia acidului arahidonic la tromboxan A_2 în trombocite și la PGI_2 în endoteliu. Teoretic, aspirina are limite ca agent antiplachetar, deoarece agregarea trombocitară este un mecanism complex care poate fi inițiat și prin adenozin difosfat (ADP) și trombină, în absența tromboxanului A_2. O singură doză de aspirină determină un defect trombocitar care durează cel puțin 7 zile. Efectul asupra endoteliului durează o perioadă mai mică de timp, probabil deoarece endoteliul poate sintetiza noi enzime, în timp ce plachetele nu pot. Studiile asupra fragmentelor vasculare umane au relevat că dozele de aspirină de 40 mg/zi inhibă atât formarea de PGI_2 din peretele vascular, cât și a tromboxanului A_2, cu un efect mai mare asupra ultimului. Sunt disponibile puține date despre eficacitatea altor agenți antiplachetari care acționează pe calea inhibiției selective a tromboxanului A_2, prin inhibarea fosfodiesterazei (dipiridamol și iloprost), a inhibiției trombinei (heparină, hirudină și analogi de hirudină), a inhibitorilor receptorilor membranari plachetari (ticlopidină 7E3) sau inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) (cilazapril).

Studii clinice mari au evaluat rolul medicamentelor antiplachetare în profilaxia infarctului miocardic și a accidentului cerebrovascular. Per global, indiferent de indicație, terapia antiplachetară a fost cea mai eficientă în primul an de tratament, a existat un beneficiu mai mic, dar încă semnificativ în al doilea an și nu a existat beneficiu în al treilea an sau mai târziu. O reducere de 25% a riscului cumulativ este independentă de categoriile de boală, vârstă, sex, presiune sangvină și tipul de tratament antiplachetar. O analiză separată a grupurilor de accident cerebral a arătat că terapia antiplachetară la pacienții cu risc crescut determină o scădere a apariției accidentului ocluziv, o mică creștere a numărului de accidente hemoragice și o reducere substanțială și net semnificativă a incidenței globale a accidentelor cerebrale. Efectul terapiei antiplachetare asupra accidentului cerebrovascular la pacienții cu risc scăzut, cu alte cuvinte ca prevenție primară, este neclar. S-a demonstrat că la un grup cardiac, terapia antiplachetară reduce incidența infarctului miocardic nonfatal cu 33 %. Spre deosebire de grupul cu accident cerebrovascular, efectul cardiac a fost observat atât în prevenția primară, cât și în cea secundară.

Trombogeneza

Trombogeneza este concepută ca interacțiunea dintre trei procese: coagularea, depozitarea plachetelor și tromboliza. Secvențele de coagulare implică proteinele de coagulare din plasmă, finalizându-se prin clivarea fibrinogenului și depunerea matricei de fibrină. Secvențele plachetare implică activarea substanțelor în plasmă și, în acest fel, sunt strâns legate de procesul coagulării. Rezultatul final al acestor interacțiuni este activarea, adeziunea și agregarea trombocitelor la locul unde integritatea endoteliului este alterată. Procesul de tromboliză implică clivarea fibrinei prin plasmină pentru a menține permeabilitatea luminală și perfuzia tisulară în cazul trombozei vasculare.

Coagularea. Procesul de coagulare implică un mecanism în cascadă, cu activarea proteinelor de coagulare prin două căi: calea intrinsecă și calea extrinsecă. Multora dintre proteinele de coagulare li s-a atribuit un număr roman de către Comitetul Internațional al Nomenclaturii Factorilor de Coagulare Sangvină.

Există două teste de laborator care sunt larg utilizate pentru a evalua eficacitatea anticoagulării. Timpul parțial de tromboplastină activată (aPTT) reflectă activitatea potențială a căii intrinseci de coagulare, iar timpul de protrombină (PT) conferă un indice al sistemului extrinsec. Factorii dependenți de vitamina K - II, VII, IX și X sunt sintetizați în ficat prin mecanisme dependente de gama carboxilare. Compușii warfarinici inhibă producerea factorilor dependenți de vitamina K. Controlul terapeutic al anticoagulării warfarinice este monitorizat cel mai bine prin PT. Heparina realizează anticoagularea prin acțiunea ei asupra antitrombinei III, un inhibitor puternic al factorului X și al altor compuși, iar controlul terapeutic este monitorizat în general prin aPTT.

Calea de coagulare intrinsecă este inițiată prin activarea factorului Hageman (factorul XII) de către o varietate de substanțe, printre care colagenul, tripsina și endotoxina. Factorul XII activat catalizează, în schimb, conversia factorului XI la forma sa activată, iar cascada continuă în acest mod prin factorul IX și X. Factorul X activat accelerează conversia protrombinei la trombină, iar trombina clivează fibrinopeptidul A din fibrinogen pentru a forma monomerul de fibrină. Trombina activează, de asemenea, factorul XIII pentru a forma legături covalente între monomerii de fibrină solubili, determinând forma stabilă, insolubilă a cheagului de fibrină.

Calea extrinsecă este inițiată prin eliberarea tromboplastinei (factor tisular) din celulele endoteliale lezate, care catalizează activarea factorul X. Cascada coagulării urmează apoi calea comună pentru a se termina cu formarea polimerului de fibrină insolubil.

Există alți câțiva factori care sunt importanți în mecanismele de coagulare. Proteinele C și S sunt factori dependenți de vitamina K, ce inactivează factorii V și VIII, funcționând astfel ca anticoagulanți naturali. Calciul (factorul IV) este util în activarea aproape a tuturor reacțiilor de coagulare, ceea ce explică mecanismul anticoagulant al chelatorilor de calciu de tipul acidului etilendiaminotetraacetic (EDTA) și a compușilor citrat-fosfat-dextrozici. Kininogenii cu greutate moleculară mare funcționează împreună cu prekalikreina pentru a orienta factorii XII și XI spre suprafețele încărcate negativ care le potențează activarea.

Depozitarea plachetelor. Trombocitele sunt fragmente citoplasmatice delimitate de membrană (anucleate) din megacariocitele din măduva osoasă. Funcția trombocitară este esențială în etanșeizarea defectelor vasculare prin formarea unui tampon plachetar. Endoteliul intact ascunde în mod normal glicoproteinele adezive (factorul von Willebrand, fibronectină și colagen) de elementele sangvine, limitând astfel aderarea trombocitelor la locurile leziunilor vasculare. Traumatizarea endoteliului determină aderarea trombocitelor la peretele vascular, pe măsură ce factorul von Willebrand se leagă de colagenul subendotelial expus și de glicoproteinele membranei trombocitare Ib și IIb/IIIa pentru a forma o punte între colagen și plachete.

Activarea trombocitelor urmează aderării, mediată prin agenți de tipul ADP, tromboxanului A_2, colagenului, epinefrinei și trombinei. Acidul arahidonic plachetar este eliberat din fosfolipidele membranare și este metabolizat sub acțiunea ciclooxigenazei la prostaglandinele G_2 și H_2, un proces care este blocat de aspirină. Aceste prostaglandine intermediare sunt convertite ulterior la agentul puternic agregant plachetar, tromboxan A_2. Tromboxanul A_2 produce activarea plachetară prin interacțiunea cu un receptor localizat pe suprafața trombocitelor; astfel, ca să fie eficient, el trebuie să iasă din trombocit pentru a se lega la același trombocit sau la cel vecin.

Trombocitele activate suferă un proces cunoscut ca reacția de eliberare, cu migrarea granulelor plachetare spre membrana celulară și eliberarea conținutului lor. Granulele alfa conțin fibrinogen, factorul plachetar 4, factorul de creștere derivat din plachete, factorul von Willebrand și fibronectina. Secreția acestor agenți din trombocite amplifică procesul activării, conducând la stimularea trombocitelor învecinate și inițierea agregării plachetare. Este important de notat că secvența acidului arahidonic nu este absolut necesară pentru activarea plachetară. Cu toate că trombocitele tratate cu aspirină nu pot genera tromboxan A_2, doi agoniști, trombina și colagenul, pot determina eliberarea conținutului plachetar depozitat în granule, chiar când calea acidului arahidonic este blocată.

Agregarea plachetară apare prin adeziunea coezivă trombocit-trombocit, în principal prin intermediul unui mecanism care implică fibrinogenul și glicoproteina plachetară IIb/IIIa. Glicoproteina IIb/IIIa este un receptor trombocitar distribuit foarte dens pe membrana celulară, cu până la 50.000 molecule prezente pe un trombocit activat. Glicoproteina IIb/IIIa este unică prin capacitatea ei de a lega multipli liganzi, inclusiv factorul von Willebrand și fibrinogenul, datorită situsurilor ei de legare pentru tripeptidul arginin-glicin-acid aspartic (RGD, utilizând nomenclatura peptidică cu o singură literă), o secvență care este prezentă în toți liganzii care se leagă de receptor. Prin locusul său RGD, fibrinogenul se leagă de receptorii glicoproteici IIb/IIIa de la două trombocite și formează o punte între cele două plachete, inițiind procesul de adeziune trombocit la trombocit și formarea unui tampon trombocitar.

Tromboliza. Tromboliza unui cheag format implică acțiunea plasminei, o enzimă proteolitică generată prin activarea plasminogenului. Activatorii plasminogenului sunt prezenți în endoteliu și plasmă (activatorul tisular al plasminogenului [t-PA]) și pot fi sintetizați din surse bacteriene (streptokinaza) sau prin tehnici de cultură a celulelor parenchimatoase renale (urokinaza). Factorul XIIa și prekelikreina activează, de asemenea, plasminogenul. Inhibiția plasminei apare în principal prin acțiunea α_2-antiplasminei. Legarea plasminei plasmatice libere la antiplasmină este esențială pentru controlul fiziologic al trombolizei, pentru a preveni o stare de fibrinoliză sistemică.

Plasmina lizează atât fibrinogenul, cât și fibrina, producând fragmentele proteolitice X, Y și A până la E. Confirmarea de laborator a trombolizei este realizată prin măsurarea nivelului produșilor generici de degradare a fibrinei sau a *dimerului D*, un fragment unic format prin legarea covalentă a două jumătăți de fragmente D.

Fiziopatologia obstrucției arteriale

Fluxul sangvin arterial periferic urmează principiile fizice ale dinamicii fluidelor după cum o descrie principiul lui Bernoulli, care caracterizează modificările de energie a lichidelor care circulă prin conducte și legea Poiseuille care descrie efectele vâscozității asupra fluxului sangvin. O explicație completă a acestor legi și impactul variabilelor în circulație depășește scopul acestui text. Există, totuși, un număr de concepte care sunt necesare pentru înțelegerea bazelor fiziopatologiei bolii arteriale ocluzive.

Stenoza arterială critică. O stenoză critică este definită ca acel grad de îngustare suficient pentru a produce o scădere presională. Gradientele de presiune apar ca rezultat al pierderilor de energie și nu devin evidente până când suprafața pe secțiune transversală a unui vas nu este redusă cu mai mult de 75%. În practică, măsurarea precisă a suprafeței îngustate este dificil de obținut deoarece majoritatea plăcilor sunt neregulate. Totuși, dacă leziunea este concentrică, o reducere de 75% a suprafeței corespunde cu o scădere a diametrului de 50%. Pierderile de energie depind și de amplitudinea fluxului sangvin care trece prin stenoză, iar fluxul sangvin este determinat prin presiunea sangvină și rezistența circulației distale. Astfel, în sistemele coronarian și carotidian, unde rezistențele periferice sunt reduse, o stenoză critică poate fi atinsă printr-o îngustare luminală mai mică decât în circuitele cu rezistență mai mare, de tipul vaselor extremității inferioare. Acest fenomen explică, de asemenea, cum o leziune a arterei iliace care pare nesemnificativă pe arteriografie poate restricționa sever activitățile unui pacient când rezistența în circulația distală este redusă în timpul efortului.

Lungimea stenozei este de departe mai puțin importantă decât diametrul său. În ecuația Poiseuille, lungimea este reprezentată la puterea întâi, în timp ce raza este ridicată la puterea a patra. Dublând lungimea unei stenoze, se dublează pierderea de energie, însă reducând la jumătate raza, pierderile cresc de șaisprezece ori. O pierdere semnificativă de energie apare, de asemenea, la intrarea și la ieșirea din stenoză, unde deficitele sunt proporționale cu puterea a patra a raportului dintre diametrul segmentului normal și al segmentului stenotic. Astfel, stenozele separate cu diametru egal sunt mai semnificative decât o stenoză izolată cu același diametru și a cărei lungime egalează suma lungimilor a două leziuni independente.

Circulația colaterală. Reducerea fluxului spre patul circulator distal de o stenoză depinde de rețeaua colaterală, un grup de căi preexistente care se dilată pe măsură ce se produce stenoza în vasul arterial principal. Circulația colaterală poate oferi un flux distal de ocluzie suficient pentru a păstra viabilitatea. Totuși, perfuzia prin canalele colaterale nu este niciodată la fel de eficientă ca printr-o arteră permeabilă, deoarece rezistența rețelei colaterale depășește întotdeauna pe cea din artera majoră. Cu toate că fluxul arterial poate fi normal în repaus, efortul va evidenția aproape întotdeauna anormalitățile în fluxul arterial.

Autoreglarea. Vasele sangvine din mușchii scheletici sunt inervate prin fibre nervoase vasoconstrictoare și vasodilatatoare, dar aceste acțiuni sunt înlocuite prin metaboliții produși local. Termenul de *autoreglare* se referă la capacitatea paturilor vasculare de a oferi un flux sangvin constant, indiferent de presiunile de perfuzie. Această adaptabilitate constituie rezultatul unui răspuns miogenic al peretelui vascular la mediul chimic local. Mecanismul nu este eficient și fluxul nu este menținut când presiunile de perfuzie scad sub 20-30 mmHg pentru mușchiul scheletic și 50-60 mmHg pentru creier.

Efectul efortului. Fluxul sanguin în repaus este scăzut la pacienții cu durere ischemică de repaus, dar este normal la pacienții cu claudicație intermitentă, datorită circulației colaterale și autoreglării. Totuși, la efort, arteriolele intramusculare se dilată, rezistența scade, fluxul crește și se dezvoltă un gradient de presiune dincolo de stenozele arteriale și canalele colaterale. Un puls pedios anterior palpabil se poate pierde pe măsură ce presiunea distală scade. Fluxul sanguin este insuficient pentru a îndeplini necesitățile tisulare locale. Metaboliții se acumulează, producând durerea caracteristică din claudicația intermitentă.

DIAGNOSTICUL BOLII ARTERIALE OBSTRUCTIVE

Manifestări clinice

Boala arterială periferică aterosclerotică este un proces generalizat. Este posibil ca pacientul care prezintă simptomele bolii vasculare periferice să aibă și un anumit grad de afectare a arterelor coronare. Peste 50% din mortalitatea ca urmare a reconstrucției arteriale de orice tip este atribuită fenomenelor cardiace. Hertzer și colaboratorii au constatat în arteriogramele coronariene pe care le-au efectuat la 1000 de pacienți consecutivi, care au fost supuși unor proceduri vasculare elective, că peste 90% din pacienți au boală arterială coronariană evidentă. Boala triplu-vasculară a fost identificată la 30% din acești pacienți.

În ciuda prevalenței înalte a bolii coronariene la pacienții cu boală vasculară periferică, nu s-a constatat că arteriografia coronariană de rutină este o metodă eficientă de screening. Riscul morbidității cardiace perioperatorii poate, totuși, să fie prezis prin indicele de risc cardiac Goldman și alți indici care clasifică pacienții în grupuri de risc în funcție de parametri cum sunt vârsta, tipul și contextul intervenției, starea medicală generală, istoricul cardiac și concluziile electrocardiogramei (ECG). Sensibilitatea indicelui Goldman nu este la fel de mare cum s-a arătat inițial și mulți pacienți cu risc crescut de morbiditate perioperatorie vor scăpa detecției. Recomandările pentru evaluarea cardiacă preoperatorie sunt discutate în secțiunea despre anevrisme, însă se aplică tuturor tipurilor de reconstrucție arterială electivă.

Obstrucția arterială acută. Pacienții cu obstrucție arterială acută necesită frecvent tratament prompt din cauza naturii catastrofice a simptomelor lor. Este esențial ca medicul curant să intervină repede, deoarece procesul poate deveni rapid ireversibil. Nu există un timp fix după apariția ocluziei acute ca ischemia să fie ireversibilă și reperfuzia să nu mai fie indicată. Intervalul de timp depinde de statusul preocluziv, adică de starea circulației colaterale. Examinarea extremității constituie, astfel, singurul și cel mai important determinant al urgenței.

P-urile ischemiei acute. Caracteristicile principale ale ischemiei arteriale acute încep fiecare cu litera *p*. Ele sunt: absența pulsului, paloare, poikilotermie (tendința de a se în-

drepta spre temperatura ambiantă), durere (pain), parestezie și paralizie.

O dată ce s-a stabilit diagnosticul de ischemie arterială acută, sediul ocluziei este localizat prin absența pulsului la examinarea fizică; de exemplu, prezența unui puls femural palpabil în regiunea inghinală, în absența palpării pulsului popliteu localizează sediul obstrucției la nivelul arterei femurale superficiale. Pulsurile distale nu sunt palpabile la pacienții cu ischemie acută a unei extremități și pot sau nu să fie detectabile prin ultrasonografia Doppler. Prezența doar a semnalelor Doppler are o mică relevanță asupra prezenței sau absenței ischemiei. Prezența unui semnal audibil și urgența revascularizării este determinată de gradul circulației colaterale din jurul ocluziei. O determinare obiectivă a eficacității circulației poate fi făcută doar prin măsurarea presiunilor segmentare Doppler. O ocluzie prin embolie a unei extremități normale anterior va fi slab colateralizată, în timp ce o ocluzie trombotică a unui vas stenotic este de obicei bine colateralizată. Paloarea se asociază cu scăderea perfuziei tegumentare și este însoțită frecvent de poikilotermie.

Durerea este prezentă la marea majoritate a pacienților cu ischemie acută. Nu este un criteriu constant la o extremitate fără sensibilitate, la un pacient pe ventilație mecanică sau la un pacient inconștient. La acești pacienți ischemia acută trebuie să se bazeze pe alte semne.

Nervii periferici sunt țesuturile cele mai sensibile ale extremității. Din acest motiv, cele mai importante semne pentru evaluarea gradului de ischemie sunt cele neurologice, și anume, parestezia și paralizia. O extremitate care este paralizată din cauza ischemiei va dezvolta cu siguranță gangrenă dacă este lăsată netratată. Caracteristicile neurologice cele mai precoce în ischemia acută a extremității inferioare se găsesc în aria de inervație a nervului peroneal și constau în hipoestezie în primul spațiu metatarsian, incapacitatea dorsoflexiei degetului mare și în final căderea piciorului. Dacă este prezent oricare dintre aceste semne neurologice este indicată revascularizarea imediată.

Ischemia arterială cronică. Ischemia arterială cronică este aproape întotdeauna determinată de boala aterosclerotică ocluzivă și se asociază cu perfuzia tisulară inadecvată pentru îndeplinirea necesităților metabolice ale organului terminal. La unii pacienți aceasta apare doar când necesitățile sunt crescute, cum ar fi în timpul efortului, și determină simptomul claudicației intermitente, cea mai frecventă acuză a pacienților cu ischemie arterială cronică. Durerea este simțită în timpul efortului în regiunea grupurilor musculare mari, distal de obstrucția sau stenoza arterială și dispare treptat pe măsură ce activitatea încetează. Toleranța la mers este diminuată pe măsură ce gradul de insuficiență arterială crește. Simptomul claudicației intermitente izolate nu arată că extremitatea este amenințată imediat. El indică, totuși, că pacientul are o rată de mortalitate cardiovasculară la 10 ani de până la cincisprezece ori mai mare decât cei fără boală ocluzivă arterială periferică. Această observație necesită evaluarea atentă și tratamentul bolii cardiovasculare primare, incluzând modificarea factorilor de risc.

Când necesitățile metabolice nu mai pot fi satisfăcute în repaus înseamnă că există o stare de ischemie critică și, pentru a evita afectarea tisulară, este indicată revascularizarea. Simptomele pot lua forma durerii ischemice de repaus, ulcerațiilor care nu se vindecă sau gangrenei france. Durerea ischemică de repaus este o durere de tipul arsurii constante care implică tipic piciorul distal, apare când piciorul este ridicat și se ameliorează când piciorul este atârnat la marginea patului. Durerea de repaus poate fi deosebită de alte tipuri de durere severă a piciorului, deoarece pacienții cu alte cauze cum este neuropatia diabetică nu au aceeași dependență de poziție.

Examinarea fizică. Diagnosticul, sediul ocluziei și extensia bolii pot fi determinate aproape întotdeauna prin examenul fizic al pacientului. O examinare vasculară completă implică inspecția, auscultația și palparea. Tegumentul este inspectat pentru modificările de culoare și integritate, starea unghiilor și prezența sau absența părului. Stetoscopul se utilizează pentru gât, abdomen și regiunea inghinală și se ia presiunea arterială la ambele brațe. Se palpează pulsurile la extremitatea superioară (brahial, radial și ulnar) și la cea inferioară (femural, popliteu, tibial posterior și dorsal al piciorului). Se palpează abdomenul pentru prezența expansiunii aortice. Se ridică picioarele și se notează culoarea lor. Extremitățile perfuzate normal nu se albesc, în timp ce cele cu ischemie semnificativă se vor albi la ridicarea deasupra nivelului inimii. Se coboară apoi picioarele și se notează timpul necesar până la umplerea capilară. În sfârșit, se plasează picioarele în poziție de atârnare. Picioarele sever ischemice prezintă o colorare roșu-cireașă cunoscută ca rubor de atârnare.

Testarea vasculară diagnostică

Diagnosticul vascular neinvaziv s-a evidențiat ca o metodă importantă de screening, evaluare preoperatorie și urmărire postoperatorie a pacienților cu boală vasculară periferică. Îmbunătățirile instrumentelor și tehnicilor au condus la dezvoltarea unor metode corecte de definire a semnificației anatomice și fiziologice a leziunilor sistemului vascular periferic, cu un mic disconfort pentru pacient.

Detectorul de flux ultrasonic Doppler este instrumentul cel mai frecvent utilizat pentru diagnosticul vascular. El detectează modificarea frecvenței ultrasunetului reflectată prin mișcarea particulelor în sânge. Semnalul este procesat într-o varietate de moduri, de la un sunet audibil până la o hartă complexă color a fluxului. Combinarea timpului real în modul B cu analiza spectrală Doppler, cunoscută ca scanare Duplex, este cea mai corectă metodă neinvazivă de detectare și urmărire a leziunilor vasculare. În plus față de oferirea unei imagini a leziunii vasculare, ea permite și o estimare a fluxului sanguin. Dezavantajele majore ale scanării Duplex sunt costul mare al echipamentului și necesitatea unui operator îndemânatic.

Pletismografia constituia odată metoda principală de diagnostic neinvaziv, însă a fost înlocuită cu modalități imagistice directe. Pletismografia detectează modificări ale volumului asociate cu contracțiile cardiace. Deducțiile privind statusul vascular sunt făcute prin aspectul undei pulsului. Această modalitate este utilizată cel mai frecvent pentru măsurarea segmentară a presiunilor sangvine a membrelor și presiunile arterei oftalmice.

Modalități de testare individuală. ***Determinarea segmentară Doppler a presiunii sangvine.*** În extremitățile normale, presiunea sangvină sistolică este ușor mai mare în gleznă decât în braț. Această presiune diferențială este exprimată cel mai bine printr-un raport, cunoscut ca indicele gleznă/braț (IGB). La voluntarii normali IGB este în medie de 1,1; o valoare sub 0,97 indică un grad de compromitere arterială. Pacienții cu claudicație au de obicei un IGB de 0,5-0,7. Pacienții cu ischemie critică au un IGB mai mic de 0,5 și o presiune

absolută în gleznă mai mică de 50 mmHg. Când IGB este scăzut, pentru a identifica sediul leziunii care determină un gradient de presiune, se efectuează măsurări segmentare ale presiunii prin plasarea manșetelor de presiune sangvină superior pe coapsă, pe coapsa inferioară, la nivelul gambei medii și pe gleznă. Pacienții cu diabet sau stadiu terminal de boală renală pot avea vase care nu sunt compresibile, făcând testul neinterpretabil. În această situație, pletismografia are o acuratețe mai mare decât măsurătorile presiunii. Informații suplimentare pot fi obținute punând pacientul să facă efort, ceea ce exacerbează un gradient de presiune la pacienții cu leziuni vasculare, dar are efecte minime la cei fără.

Scanarea Duplex. Testarea simultană Duplex evaluează viteza fluxului sangvin și prezintă această informație în unul sau două moduri. În primul, o metodă veche, pe un ecran este afișată imaginea anatomică în modul B și se efectuează măsurători Doppler ritmice pe măsură ce operatorul poziționează un cursor în punctul dorit din interiorul vasului. Viteza fluxului sanguin este cerută pe un mic eșantion de volum și este exprimată de-a lungul unei axe x, reprezentând timpul. În al doilea, metodă mai nouă, dispozitivul afișează continuu viteza particulelor în timp real, exprimată pe imaginea anatomică în modul B color, cu fluxul mic sau negativ reprezentat pe un capăt al spectrului color (de exemplu, albastru) și fluxul rapid pe altul (de exemplu, roșu). Această tehnică este denumită scanare color a fluxului. Ușurința și acuratețea scanării Duplex a permis în multe instituții, performanța endarterectomiei carotidiene fără arteriografie.

Arteriografia. Progresele semnificative în mediile de contrast, sistemele de cateterizare și tehnicile imagistice oferă o informație esențială despre anatomia arterială care face posibilă terapia definitivă. Astăzi, agenții de contrast ionici utilizează iod atașat la molecule transportoare solubile în apă. Multe din efectele lor adverse sunt legate de o concentrație înaltă de sodiu sau meglumin. Agenții de contrast sunt excretați prin rinichi, iar pacienții cu disfuncție renală preexistentă, în special cei cu diabet, au un risc mai mare de complicații. Trebuie luate precauții când concentrația creatininei serice este mai mare de 2,0 mg/dl și toți pacienții trebuie bine hidratați înainte de investigare. Încărcarea cu colorant este menținută, în general, sub 200 ml; indivizii normali pot tolera volume care depășesc de trei ori această cantitate. Pot să apară neurotoxicitate cu convulsii, orbire corticală sau accident vascular franc, în special la agenții concentrați care conțin sodiu (>60% greutate/volum). Agenții mai noi au osmolalități de 600-900 mOsm, comparativ cu 2000 mOsm la agenții convenționali. Agenții cu osmolalitate redusă au avantaje clare, însă costă semnificativ mai mult decât agenții convenționali.

Reacții idiosincrazice la mediile de contrast cu astm, edem sau spasm laringian și colaps cardiovascular apar rar. Aceste reacții sunt independente de doză. Cu toate că nu există teste de sensibilitate de încredere pentru aceste reacții, se știe că este mai probabil să fie afectați alcoolicii, cei alergici la iod și cei cu reacții anterioare semnificative. Absența unei reacții nu ne asigură că aceasta nu va apărea la reexpunere. Similar, o reacție nu implică faptul că expunerea ulterioară va determina altă manifestare. Deoarece aceste reacții par să fie legate de sistemul imun, la pacienții cu risc se administrează profilactic steroizi și antihistaminice. La orice pacient care are un risc crescut pentru o reacție la substanța de contrast trebuie utilizați agenți cu osmolalitate scăzută.

Complicații. Artera femurală comună este locul preferat de acces arterial. La majoritatea indivizilor, este accesată în siguranță calea brahială, însă pacienții cu artere mici (de exemplu, femeile) sau vasele extremității superioare calcificate (de exemplu, diabeticii) au o rată mai mare de complicații, cum sunt formarea unui hematom localizat și paralizia nervoasă, precum și tromboza arterială. Tehnica percutană descrisă de Seldinger este utilizată de majoritatea angiografiștilor. Un mandren de ghidare este avansat sub control fluoroscopic spre sediul corespunzător, iar cateterul este introdus de-a lungul mandrenului. Traumatizarea iatrogenă prin cateterizarea arterială se poate manifesta prin hemoragie, disecție, tromboză, embolus, fals anevrism sau fistulă arteriovenoasă (Fig. 20-1). Incidența raportată a acestor leziuni variază de la 1 la 2 % pentru procedurile diagnostice și este mult mai mare când se efectuează intervenții terapeutice endovasculare de tipul angioplastiei cu balon.

Pentru tratamentul cu succes al acestor complicații a căror incidență este în creștere o dată cu utilizarea sistemelor de catetere mai mari pentru intervențiile endovasculare sunt necesare diagnosticul și intervenția promptă. Factorii de risc esențiali sunt dimensiunea cateterului și a branulei, locul și metoda de puncționare și durata intervenției. Sistemele de cateterizare mari, rigide, puncționările arterei axilare și brahiale, branulele lăsate pe loc pentru perioade mari și utilizarea agenților anticoagulanți sau fibrinolitici se asociază toate cu o incidență mai mare a complicațiilor. Falsele anevrisme sunt mai frecvente la pacienții obezi, la care este dificilă menținerea unei presiuni eficiente la locul cateterizării. Puncționările arterelor femurală profundă și superficială se însoțesc mai frecvent de false anevrisme. Complicațiile tromboembolice necesită intervenția chirurgicală imediată. Fistulele arteriovenoase necesită, de asemenea, repararea chirurgicală, însă nu sunt la fel de urgente. Se poate încerca compresiunea falselor anevrisme femurale cu o sondă Duplex, aplicând o presiune crescândă până când fluxul este obliterat. Dacă pacientul nu este sub tratament anticoagulant, anevrismul se va tromboza frecvent după 20-40 de minute de ocluzie. Dacă nu, este necesară refacerea chirurgicală.

Interpretare. Interpretarea arteriogramelor necesită o abilitate care se dobândește treptat. Vechile „filme tăiate" evidențiau clar limitele osoase; noile imagini deduse digital sunt

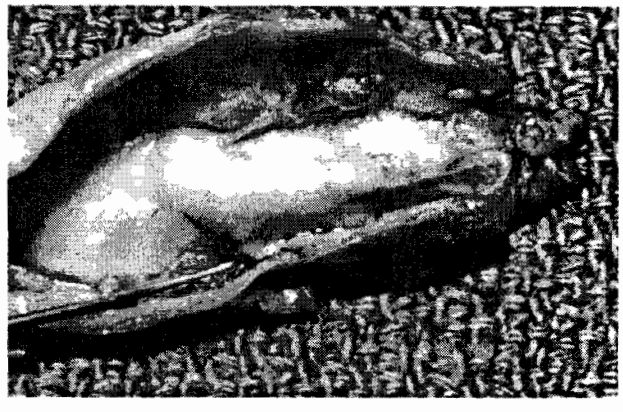


Fig. 20-1. Artera iliacă externă rezecată împreună cu o sondă printr-un fals canal făcut cu un cateter de dilatație cu balon. Artera a fost dilatată neintenționat cu balonul într-un fals canal și aceasta a condus la o tromboză acută. A fost necesar un by-pass de urgență pentru corectarea ischemiei.

mai dificil de descifrat pentru un începător. Deoarece plăcile aterosclerotice se formează tipic la bifurcații, sunt necesare mai multe incidențe pentru a observa conturul acestora. Aceasta este importantă în special în vizualizarea bifurcațiilor arterelor carotidă comună, femurală și iliacă. Arteriografia biplană simultană minimalizează riscul de a omite o leziune semnificativă din cauza suprapunerii vaselor, dar nu este întotdeauna disponibilă sau posibilă. Pentru a deschide bifurcațiile pot fi necesare câteva injecții în timpul filmării din unghiuri diferite. Uneori vasele nu se umplu și sunt considerate obstruate din cauză că volumul soluției de contrast este inadecvat sau expunerea se face prea repede după injectare. Dacă este diagnosticată ocluzia, substanța de contrast trebuie să opacifieze fie porțiunea distală, fie o ramură a vasului obstruat. Aceasta poate necesita filmarea tardivă. Tehnicile de înregistrare digitală au îmbunătățit vizualizarea vaselor distale și au redus erorile de interpretare datorate neobservării.

Alte proceduri

Tomografia computerizată spiralată. Tomografia computerizată spiralată este o metodă neinvazivă care oferă imagini computer-reformatate ale lumenului arterial, accentuate prin substanță de contrast. Pe măsură ce se administrează intravenos substanța de contrast, pacientul este avansat printr-un cadru rotator. Imaginile rapide determină un aspect CT similar celui obținut prin arteriografia convențională. Reconstrucțiile tridimensionale ale datelor, utilizând suprafețe întunecate sau afișarea color permit imagini care pot fi rotate și observate dintr-o varietate de unghiuri. TC spiralată este foarte utilă în vizualizarea anevrismelor aortice și joacă un rol central ca investigație preoperatorie în reconstrucția aortică endovasculară. Noile programe computerizate oferă imagini foarte utile ale bifurcației carotidiene și a altor structuri vasculare.

Angiografia cu rezonanță magnetică. Angiografia cu rezonanță magnetică (ARM) este utilizată ca o alternativă mai puțin invazivă, fără contrast, a angiografiei convenționale și oferă avantajul suplimentar al unei vizualizări îmbunătățite a vaselor distale permeabile, când fluxul este minim. Există contraindicații uzuale la rezonanța magnetică, printre care prezența obiectelor metalice cum sunt clipurile vasculare intracraniene, dispozitivele electronice de tipul pacemakerilor și claustrofobia. În plus, ARM necesită imobilizarea pentru o perioadă relativ lungă, în special când sunt investigate mai multe segmente vasculare. Costul testului este considerabil și este necesar un echipament tehnic computerizat foarte avansat pentru a produce imagini acceptabile. ARM este utilizată cu succes pentru bifurcația carotidei, aorta abdominală și vascularizația distală a extremității inferioare. Deși ultrasonografia Duplex oferă încă suficiente informații la un cost redus, ARM va avea un rol din ce în ce mai mare în planificarea intervențiilor de reconstrucție arterială abdominală și a extremității inferioare. ARM oferă vizualizarea adecvată a structurilor venoase inaccesibile ultrasunetelor și este o alegere excelentă în delimitarea bolii venoase intracavitare cum este tromboza venei cave, renale și mezenterice.

ANEVRISME

Clasificare

Un anevrism este o dilatație ireversibilă a unei artere la cel puțin o dată și jumătate față de diametrul său normal. Pericolul acestor mase pulsatile al căror „sânge roșu strălucitor... este ejectat cu multă violență" este cunoscut datorită scrierilor lui Galenius. Anevrismele pot implica toate straturile peretelui arterial (anevrism adevărat) sau doar o porțiune a peretelui vascular sau țesutului înconjurător (anevrism fals). Anevrismele se pot clasifica în nespecifice, traumatice, disecante, micotice, anastomotice, ale copilului și cele asociate sarcinii. Oricare ar fi cauza, o dată ce un anevrism s-a format, el tinde să se mărească și poate să producă în final consecințe serioase și chiar letale.

Când forța tangențială în oricare punct depășește rezistența la extensie a peretelui apare ruptura. Rezistența peretelui arterial depinde de colagen, a cărui rezistență la întindere este în mod obișnuit cu mult mai mare decât tensiunea din perete. Totuși, conținutul de colagen al vaselor anevrismale este mai mic decât în vasele aterosclerotice sau normale, determinând o sarcină mai mare pe fiecare fibră. Legea Laplace care leagă forța de întindere de presiunea și raza peretelui, a fost utilizată tradițional pentru a explica de ce se rup anevrismele mari. Tensiunea din peretele arterial este cel mai bine exprimată ca presiunea ori raza împărțite la grosimea peretelui, o modificare a legii Laplace care este aplicabilă doar structurilor cu perete subțire, în care diferența dintre raza internă și cea externă este neglijabilă.

Anevrisme degenerative. Cel mai frecvent tip de anevrism a fost denumit aterosclerotic, dar deoarece rolul aterosclerozei în boala anevrismală este neclar, termenul „degenerativ" este mai corect. Această observație este susținută de dovezile histologice care demonstrează degenerescența peretelui arterial. De obicei, intima este absentă și este înlocuită cu fibrină compactată în multiple straturi; media este fragmentată și numărul de lamele elastice este redus; și, cel mai important, există pierderi focale de țesut elastic. Țesutul aortic normal conține 12% elastină, în timp ce țesutul anevrismal aortic are doar 1% elastină. Datele biochimice sugerează că patogeneza anevrismului poate fi legată de o afecțiune sistemică a țesutului conjunctiv. Un dezechilibru între cele două enzime importante în metabolismul elastinei, elastaza (degradare) și α_1-antitripsina (sinteză), a fost identificat la pacienții cu anevrisme, comparativ cu boala ocluzivă. Acest dezechilibru devine chiar mai pronunțat în anevrismele multiple și în cele rupte.

Anevrisme traumatice. Multe descrieri inițiale ale anevrismelor le considerau traumatice sau false. Majoritatea anevrismelor traumatice sunt datorate astăzi cateterizării arteriale sau traumatismelor penetrante. Aceste leziuni sunt caracterizate printr-un defect focal în peretele arterial, cu hemoragie controlată prin țesuturile înconjurătoare. Cu timpul, în jurul hematomului se formează o capsulă fibroasă, însă este prezent un risc indiscutabil de ruptură, deoarece țesuturile înconjurătoare nu se opun presiunilor arteriale și nu pot reține indefinit hemoragia.

Anevrisme poststenotice. Anevrismele adevărate (interesând toate cele trei straturi ale peretelui arterial normal) pot apărea prin modificările hemodinamice asociate cu o stenoză arterială. Anevrismele datorate dilatării poststenotice sunt observate cel mai frecvent în sindromul aperturii toracice, distal de o coastă cervicală, distal de coarctația de aortă și distal de stenozele valvulare aortică sau pulmonară (Fig. 20-2). Aceste anevrisme nu au un defect preexistent, dar devin dilatate, posibil ca rezultat al creșterii presiunii asupra peretelui lateral sugerată prin teorema lui Bernoulli. Odată dilatate, aceste artere se măresc progresiv conform legii Laplace.

Fig. 20-2. O fotografie intraoperatorie a unui anevrism fusiform de arteră subclavie secundar unei coaste cervicale mari. Această expunere a fost obținută după rezecția treimii mediale a claviculei. Pacientul s-a prezentat cu o mână ischemică prin embolizare. Artera implicată a fost rezecată și înlocuită cu un segment de venă safenă. S-a efectuat, de asemenea, simpatectomia cervicală pentru a dilata arterele mici și canalele colaterale din jurul arterelor blocate cu emboli irecuperabili.

Anevrisme disecante. Procesul patologic primar într-un anevrism disecant este o despicare longitudinală a straturilor peretelui arterial. Nu este clar dacă procesul începe cu o hemoragie în stratul arterial medial sau cu o ruptură în intimă. Rezultatul final este un defect intimal proximal care permite sângelui să curgă într-un fals canal care „disecă" intima și cele două treimi interne ale mediei. Distal poate apărea un loc de reintrare care permite sângelui să curgă prin falsul canal. Poate apărea ruptura externă a peretelui extern, cu hemoragie exsangvinantă. La 75% din pacienți se constată hipertensiune. Alte cauze mai puțin obișnuite cuprind sindromul Marfan, sindromul Ehlers-Danlos, necroza chistică medială, traumatismul nepenetrant și canularea în timpul by-passului cardiopulmonar.

Anevrisme micotice. Anevrismele micotice – adică anevrismele care sunt infectate – pot apărea oriunde în organism ca o consecință fie a infecției de origine hematogenă (intravasculară), fie a infecției introdusă din exterior (extravasculară). Anevrismele micotice cu origine hematogenă se împart în anevrisme preexistente care au devenit secundar infectate și anevrisme micotice secundare arteritei microbiene. Tipul clasic al ultimei entități este anevrismul sifilitic, rar observat în prezent în lumea vestică, dar altădată cauza a peste 50% din toate anevrismele. Singurele alte bacterii cu afinitate pentru pereții arteriali sunt *Salmonella* și *Staphylococcus*, care sunt astăzi cele mai frecvente microorganisme cultivate din anevrismele micotice. Infectarea unui anevrism preexistent este rară, chiar dacă în anevrismele aortice cresc frecvent bacterii din culturile din trombii intravasculari.

Cel mai comun tip de anevrism infectat extravascular apare după un traumatism penetrant care contaminează locul punctiei arteriale și infectează hematomul rezultat. Frecvente în era flebotomiei, incidența acestor anevrisme este în creștere la utilizatorii de droguri intravenoase. Altă formă de anevrism infectat extravascular este anevrismul anastomotic infectat. Contaminarea poate apărea în timpul intervenției, prin eroziunea unui material de grefare în tractul gastrointestinal sau de la un hematom învecinat, infectat secundar de la un sepsis sistemic.

Anevrismele micotice trebuie suspectate la pacienții cu sepsis și cu modificări inflamatorii în jurul unei formațiuni pulsatile. În funcție de rezultatele hemoculturilor și istoricul clinic se începe administrarea antibioticelor intravenos. Deoarece ruptura are o morbiditate și mortalitate mare, după pregătirea necesară este indicată intervenția de urgență.

Principiile chirurgicale. Prima problemă chirurgicală într-un anevrism micotic o constituie faptul dacă este necesară revascularizarea pentru a preveni pierderea tisulară. Dacă da, este recomandat un plan de intervenție în doi timpi. Primul timp creează un by-pass extraanatomic într-un câmp operator separat prin țesuturile neinfectate, utilizând, dacă este posibil, țesut autolog. Al doilea pas constă în rezecția segmentului arterial infectat, debridarea țesuturilor înconjurătoare și irigarea și drenajul cu un sistem de perfuzie închis de soluție povidone-iodine 0,1%. Dacă situația clinică exclude un prim pas de by-pass la distanță sau dacă necesitatea de revascularizare nu este sigură, anevrismul infectat este abordat direct. Se utilizează aceleași principii de excizie largă, debridare și irigare. Dacă revascularizarea este necesară, ea se efectuează prin țesuturile neinfectate imediat după ce plăgile s-au închis și toate halatele, mănușile, câmpurile și instrumentele s-au schimbat. Antibioticele se continuă mai multe luni, de obicei printr-un cateter cu acces intravenos pe termen lung. Pacienții cu infecții cu *Salmonella* se vor trata pe tot parcursul vieții.

Anevrisme anastomotice. Deoarece niciodată nu apare vindecarea primară a unei anastomoze protetice, integritatea anastomozei depinde doar de tensiunea liniei de sutură. Anevrismele anastomotice constituie rezultatul unei separări între o grefă și artera gazdei, care formează un sac ce devine încapsulat cu țesut fibros. Aceste false anevrisme nu conțin elementele peretelui arterial. Majoritatea anevrismelor anastomotice implică artera femurală comună după by-pasul aorto-femural.

Etiologie. Orice material de sutură care este absorbabil sau ușor de rupt poate produce un anevrism anastomotic. Mătasea a fost abandonată ca material de sutură vasculară din cauza incidenței crescute de degradare tardivă cu desfacerea subsecventă a anastomozei. Polipropilenul și poliesterul plurifilament sunt materialele de sutură cel mai frecvent utilizate în reconstrucția vasculară și nu au fost asociate cu această complicație.

În unele cazuri materialele de sutură pot rămâne intacte, însă deoarece ele trec prin peretele arterial se produce un fals anevrism anastomotic. Acesta apare când plasarea suturilor nu a reușit să încorporeze o cantitate suficientă de țesut arterial, când există o tensiune excesivă asupra anastomozei de la o grefă care a fost tăiată prea scurt și când există o degenerare a arterei. Infecția grefei și a peretelui arterial învecinat se asociază cu desfacerea anastomozei, în special când microorganismul este gram-negativ. O arteră care a fost supusă endarterectomiei nu are aceeași rezistență la întindere ca artera originală și trebuie să avem grijă să plasăm sutura astfel încât să cuprindă suficient țesut pentru a preveni ruptura.

Grefele biologice tratate cu formaldehidă sau glutaraldehidă pentru a preveni rejecția sunt predispuse degenerării anevrismale. Unele dintre materialele de proteză, cum sunt Vinyon-N, nylonul și Orlonul își pierd repede tensiunea de strângere și au fost abandonate. Poliesterul a rezistat testului de timp și este materialul preferat. Grefele autologe pot dezvolta dilatații anevrismale. Grefele de venă safenă au o incidență de formare a anevrismului de 4% când sunt utilizate la extremități și o incidență mai mare când sunt utilizate în regiunea aorto-renală, în special la copii. Din acest motiv,

artera autologă (de obicei hipogastrică) este cea de ales pentru intervențiile de by-pass aortorenal pediatric.

Diagnostic. Pacienții cu fals anevrism anastomotic se prezintă de obicei cu o formațiune pulsatilă nedureroasă în regiunea inghinală. Ruptura în țesuturile înconjurătoare este rară, exceptând implicarea anastomozei aortice (10%). Ultrasonografia Duplex confirmă diagnosticul în caz de fals anevrism periferic, însă tomografia computerizată constituie testul de ales pentru un proces abdominal. Arteriografia este necesară pentru a contura efluxul și pentru a ajuta la planificarea unei intervenții curative. Falsele anevrisme anastomotice necesită reparare, deoarece ele se pot tromboza, emboliza sau rupe.

Tratament. În cazul implicării anastomozei femurale, grefa se retractă frecvent retroperitoneal. Este necesară interpunerea unei grefe între vechea ramură grefată și artera femurală, iar controlul ramurii grefate trebuie obținut proximal de ligamentul inghinal.

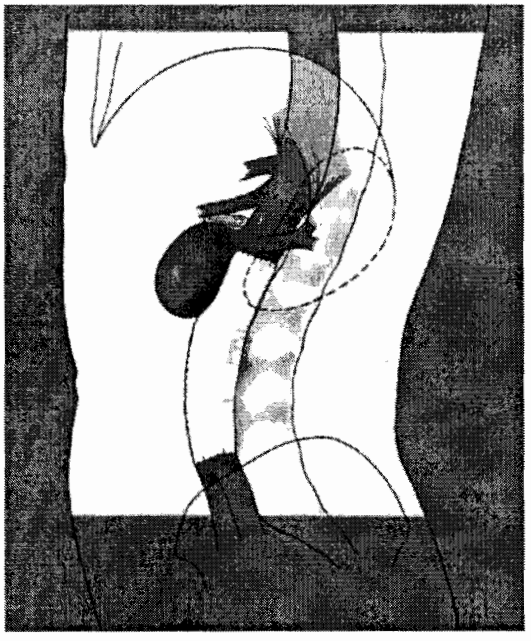
Anevrismele false care implică anastomoza proximală a unei grefe aortice apar mai puțin frecvent decât anevrismele false de la nivelul anastomozei distale. Când se produce ruptura în cavitatea peritoneală sau duoden este indicată refacerea. În timpul intervenției, controlul aortic proximal este obținut cel mai bine la nivel supraceliac, abordat prin epiploonul mic, după secționarea fibrelor crurale ale diafragmului (Fig. 20-3). În absența infecției, se desface anastomoza, se debridează aorta și se efectuează o anastomoză termino-terminală imediat sub arterele renale, cu o nouă interpunere de grefă. Pentru a acoperi noua anastomoză se utilizează un lambou din marele epiploon.

Dacă grefa aortică s-a infectat, ea trebuie îndepărtată și se va efectua un by-pass extraanatomic, direcționând noua grefă spre planurile tisulare neinfectate. Procedura se efectuează în doi timpi. În primul timp, se plasează bilateral grefele axilobifemurale, cu fiecare anastomoză distală suturată la un nivel neinfectat (arterele femurală superficială sau femurală profundă distal). Se deconectează apoi ramurile grefate aortofemurale, defectele femurale sunt închise, iar ramurile grefelor ligaturate sunt pliate sub ligamentul inghinal. În timpul doi, efectuat câteva zile mai târziu, se va obține controlul aortic supraceliac, iar anastomoza proximală este deconectată, îndepărtând grefa și înfundând bontul aortic. „Explodarea" bontului aortic, cauza majoră a mortalității postoperatorii, apare la un procent semnificativ de pacienți.

Anevrismele copilăriei. Anevrismele sunt rare la copii. Ele sunt atribuite cel mai frecvent unor afecțiuni congenitale ale metabolismului țesutului conjunctiv, dar pot fi și dobândite ca rezultat al traumatismului sau arteritei.

Infecția. Anevrismele infecțioase sunt cele mai frecvente anevrisme pediatrice și implică, de obicei, aorta. Endocardita bacteriană este cea mai comună sursă de infecție, iar *Staphylococcus* și *Streptococus* sunt microorganismele implicate în mod obișnuit. Anevrismele se dezvoltă adesea în aortă, distal de o coarctație. Alte condiții predispozante sunt cateterele arterei ombilicale și valvele aortice bicuspide. Din cauza incidenței mari de ruptură sunt indicate rezecția și reconstrucția promptă.

Arterita cu celule gigante. Aceasta afectează, de asemenea, aorta și evoluează spre ruptură și deces. Se caracterizează



A

B

Fig. 20-3. *A.* O diagramă care arată localizarea unui fals anevrism la nivelul anastomozei proximale a unei grefe aortice. De obicei există un spațiu insuficient pentru a controla aorta normală fără a primejdui arterele renale, vena renală stângă sau duodenul. Controlul proximal în siguranță trebuie obținut prin pensarea aortei supraceliace pe măsură ce perforează diafragmul. *B.* Expunerea aortei la nivelul diafragmului este obținută prin secționarea ligamentului triunghiular, retractarea lobului stâng al ficatului (L) spre dreapta, deschiderea sacului mai mic și secționarea pilierului diafragmului (D). Aorta (A) este mobilizată după secționarea ligamentului arcuat median.

anatomopatologic prin depozitarea de complexe imune în peretele vascular, cu fixarea complementului și ischemie arterială transmurală prin ocluzia vasa vasorum. Se produce degenerescența și subțierea peretelui vascular, cu formarea și ruptura anevrismului.

Boala autoimună a țesutului conjunctiv. Copii cu aceste anevrisme prezintă tabloul clinic al unui proces autoimun de tipul poliarteritei nodoase. Aceste anevrisme sunt mai mici de 3 mm în diametru și implică arterele rinichilor, ficatului și splinei. Ruptura determină simptomele specifice organului implicat, dar se poate manifesta ca șoc, prin sângerare intraperitoneală și tabloul clinic cunoscut ca „apoplexie abdominală". Este indicată ligaturarea arterei implicate, cu sau fără reconstrucție.

Boala Kawasaki. Boala sau sindromul Kawasaki este cunoscut și ca sindromul ganglionilor limfatici mucocutanați. Anevrismele apar în regiunile axilară, brahială, iliacă și femurală. Anevrismele arterei coronare apar la 20-30% din pacienți și constituie manifestarea cea mai importantă a acestei boli datorită riscului de ruptură și moarte subită prin tamponadă cardiacă.

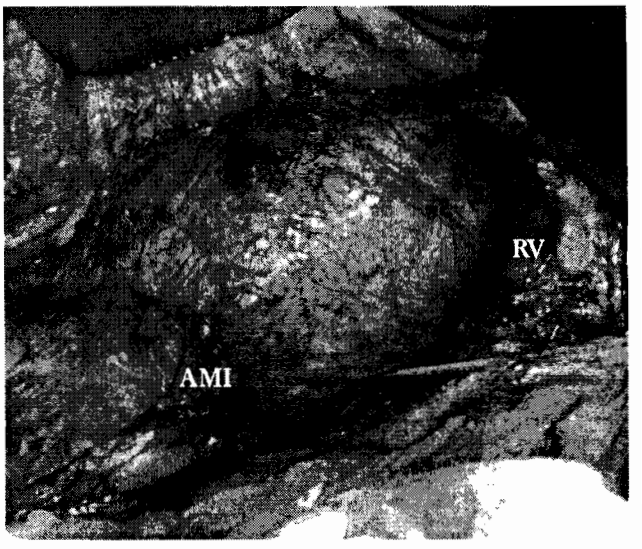
Anevrismele asociate sarcinii. Când anevrismele se manifestă în timpul sarcinii, ele o fac frecvent prin ruptură și șoc, cu o rată de mortalitate de 65%. Cele mai frecvente sunt anevrismele arterei splenice, urmate de anevrismele arterelor renală și iliacă. Sarcina se asociază și cu dilatații anevrismale ale aortei, probabil datorită subțierii peretelui arterial prin stresul hemodinamic al sarcinii și nașterii. În timpul sarcinii au fost descrise anomalii ale matricei și țesutului elastic din peretele arterial, făcând vasele susceptibile la ruptură.

Anevrismele aortei abdominale și arterei iliace

Aorta infrarenală constituie locul cel mai frecvent al dezvoltării anevrismului aortic abdominal nespecific (AAA), cel mai întâlnit tip de anevrism prezentat pentru tratament. Anevrismele aortice au o formă tipic fusiformă și iau naștere, în general, sub originile arterelor renale, extinzându-se pe o distanță variabilă spre și sub bifurcația aortei (Fig. 20-4). Aceste anevrisme se constată la 2% din populația în vârstă, iar incidența lor este în creștere. Predomină la bărbați, cu un raport de 9:1. Există o tendință familială definită pentru dezvoltarea anevrismelor. Tendința este sex-linkată și transmisă autosomal. Prezența unui AAA la o femeie se asociază aproape întotdeauna cu anevrisme la membrii familiei. Riscul relativ estimat pentru rudele de gradul întîi ale indivizilor afectați este de 11,6 ori mai mare decât la alte rude de vârste și sex similare. Pentru rudele pacienților cu aceste leziuni este indicat screeningul prin ultrasonografie. Anevrismele familiale tind să apară la indivizii de vârste tinere și afectează femeile mai mult decât în varietatea nemoștenită.

Încercările timpurii de reparare constau în „împachetarea" anevrismului cu grefe tegumentare sau celofan, injectarea de agenți sclerozanți în jurul anevrismului, cateterizare intraluminal și endo-anevrismorafie, o tehnică introdusă de Matas la începutul secolului. Prima rezecție cu succes a fost efectuată în 1951 de Dubost, care a restabilit continuitatea aortică cu o homografă. Metoda modernă de reparare „intrasaculară" (nerezectivă) a fost introdusă de Creech și DeBakey în 1966. Indicațiile actuale pentru operație includ prevenirea rupturii, ateroembolizarea, boala obstructivă asociată și compresiunea sau eroziunea structurilor adiacente.

Riscul de ruptură. Decizia de a recomanda rezecția trebuie să evalueze riscul imediat al intervenției comparativ cu riscul de ruptură, care este direct proporțional cu mărimea anevrismului. Istoricul natural al anevrismelor mari (> 6 cm) a fost definit de Estes cu peste 30 de ani în urmă și există un acord general că aceste anevrisme trebuie operate dacă nu există stări comorbide severe care au riscuri operatorii inacceptabile sau limitează sever speranța de viață a pacientului. Studiul clasic al lui Szilagyi și colaboratorii din 1966 a demonstrat clar că repararea anevrismelor mai mari de 6 cm diametru prelungesc supraviețuirea pacientului. Deși intervențiile pe anevrisme mai mici nu prelungesc supraviețuirea, în acel raport mortalitatea operatorie a fost de 14 %, influențând astfel concluziile spre ne-intervenție. Aplicarea ratelor actuale de mortalitate operatorie (2 până la 5%) ar favoriza rezecția chiar a anevrismelor mici, în condiții corespunzătoare. Crawford a raportat o scădere a ratelor de mortalitate de la 19,2 la 1,9% de-a lungul unei perioade de 25 de ani, contrar unei creșteri semnificative a operațiilor la pacienții cu risc crescut.



A

B

Fig. 20-4. *A.* Un anevrism aortic abdominal mare, fusiform. Capătul proximal poate fi observat sub vena renală transversală (RV). Este izolată artera mezenterică inferioară (AMI). Arterele iliace proximale sunt dilatate. Deoarece aceste anevrisme mari cresc, capătul proximal se angulează anterior, departe de coloana vertebrală, facilitând disecția proximală și permițând chirurgului o ușurință mai mare în aplicarea pensei ocluzive. *B.* Un anevrism aortic sacular. Anevrismul este limitat la aorta infrarenală, sub AMI care este încercuit cu un laț vascular. Deși acest proces este limitat la suprafața anterioară a aortei, sunt necesare rezecția standard și înlocuirea cu grefă.

Sunt disponibile mai puține informații despre istoricul natural al anevrismelor mici (<6 cm), dar este clar că anevrismele mici se pot rupe. Anevrismele cresc cu o medie de 0,4 cm/an, însă creșterea se produce cu o rată impredictibilă. În studiul lui Szilagyi și colaboratorii, 19,5% din anevrismele mai mici de 6 cm s-au rupt și aceste date s-au coroborat cu studiile mai recente, arătând un risc de 20% pentru ruptură în acest grup, pe o perioadă de 5 ani. Într-un studiu mare pe autopsii, Darling a constatat o rată de ruptură de 25% a anevrismelor între 4 și 7 cm și un procent de 9,5 de ruptură a anevrismelor mai mici de 4 cm.

Diametrul arterei nu este un predictor al rupturii suficient de corect pentru a fi utilizat ca singur indicator al intervenției. Cronenwett și colaboratorii au analizat 30 de potențiali factori de risc pentru o corelare cu ruptura și au constatat că doar hipertensiunea diastolică, dimensiunea inițială a anevrismului și boala pulmonară obstructivă cronică sunt importante. Riscul de ruptură a fost de doar 2% când presiunea diastolică era mai mică de 75 mmHg, dimensiunea inițială mai mică de 3 cm și nu exista o reducere a funcției pulmonare. Prin contrast, riscul de ruptură a fost de 100% când presiunea sangvină diastolică era mai mare de 105 mmHg, dimensiunea inițială mai mare de 5 cm și volumul expirator forțat într-o secundă (VEMS) mai mic de 50% din valoarea prezisă. Studiile au fost triate pentru a corela dimensiunea aortei proporțional cu dimensiunea pacientului și riscul de ruptură. Ouriel și asociații au utilizat tomografia computerizată pentru a măsura diametrul transvers al corpului vertebral L3 și au calculat raportul dintre mărimea aortei și cea a vertebrei. Deși s-a observat că s-au rupt anevrismele cu diametre de până la 3,5 cm, nu s-a rupt nici un anevrism în care raportul anevrism/vertebră era mai mic de 1,0. Chirurgii trebuie să aibă o rată de mortalitate electivă mult sub 5% pentru a justifica intervenția la pacienții cu anevrisme mici.

Evaluarea diagnostică. Majoritatea anevrismelor (75%) sunt descoperite când sunt încă asimptomatice, fie ca formațiuni pulsatile la examinarea fizică, fie întâmplător în timpul unei evaluări pentru o afecțiune fără legătură.

Examinarea fizică. Aceasta rămâne o metodă sigură de diagnostic care este corectă în marea majoritate a cazurilor. Aorta infrarenală se găsește la nivelul ombilicului, astfel că formațiunea ar trebui simțită în jurul buricului. Dacă limitele laterale converg sub marginile costale, anevrismul este probabil infrarenal. Pacienții slabi, în special cei cu coloană lordotică, au o aortă proeminentă care poate fi interpretată greșit ca anevrism. Un anevrism poate fi deosebit de o arteră sinuoasă, deoarece ultima se află spre stânga și este mobilă. Un anevrism se poate simți atât spre dreapta liniei mediane, cât și spre stânga și este expansiv. În general, la un pacient slab se poate estima dimensiunea, iar când diagnosticul de anevrism este stabilit prin palpare la un pacient obez, acesta este de obicei mai mare de 6 cm.

Ultrasonografia. Demonstrarea corectitudinii, siguranței și costului redus al ultrasonografiei au făcut ca această tehnică imagistică să fie aleasă pentru diagnosticul și urmărirea anevrismelor (Fig. 20-5). Variabilitatea testului când este efectuat de același practician este de doar 3 mm. Ultrasonografia poate fi utilizată și pentru a evalua fluxul sangvin în arterele renale și viscerale. Ea poate să nu ofere suficiente informații despre aorta juxtarenală sau arterele iliace și poate fi dificilă tehnic la pacienții obezi și la cei cu meteorism abdominal excesiv.

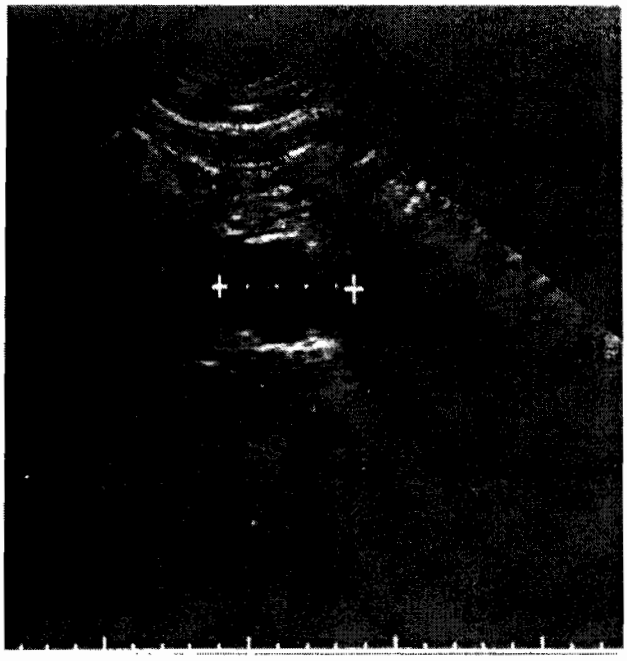
Tomografia computerizată. Această tehnică imagistică oferă o caracterizare corectă a întregii aorte. Noile programe computerizate permit ca datele să fie prezentate într-o imagine tri-dimensională (Fig. 20-6). Acuratețea ei nu este influențată de gazele intestinale sau de obezitate și oferă informații despre caracterul și grosimea peretelui aortic, nivelul arterelor renale relativ la capătul proximal și arterele iliace (Fig. 20-7). Este utilă în special în evaluarea pacienților simptomatici. Pot fi detectați până la 10ml de sânge în afara lumenului aortei. În perioada postoperatorie TC este utilizată pentru evaluarea complicațiilor suspectate ale grefei aortice.

Rezonanța magnetică nucleară (RMN). RMN oferă o imagine mult mai detaliată decât ultrasonografia sau TC. Prezentările tri-dimensionale, arătând lumenul anevrismului și suprafața anatomică în patru incidențe separate, permite chirurgului să vizualizeze colul anevrismului, arterele renale și raporturile cu alte structuri periaortice. Din nefericire, progresele în tehnicile imagistice vasculare cu această modalitate sunt limitate de lipsa unui suport computerizat corespunzător și de costul ridicat, precum și de limitarea scanării pacienților obezi și a celor cu pace-makeri.

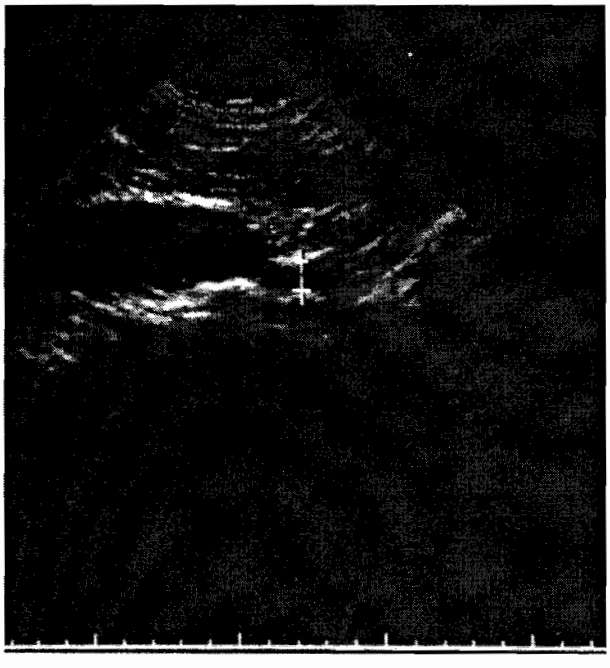
Arteriografia. Deși incorectă în determinarea dimensiunii sau prezenței unui anevrism, informația oferită prin arteriografie este utilă în precizarea anatomiei vasculare asociate, în particular a arterelor renale (Fig. 20-8). Mulți chirurgi vasculari recomandă arteriografia de rutină înaintea rezecției anevrismului, dar dilema dacă informația obținută merită costul, disconfortul și riscul potențial al pacientului este nerezolvată. Caracteristicile arteriografice determină o modificare a procedurii la 13-75% din pacienți, în general datorită unei condiții patologice a arterei iliace, mezenterice sau renale (Fig. 20-9). Dacă nu se utilizează arteriografia, trebuie efectuată o abordare selectivă. Indicații absolute pentru arteriografie sunt: (1) simptomele ischemiei mezenterice, (2) hipertensiune sau disfuncție renală, (3) rinichi în potcoavă și (4) claudicația sau alte semne și simptome ale bolii obstructive a extremității inferioare coexistente.

Screeningul cardiac preoperator. Screeningul cardiac, pulmonar, hepatic, renal și hematologic este esențial în selectarea pacienților pentru operație, hotărând ce tehnici imagistice sunt indicate și selectând o incizie corespunzătoare. Pacienții cu boală a arterei coronare necorectată (BAC) supuși rezecției unui anevrism au un risc crescut de infarct miocardic (5-10%), edem pulmonar datorat ischemiei (5-10%) și deces cardiac în 30 de zile (5 până la 10%). Aceste riscuri contrastează semnificativ cu riscul cardiac de 1-3% la pacienții fără BAC. S-a demonstrat în mod repetat că revascularizarea cardiacă preoperatorie reduce riscul operator la pacienții cu BAC care sunt supuși reparării unui AAA.

Selectarea pacienților cu risc pentru fenomene cardiace este o sarcină dificilă. Indexul Goldman de risc cardiac omite o mare proporție de pacienți cu risc. Deprimarea indusă de efort a segmentului ST pe ECG omite încă un grup mai mic, dar încă semnificativ. Arteriografia coronariană este scumpă și comportă un anumit risc, nefiind potrivită ca metodă de screening la un pacient asimptomatic. Ecocardiografia de repaus, în timp ce neglijează un subset de pacienți cu boală coronariană ocultă, identifică majoritatea pacienților cu rezervă cardiacă insuficientă. Investigațiile coronariene invazive nu sunt întotdeauna necesare pentru a descoperi acești pacienți cu risc crescut, datorită progreselor recente în domeniile ecocardiografiei de stres cu dobutamină și

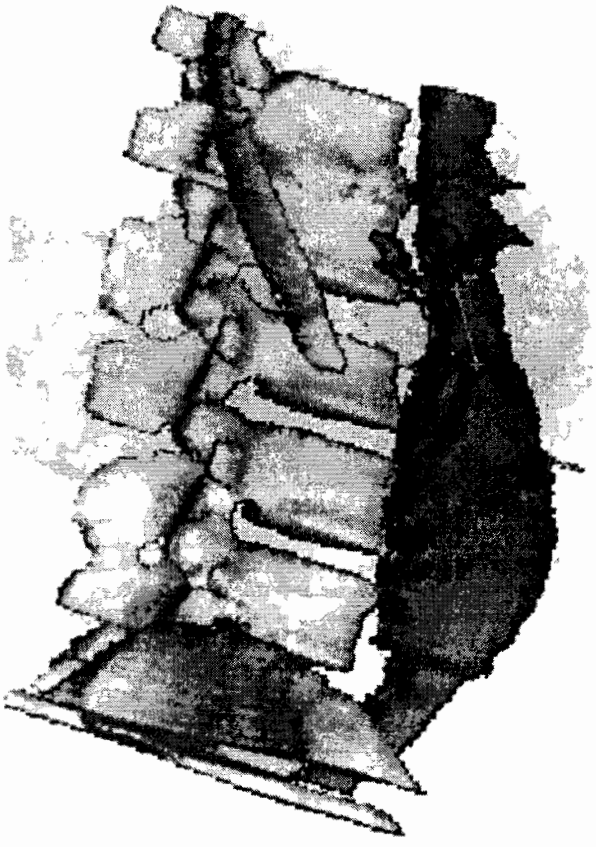


A

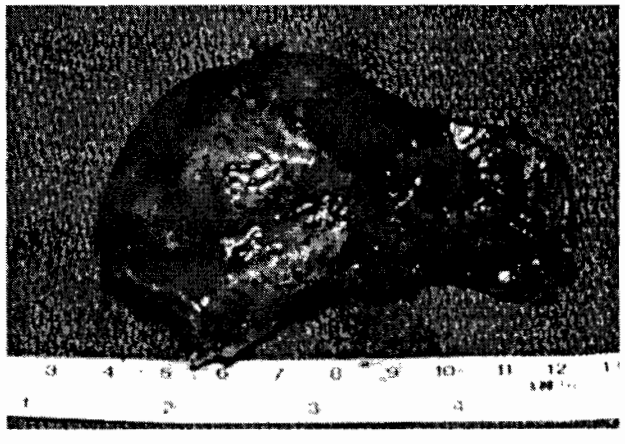


B

Fig. 20-5. Incidență transversală (*A*) și sagitală (*B*) a unei imagini ultrasonice a unui anevrism aortic abdominal. Diametrele sunt marcate cu (+). Ultrasonografia este cea mai cost-eficientă metodă de a urmări dimensiunea anevrismului. Avantajele și limitele acestui test sunt observate aici. Deși poate fi măsurată mărimea anevrismului, sunt oferite puține informații despre arterele renale sau iliace.



A



B

Fig. 20-6. *A.* Reconstrucția tri-dimensională a unei TC a aortei abdominale produsă pe o stație video de putere înaltă de la informațiile digitale obținute pe o TC standard cu secțiuni la intervale de 5 mm. Această tehnică manipulează imaginea astfel încât raportul dintre arterele renale și bontul proximal poate fi mai ușor vizualizat. Tehnica a fost dezvoltată inițial pentru analizarea leziunilor intracraniene. *B.* Acesta este un anevrism rezecat la același pacient, arătând acuratețea imaginii tri-dimensionale. Piesa prezintă corect anatomia tipică a anevrismului aortic infrarenal, adică, un segment proximal al aortei normale sub arterele renale, cu anevrismul extins spre bifurcația aortei.

scintigrafiei miocardice cu dipiridamol-thalium. Într-o ecografie de stres cu dobutamină, modificările mișcării peretelui miocardic sunt evaluate cu doze crescânde de dobutamină. Scanarea cu dipiridamol-thalium reprezintă, probabil, testul preoperator cel mai larg utilizat pentru a măsura riscul miocardic. Interpretarea acestui test se bazează pe captarea regională selectivă a izotopului ca marker al perfuziei. Miocardul perfuzat normal are o captare omogenă, infarctele vechi nu captează izotopul nici la scanarea tardivă, iar zonele ischemice de miocard viabil prezintă o captare întârziată, cunoscută ca redistribuție. Pacienții cu re-

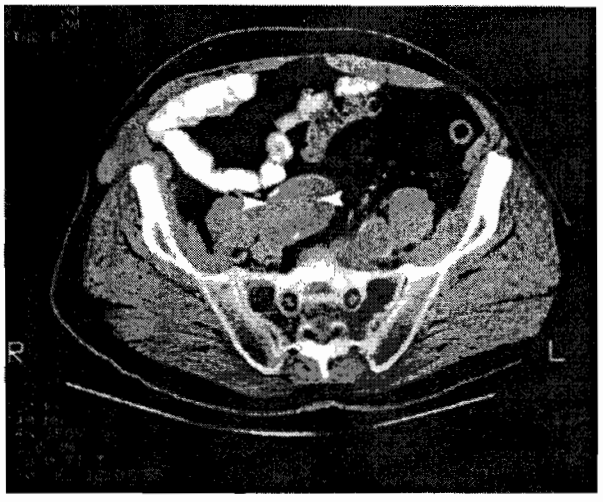
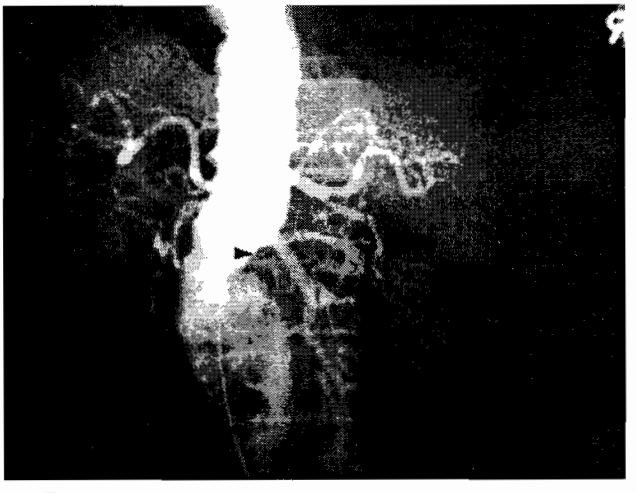


Fig. 20-7. TC standard a arterelor iliace la un pacient cu un anevrism aortic diagnosticat la examenul ecografic, arătând un anevrism mare și nesuspectat anterior al arterei iliace drepte (*săgeți*). Forma alungită a acestui anevrism este un artefact datorat unei secțiuni tangențiale. Când un anevrism este fusiform (cum sunt majoritatea), măsurarea celei mai mici secțiuni pe imaginea TC definește cel mai corect dimensiunea reală.

A



B

Fig. 20-8. *A.* Această aortogramă AP arată cum unghiul anterior al colului anevrismului poate ascunde originea arterelor renale. Incidența aceasta nu oferă informații despre extensia proximală a anevrismului. *B.* Când raportul dintre arterele renale și extensia proximală a anevrismului este în dubiu, este necesară o aortogramă laterală. Această aortogramă arată că există o boltă sub artera renală.

distribuție au un risc crescut (15-35%) de fenomene cardiace postoperatorii.

Abordarea următoare minimalizează riscul cardiac perioperator la pacienții supuși rezecției unui anevrism. Pacienții fără un istoric cardiac și cu o ECG normală (30-40% din pacienții cu AAA) pot fi supuși intervenției, fără o investigație suplimentară. Pacienții cu boală cardiacă evidentă clinic, dar stabilă (50-60% din pacienții cu AAA), trebuie să aibă efectuată o ecocardiogramă cu dobutamină sau un studiu cu dipiridamol-thalium. Un test de provocare anormal necesită revascularizare coronariană (by-pass arterial coronarian sau angioplastie percutanată) înainte de repararea anevrismului când există boală trivasculară sau stenoză de trunchi de coronară stângă. Pentru pacienții cu boală cardiacă severă clinic, cateterizarea și revascularizarea coronariană pot fi începute fără testarea inițială neinvazivă. Repararea AAA urmează procedurilor coronariene percutanate aproape imediat, iar by-passul arterial coronarian sau repararea valvulară pot urma la 4-6 săptămâni. În rarele cazuri de AAA simptomatic și boală coronariană severă, rezecția anevrismului se va efectua concomitent cu grefarea prin by-pass arterial coronarian.

Conduita chirurgicală. În conduita anestezică și medicală a acestor pacienți au fost făcute progrese semnificative. Pacienții mai sănătoși pot fi internați în ziua intervenției, însă pacienții cu risc mai mare sunt admiși în spital mai devreme pentru optimizarea încărcării volemice și cardiace preoperatorii. Se poate utiliza pregătirea intestinală. Pentru a reduce cantitatea de agent anestezic necesar, pentru a permite extubarea promptă și pentru a controla durerea în perioada postoperatorie, se utilizează catetere epidurale. La pacienții cu istoric cardiac sunt utilizate catetere Swan-Ganz sau ecocardiografia transesofagiană intraoperatorie. Înainte de pensare, pacienții sunt încărcați volemic cu soluții cristaloide, după vasodilatația cu nitroglicerină. Pentru a reduce necesarul de sânge conservat, sângele este returnat către pacient printr-un sistem de autotransfuzie. Imediat înainte de intervenție se administrează cefazolin sau un antibiotic echivalent eficient împotriva *Staphylococcus aureus* care se continuă până la îndepărtarea liniilor de acces venos central.

Incizia. Alegerea între o abordare mediană transperitoneală sau retroperitoneală spre aorta abdominală infrarenală este în general o problemă a preferinței chirurgului. Fiecare oferă avantaje, iar abordarea preferată variază de la pacient la pacient. Abordarea transperitoneală este obligatorie când este necesar accesul spre artera renală dreaptă, când există boală extinsă a sistemului iliac drept și când este necesar accesul spre conținutul abdominal. Abordarea retroperitoneală are avantaje când există aderențe intraperitoneale extinse, stome gastrointestinale sau ale tractului urinar, boală pulmonară cronică severă sau necesitatea unei expuneri suprarenale extinse.

Expunere. Se efectuează o explorare abdominală completă. Extensia anevrismului și statusul arterelor iliace sunt determinate prin palpare, având grijă să evităm manipularea excesivă. Intestinele sunt învelite în afară, spre dreapta și retractate cu un dispozitiv mecanic fixat la masa de operație. Se practică incizia retroperitoneală la stânga bazei duodenului

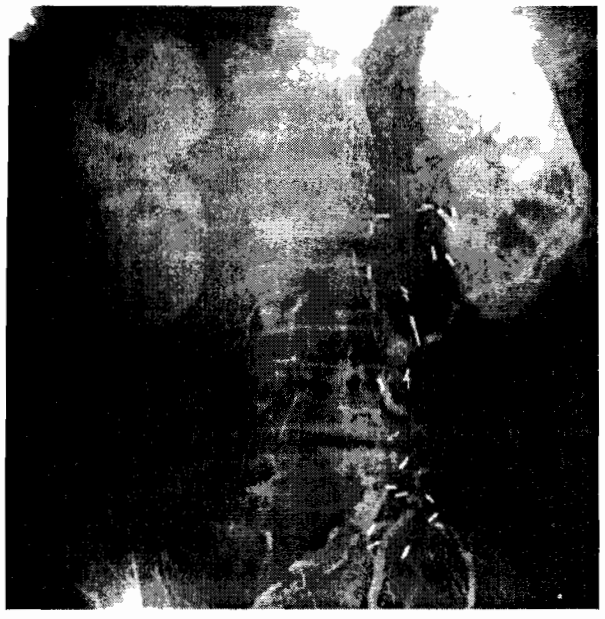


Fig. 20-9. Această aortogramă arată o arteră mezenterică sinuoasă. Aceasta arată că artera mezenterică inferioară (AMI) este un vas important și că este necesară reimplantarea în corpul grefei aortice. Alternativ, ea poate indica că AMI este obstruată și că aceasta reprezintă o colaterală mare din artera mezenterică superioară. În cazul în care există un reflux sangvin semnificativ din orificiul AMI când se deschide anevrismul, ultima situație este probabilă. Dacă se înregistrează un reflux mic sau deloc și orificiul este permeabil, atunci AMI trebuie reimplantată ca un lambou Carrel (Carrel patch).

și se prelungește proximal și distal, pe deasupra arterei iliace drepte (Fig. 20-10). Colul anevrismului este expus sub vena renală stângă, care poate fi secționată, dacă este necesar, la dreapta venei adrenale, pentru a oferi o expunere proximală suplimentară. Disecția aortei este limitată la suprafața anterioară, până ce colul este bine identificat. Controlul circumferențial aortic este rar necesar și se asociază cu un risc crescut de ateroembolizare. În schimb, sunt clarificate marginile anterioară și laterală ale colului aortic normal, palpând coloana vertebrală pentru a confirma expunerea adecvată aplicării unei pense ocluzive. Dacă sunt prezente anevrisme ale arterei iliace, incizia retroperitoneală este prelungită distal spre dreapta, iar arterele iliacă externă și hipogastrică sunt secționate liber. După mobilizarea laterală a colonului sigmoid se controlează bifurcația iliacă stângă. Artera mezenterică inferioară este examinată pentru pulsații și dimensiune și nu se ligaturează în acest moment.

Inserția grefei. Se administrează heparină intravenos pacientului și se verifică timpul de coagulare activat. Se pensează aorta proximală și arterele iliace, iar anevrismul se deschide longitudinal. Se evacuează detritusurile intraluminale și se controlează prin suturare sângerarea din vasele lombare. Dacă artera mezenterică inferioară sângerează activ, se va ligatura la acest nivel. Se examinează capătul aortic. De obicei, este prezent un inel fibros bine definit, iar grefa poate fi suturată fără secționarea aortei (Fig. 20-11), cu peretele posterior al anastomozei suturat din interiorul sacului anevrismal. Se inspectează porțiunea distală a anevrismului și se alege un tub protetic bifurcat sau drept. Anastomozele sunt suturate cu fir continuu de polipropilen. Înainte de a sutura capătul distal, se testează anastomoza proximală pentru etanșeitate, prin îndepărtarea pensei aortice o singură dată și repoziționarea ei la nivelul grefei. Orice zone de sângerare sunt întărite prin suturi multiple, după ce se repensează aorta. Dacă anastomozele distale sunt efectuate dedesubtul bifurcației iliace, lambourile de grefă trebuie trecute pe sub uretere. Pentru a elimina orice detritus rezidual și pentru a evacua aerul chiar înainte de eliberarea penselor distale, sunt îndepărtate pensele de la nivelul arterei iliace și grefei. Anestezistul este informat asupra iminenței eliberării pensei și se efectuează ajustările necesare ale pH-ului. Pensa proximală se eliberează lent, cu monitorizarea presiunii arteriale. Eliberarea rapidă fără resuscitarea adecvată fluidică și acido-bazică poate determina hipotensiune semnificativă.

Prevenirea ischemiei colonului. Inspecția vizuală a colonului este bine cunoscută ca predictor incorect al ischemiei. Dacă artera mezenterică inferioară este excesiv de mare sau circulația spre colonul sigmoid este îndoielnică, ultrasono-

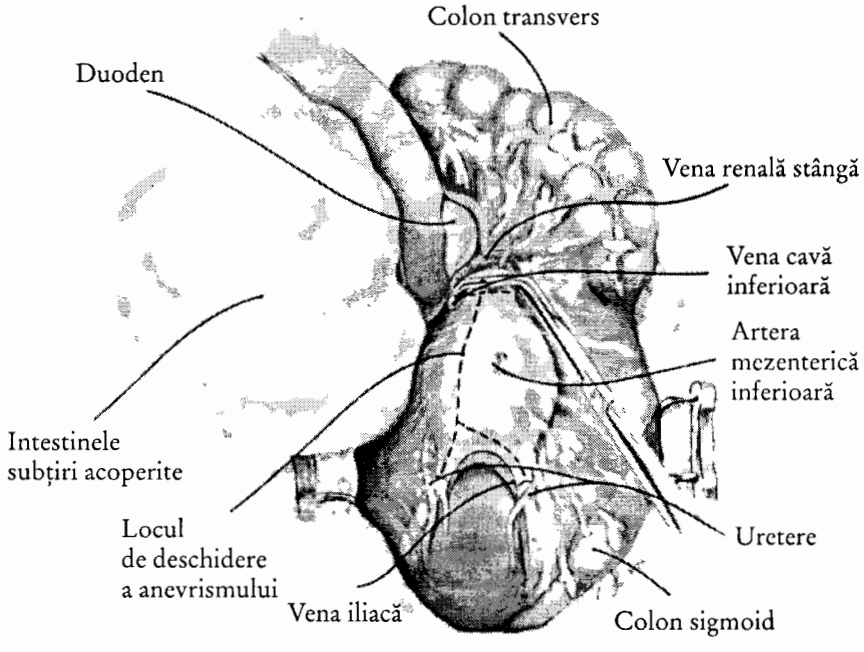


Fig. 20-10. Schemă care arată intervenția. Duodenul este retractat în sus și spre dreapta. Colonul transvers este retractat în sus, iar colonul stâng spre stânga. Linia întreruptă arată incizia retroperitoneală la stânga mezenterului intestinului subțire, evitând distal ureterul.

grafia Doppler sau fotopletismografia pot fi utilizate pentru a analiza fluxul. Dacă este prezent un semnal pe suprafața antimezenterică, colonul este viabil și nu este indicată o acțiune suplimentară. Altfel, trebuie luate măsuri pentru a restabili fluxul sanguin colonic prin reimplantarea arterei mezenterice inferioare în corpul grefei, utilizând tehnica lamboului Carrel. Prin orificiul arterei mezenterice inferioare se inseră o canulă și se măsoară presiunea în bont. Dacă presiunea este mai mică de 40 mmHg, este recomandată reimplantarea arterei mezenterice inferioare. Aceasta este o situație rar întâlnită, în special când este posibilă menținerea perfuziei spre una din arterele hipogastrice.

Închiderea. Pentru a anula acțiunea heparinei se administrează sulfat de protamină și se reverifică timpul de coagulare activat. Dacă hemostaza este satisfăcătoare, peretele sacului anevrismal este suturat peste grefa protetică pentru a preveni aderența și eroziunea ulterioară a intestinului la grefă sau anastomoză. Dacă aceasta nu poate fi realizată, pentru a acoperi grefa se aduce prin spatele colonului un lambou din epiploonul mare și se suturează la țesuturile înconjurătoare. Plaga abdominală este apoi atent închisă, deoarece există o incidență crescută a herniilor incizionale postoperatorii tardive.

Repararea endovasculară a anevrismelor aortice. Pentru repararea anevrismelor aortice a fost cercetată o nouă abordare care utilizează tehnici endovasculare pentru a plasa un stent acoperit în interiorul unui anevrism, excluzând efectiv anevrismul din circulație. Componentele unui sistem endovascular cuprind grefa în sine, stenturile care fixează grefa la peretele arterial și sistemul de transfer utilizat pentru a trece proteza la locul său anatomic corespunzător. Pentru utilizarea în repararea anevrismelor aortice sau aortoiliace există câteva configurații de grefe endovasculare. Grefa poate fi tubulară sau bifurcată, însă configurațiile anatomice ale majorității anevrismelor necesită utilizarea de grefe pentru arterele iliace. Chiar când anevrismul este limitat ca extensie la aortă, este necesar, de obicei, un dispozitiv bifurcat datorită absenței unui capăt distal potrivit pentru fixarea și vindecarea adecvată a grefei tubulare. Materialul grefei pentru majoritatea protezelor endovasculare este poliesterul, iar stenturile sunt făcute din oțel inoxidabil sau nitinol (aliaj de nichel cu

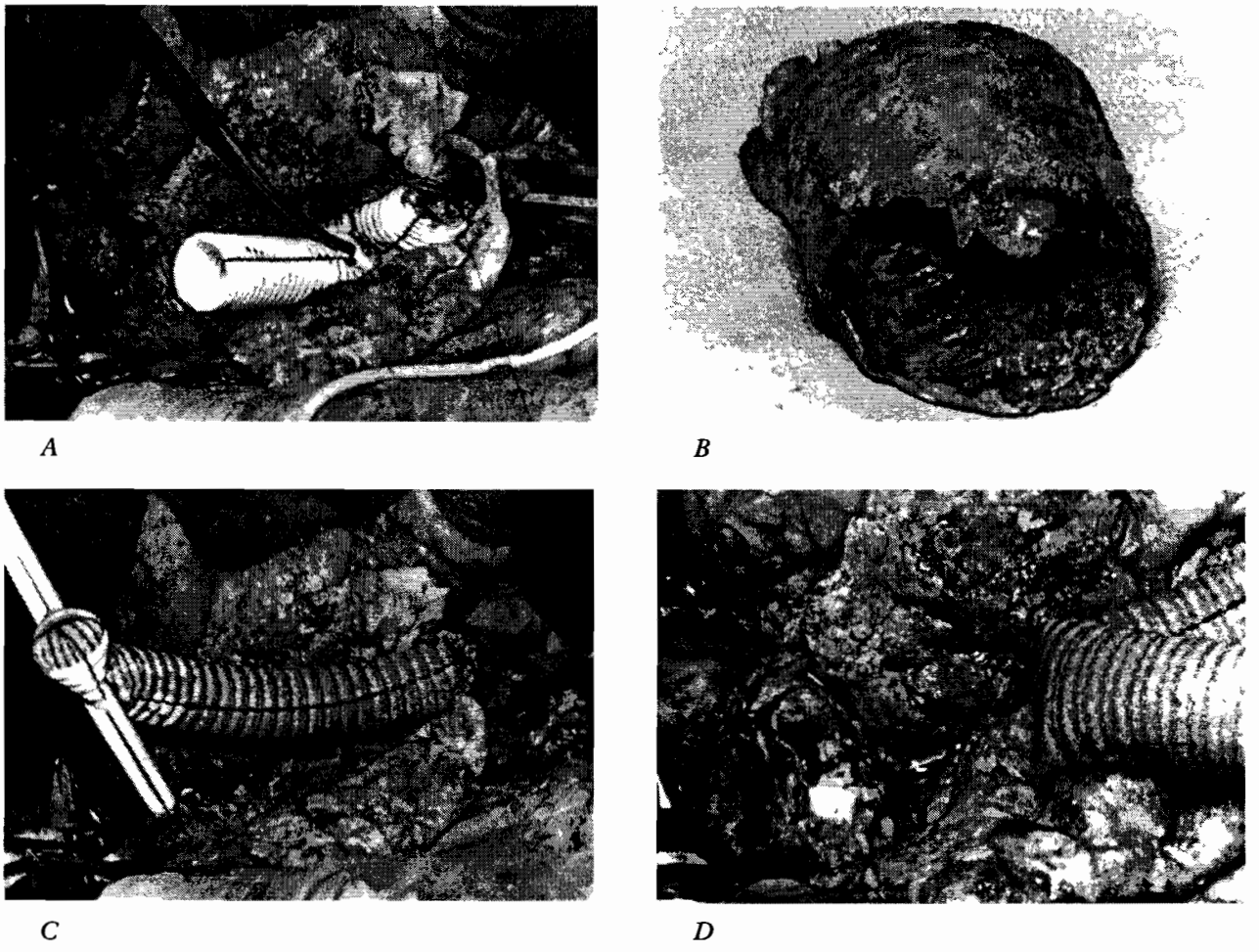


Fig. 20-11. *A.* Această fotografie intraoperatorie arată tehnica de suturare „interioară" la anastomoza proximală. Se observă o pensă vasculară pe capătul proximal. Anevrismul a fost deschis longitudinal și în formă de T la capetele proximal și distal, excesul (*B*) a fost îndepărtat, iar vasele lombare au fost ligaturate. Când se deschid anevrisme mari, sub arterele renale poate fi identificat un inel fibros definit. Anastomoza este realizată printr-o tehnică de suturare continuă cu polipropilen 3-0. Posterior se iau cantități mari de țesut pentru a încorpora două straturi ale peretelui aortic. Sutura este continuată anterior în jurul inelului fibros și ligaturată la stânga liniei mediane, astfel încât nodul să nu irite duodenul. *C.* Anastomoza proximală realizată prin repoziționarea pensei pe grefă. Vechiul perete anevrismal va fi suturat peste grefă, după ce se realizează anastomoza distală. *D.* Anastomoza distală se poate efectua, în general, la originea arterelor iliace comune (*săgeți*). Dacă arterele iliace sunt anevrismale, o grefă bifurcată trebuie suturată fie la bifurcațiile iliace, fie la arterele femurale.

titanium) și pot fi auto-expandabile sau balon-expandabile. Fixarea se face prin suturarea la marginea externă a stentului, dar unele stenturi se sprijină doar prin frecare. Sistemele de transfer sunt greoaie, dar noile dispozitive vor fi mai ușor de utilizat. În prezent, diametrul extern al stentului este de 18-24 French, permițând plasarea prin majoritatea dar nu prin toate arterele femurale și iliace, printr-o incizie inghinală.

Scopul final al tuturor tehnicilor endovasculare de reparare a unui anevrism aortic este de a preveni riscul rupturii anevrismului printr-o procedură mai puțin invazivă decât anevrismectomia deschisă standard. Problema majoră a grefării endovasculare este hemoragia în sacul anevrismal la nivelul anastomozei proximale sau distale. De asemenea, poate apărea tromboza imediată a lamboului de grefă; acest risc poate fi minimalizat prin plasarea unor stenturi continue de-a lungul fiecărui braț iliac.

În prezent se află în desfășurare studii clinice controlate care compară rezultatele reparării endovasculare ale anevrismelor aortice cu cele deschise. Se așteaptă ca rezultatele acestor studii să permită aprobarea guvernamentală a dispozitivelor corespunzătoare, minimalizând morbiditatea și mortalitatea rezecției anevrismului aortic abdominal.

Anevrisme aortice rupte

Rata de mortalitate consecutivă rupturii unui anevrism aortic abdominal atinge 90 de procente. Pentru pacienții care ajung în viață la spital, rata de mortalitate este în medie de 50% sau mai mult, depinzând de starea pacientului, tipul de ruptură, experiența echipei chirurgicale și întârzierea controlării hemoragiei. Pacienții se prezintă cu o varietate de simptome dramatice, mergând de la durere abdominală generalizată, durere severă lombară sau în flanc, până la colaps circulator. Diagnosticul poate fi întârziat deoarece această stare poate mima un ulcer peptic perforat, o colică renală sau biliară sau o ruptură de disc intervertebral. Ruptura poate fi limitată la spațiul retroperitoneal, liberă în cavitatea peritoneală sau, în cazuri rare, perforează alte structuri anatomice cum sunt vena cavă sau duodenul.

Conduita în departamentul de urgență. Aceasta este o urgență reală, iar diagnosticul prompt, resuscitarea și controlul hemoragiei sunt esențiale. Factorii asociați cu o mortalitate crescută sunt istoricul de afecțiune cardiacă, hipotensiunea la prezentare, insuficiența renală și lipsa de experiență a echipei chirurgicale.

Durata de timp necesară diagnosticării depinde de starea pacientului. Dacă un pacient se prezintă în șoc, cu o formațiune pulsatilă și un istoric cunoscut de AAA, nu sunt necesare teste suplimentare, iar pacientul este dus imediat în sala de operație. Un pacient obez cu semne vitale normale și durere severă abdominală, de spate sau în flanc trebuie supus de urgență TC. Dacă pacientul este în șoc și diagnosticul este discutabil, poate fi făcută o ecografie portabilă în departamentul de urgență. Intervenția nu trebuie întârziată pentru a resuscita pacientul. În schimb, pacientul trebuie transportat în sala de operație în timp ce se continuă infuziile rapide de fluide și pacientul este pregătit pentru explorare.

Conduita în sala de operație. Echipa operatorie trebuie să fie spălată și abdomenul pacientului pregătit înainte de inducerea anesteziei. Aceasta este o perioadă cu risc semnificativ de hipotensiune, datorită efectelor vasodilatatoare ale agenților anestezici. Dacă există o sângerare intraperitoneală liberă, se realizează controlul rapid al aortei la nivelul diafragmului, utilizând un retractor în unghi drept pentru a comprima aorta supraceliacă pe coloana vertebrală. Această manevră permite anestezistului să resusciteze pacientul. Dacă hematomul este retroperitoneal, acesta nu trebuie deschis înainte de realizarea controlului aortei proximale. Retractorul în unghi drept poate fi replasat împreună cu o pensă aortică supraceliacă bine prinsă sau hematomul retroperitoneal se deschide în timp ce un ajutor menține presiune asupra aortei supraceliace și colul anevrismului este atent pensat sub arterele renale. Anevrismul se deschide după ce s-a obținut controlul iliac. Noi preferăm să lăsăm o pensă de siguranță pe aorta supraceliacă și să suturăm anastomoza proximală fără pensă pe aorta infrarenală. Aceasta reduce incidența lezării venei renale stângi. Heparina se administrează după realizarea anastomozei proximale, după ce arterele iliace sunt re-drenate și repensate, iar capătul distal al grefei este suturat la vasele eferente corespunzătoare (aorta distală, arterele iliacă sau femurală).

Complicații. ***Insuficiența renală.*** Insuficiența renală (creșterea ureei sangvine și/sau a creatininei cu > 20%) apare la aproximativ 6% din reparările anevrismale elective și la 75% din AAA rupte. Necroza tubulară acută poate urma hipotensiunii prelungite prin pierderea sangvină intraoperatorie excesivă sau hipotensiunii de depensare. Aceasta este probabil cea mai frecventă formă de insuficiență renală după rezecția unui AAA rupt, dar este rară în reparările elective. Ateroembolizarea dintr-un segment juxtarenal în timpul pensării aortei constituie cea mai frecventă cauză de insuficiență renală în reparările elective. Această complicație poate fi evitată prin selectarea corespunzătoare a locului de pensare proximală. În cazurile în care sunt prezente modificări degenerative în perete sau anevrismul este „juxtarenal", pentru a evita afectarea renală, pensa proximală trebuie plasată pe aorta supraceliacă (Fig. 20-12).

Complicații gastrointestinale. Colita ischemică care implică colonul sigmoid reprezintă o complicație periculoasă a intervențiilor pe aorta abdominală, cu o incidență de 1-6 %. Apariția diareei sangvinolente, distensiei abdominale, leucocitozei sau a semnelor de peritonită necesită sigmoidoscopie imediată. În majoritatea cazurilor, afectarea este mucoasă și procesul este autolimitat. Dacă este implicată musculara poate apărea o strictură segmentară care ulterior poate necesita rezecție. În cazurile de implicare a întregii grosimi este necesară rezecția imediată a intestinului implicat, cu efectuarea unei colostomii terminale și fistulă mucoasă, înainte ca grefa protetică să fie contaminată.

Ischemia măduvei spinării. Paraplegia după intervențiile pe aorta infrarenală este rară și determinată, de obicei, de devascularizarea pelvică; ea se însoțește frecvent de ischemia colonului și necroza tegumentară la nivelul feselor. Aceasta trebuie diferențiată de paraplegia care urmează intervențiilor pe aorta toracică inferioară după întreruperea marii artere medulare a lui Adamkiewicz (Fig. 20-13). Deși complicația nu este pe deplin evitabilă, incidența ei poate fi redusă prin manevre care previn ateroembolizarea în arterele hipogastrice și asigurarea perfuziei în cel puțin o arteră hipogastrică și astfel în arterele iliolombară și sacrală laterală. La pacienții care prezintă obstrucția ambelor artere hipogastrice trebuie avută în vedere reimplantarea arterei mezenterice inferioare.

Anevrismele arterei iliace

Anevrismele arterei iliace apar, de obicei, după operațiile pentru anevrismele abdominale, apărând totuși rar indepen-

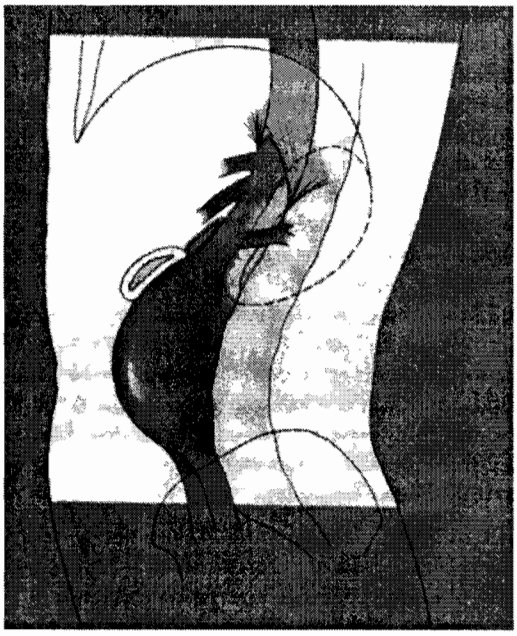


Fig. 20-12. O ilustrație care arată situația aterosclerozei juxtarenale. Deși colul anevrismului ar trebui pensat sub arterele renale, procedând astfel se riscă afectarea rinichilor. În această situație, pensarea supraceliacă reprezintă o manevră care nu afectează rinichii. Ateroscleroza juxtarenală trebuie suspicionată când se întâlnesc modificări degenerative ale peretelui aortic pe TC, aortogramele laterale sau intraoperator, înainte de aplicarea pensei aortice. Este important ca pensa proximală să fie plasată inițial pe un segment aortic normal, deoarece schimbarea intraoperatorie de pe un segment afectat pe unul normal se asociază, de obicei, cu complicații hemoragice și ateroembolice importante.

dent. Artera iliacă comună este implicată în 90% din cazuri, restul de 10% implicând arterele hipogastrice. Artera iliacă externă nu se asociază niciodată cu boala anevrismală degenerativă. Anevrismele iliace sunt rar identificate la examenul fizic, pentru diagnostic fiind necesare tehnici imagistice. Un anevrism al arterei hipogastrice se poate prezenta ca o formațiune pulsatilă palpabilă la examinarea rectală. Anevrismele iliace izolate se rup, iar rezecția este indicată când mărimea depășește 3 cm în diametru. Pentru pacienții care nu sunt supuși intervenției este recomandată urmărirea ecografică la intervale de 6 luni.

Anevrismele unilaterale izolate ale arterei iliace pot fi abordate printr-o incizie retroperitoneală în flancul ipsilateral. Anevrismele iliacei comune sunt tratate prin interpoziționarea de grefe protetice. Anevrismele hipogastrice se ligaturează de obicei proximal, iar vasele eferente se controlează din interiorul sacului. Anevrismele bilaterale se tratează cel mai bine prin înlocuirea aortei infrarenale concomitent cu inserția unei grefe bifurcate (Fig. 20-14).

Anevrismele arterelor viscerale

Anevrismele arterei renale. Anevrismele arterei renale sunt rare. Ele se pot prezenta ca ruptură sau embolizare distală, dar sunt frecvent identificate pe un simplu film abdominal ca inele asimptomatice de calcificare. Datorită asocierii cu displazia fibromusculară, este mai probabil ca femeile să fie afectate. Riscul de ruptură este cel mai mare în timpul sarcinii și la pacienții cu hipertensiune și cu anevrisme mai mari de 1,5 cm. Repararea directă cu rezecția anevrismului și interpoziția de grefă prin by-pass constituie procedura de ales pentru leziunile extraparenchimatoase. Salvarea rinichiului este posibilă la mai mult de 90% din pacienți. Leziunile intraparenchimatoase necesită frecvent nefrectomie totală sau parțială, în special dacă s-a produs ruptura. La unii pacienți, pentru o leziune intraparenchimatoasă poate fi efectuată repararea ex vivo, înainte de a se rupe.

Anevrismele arterei splanhnice. Vezi Cap. 33.

Anevrisme periferice

Anevrismele arterei poplitee. Anevrismele arterei poplitee constituie cele mai frecvente anevrisme periferice (70%), dar incidența lor este redusă. Adesea sunt bilaterale (50-75%), se asociază cu alte anevrisme, în special ale aortei abdominale (50%), și apar predominant la bărbații cu vârste între 50 și 70 de ani. Studii retrospective au arătat că aproximativ 60% din pacienții netratați dezvoltă complicații ca tromboza sau embolizarea distală și 20% necesită amputație. Unii pacienți care dezvoltă brusc simptome se prezintă în situații inoperabile, datorită ocluziei arborelui arterial distal prin material embolic. Studii recente raportează rate excelente de salvare a membrului după ligaturare, care atestă importanța acestor fenomene embolice (Fig. 20-15).

Examinarea fizică singură nu poate diferenția un anevrism de arteră poplitee de o ectazie arterială sau un chist Baker. Pentru diagnostic este necesară imaginea ecografică a spațiului

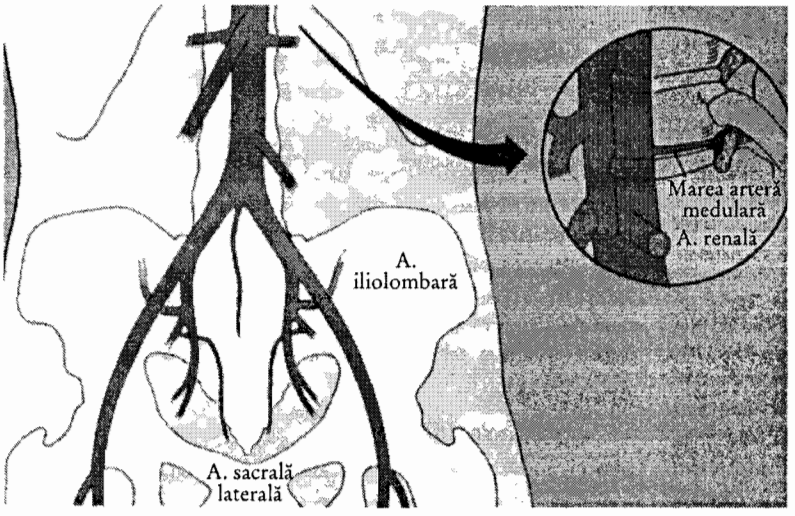
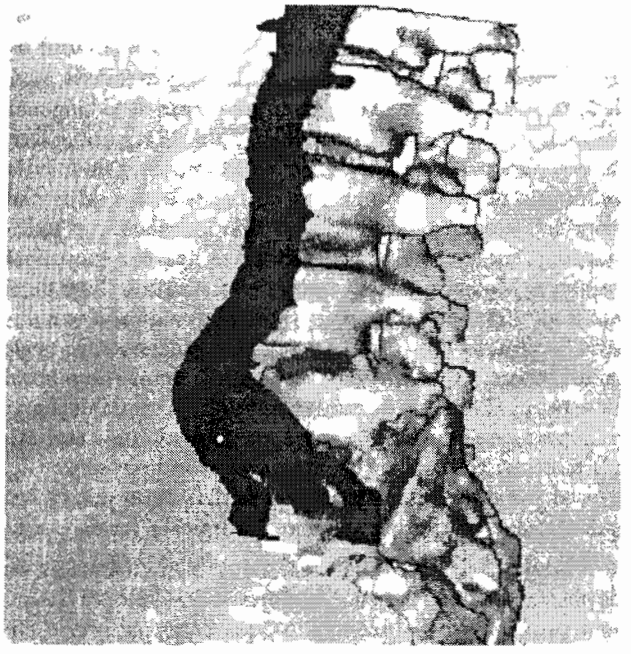
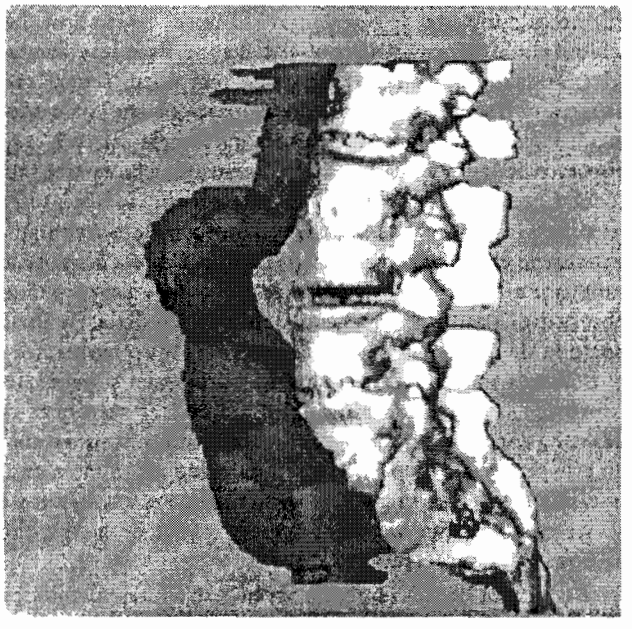


Fig. 20-13. Întreruperea marii artere medulare poate conduce la paraplegie. Aceasta este o complicație inevitabilă în unele intervenții pe aortă. Din fericire, ea apare rar după operațiile pe aorta infrarenală, deoarece această arteră se localizează, de obicei, deasupra arterelor renale. Paraplegia care urmează intervențiilor pe aorta abdominală este cel mai frecvent rezultatul anomaliilor de perfuzie în circulația hipogastrică, de la embolizarea în, până la ocluzia arterelor iliolombară sau sacrală laterală. Operațiile care deprimă fluxul anterograd în ambele artere hipogastrice comportă un risc crescut de ischemie a măduvei spinării.



A



B

Fig. 20-14. Anevrismele iliace pot apărea independent (*A*) sau în asociație cu anevrismele aortei abdominale (*B*). În ambele cazuri, tratamentul constă în rezecția și înlocuirea cu grefă în cazurile corespunzătoare. Anevrismele iliace unilaterale cu un capăt proximal potrivit pot fi tratate fără înlocuirea aortei infrarenale.

popliteu; pentru a defini circulația distală trebuie efectuată arteriografia (Fig. 20-16).

Indicațiile pentru operație sunt controversate, însă este clar că rezultatele pe termen lung sunt mai bune când aceste anevrisme sunt tratate înainte de debutul simptomelor. Rapoartele care arată că anevrismele mai mari de 2 cm diametru determină complicații mai frecvent decât cele mai mici au stimulat pe mulți să recomande repararea când anevrismul atinge această mărime critică. Totuși, există aserțiunea că tromboza este mai frecventă la anevrismele mici. Se pare că ambele afirmații sunt valabile, adică anevrismele mari produc embolii, iar cele mici tromboze. Astfel, din punctul nostru de vedere, repararea este indicată la orice pacient cu anevrism popliteal fără o comorbiditate serioasă. Conduita operatorie constă în excizia și interpoziția prin by-pass a unei grefe, printr-o incizie posterioară sau ligaturarea și by-passul în jurul spațiului popliteu, prin incizie medială. În majoritatea cazurilor trebuie utilizată vena safenă.

Anevrismele arterei femurale. Majoritatea acestor anevrisme rare se constată la examinarea fizică. Diagnosticul se poate verifica prin ecografie. Cele mai multe anevrisme arteriale femurale sunt de natură degenerativă și se asociază cu dilatație aortică, însă pot apărea și anevrisme micotice și traumatice. Majoritatea pacienților manifestă simptomele unei formațiuni inghinale crescânde, durere locală, obstrucție venoasă, embolizare distală sau tromboze. Toate anevrismele simptomatice și cele asimptomatice mai mari de 2,5 cm diametru trebuie reparate. Operația aleasă este rezecția și înlocuirea cu grefă protetică.

OBSTRUCŢIA ARTERIALĂ ACUTĂ

Obstrucția acută a vascularizației arteriale a unei extremități constituie frecvent o urgență. La pacienții fără circulație colaterală extinsă sau în situațiile în care artera obstruată este singurul vas care irigă organul terminal, progresiunea spre ischemie ireversibilă începe la 6 ore după eveniment. Diagnosticul și tratamentul prompt în aceste situații sunt imperative, atât pentru restabilirea fluxului prin locul inițial de obstrucție, cât și pentru a preveni propagarea procesului trombotic spre arborele distal și sistemul venos.

Restabilirea perfuziei spre membrul cu risc constituie obiectivul principal la momentul evaluării inițiale. Cu toate acestea, stabilirea naturii procesului ocluziv este al doilea scop important și trebuie încercată ori de câte ori este posibil, deoarece opțiunile de tratament depind de cauză. Diagnosticul diferențial al obstrucției arteriale acute cuprinde embolia, traumatismul și tromboza. Embolii pot avea originea în inimă sau într-o arteră proximală; în fiecare caz poate să nu existe un istoric anterior sau concomitent al afecțiunii de bază. Leziunile asociate cel mai frecvent cu obstrucția arterială sunt dislocarea genunchiului, fracturi de oase lungi, traumatisme penetrante și traume iatrogene legate de cateterizare. Trom-

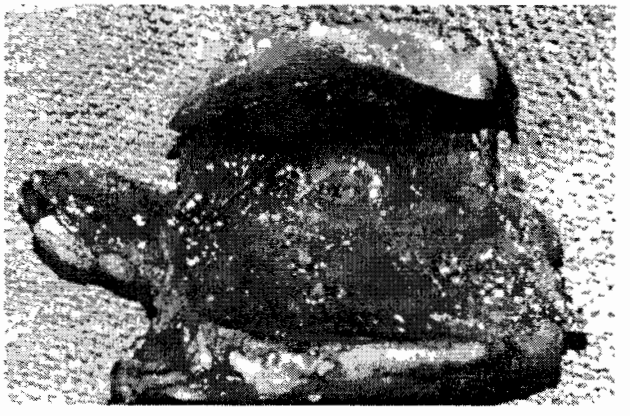
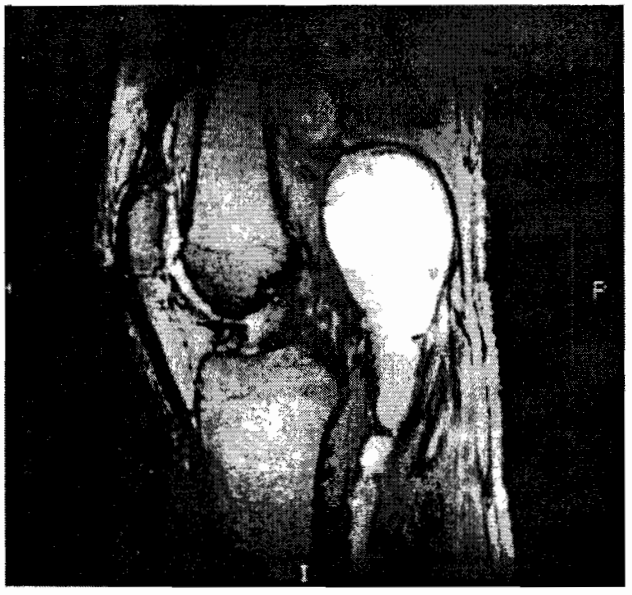


Fig. 20-15. Acesta este un anevrism rezecat al arterei poplitee la un pacient care s-a prezentat cu fenomene ateroembolice la nivelul piciorului ipsilateral. Anevrismul măsoară 2,5 cm în diametru. Conținutul era compatibil cu un trombus organizat asemănător cu cel observat în anevrismele aortei abdominale.



A

B

Fig. 20-16. *A.* RMN a spațiului popliteu la un pacient cu o formațiune pulsatilă și picior umflat. Se observă un anevrism popliteal mare care comprimă vena poplitee. În timpul operației s-a constatat că vena poplitee era permeabilă, dar comprimată de această formațiune mare. *B.* Arteriograma care arată anevrismul popliteal și circulația distală. Sinuozitatea este frecventă. Acest tip de anevrism se abordează cel mai bine posterior, din spațiul popliteu, se excizează și se înlocuiește prin interpoziția unei grefe scurte de venă safenă.

boza poate apărea în prezența unei leziuni aterosclerotice sau, mai puțin obișnuit, în prezența unui anevrism.

Fiziopatologie. Obstrucția arterială acută conduce la ischemia anoxică a țesuturilor vascularizate de segmentul arterial implicat. Gangrena se dezvoltă la aproximativ 50% din pacienții cu această stare, în funcție de locul și lungimea ocluziei și de prezența colateralelor. Tabloul clinic inițial cu durere, parestezie și paralizie reflectă o mare sensibilitate la ischemie a nervilor, comparativ cu alte structuri. Mușchiul striat este singurul mai puțin sensibil la ischemie și astfel, pierderea funcției nervoase marchează necroza musculară iminentă. Moartea tisulară tipică debutează la 6-8 ore după fenomenul embolic, însă acest interval poate varia semnificativ, în funcție de prezența circulației colaterale; în unele cazuri moartea tisulară poate să nu apară deloc. Trombusul nu se propagă dincolo de ramura importantă când fluxul prin colaterale este suficient de mare, iar tabloul clinic este mai puțin serios. Totuși, în prezența stazei, tromboza sistemului arterial și venos distal de ocluzia inițială continuă, făcând zadarnice încercările de tratament chirurgical și farmacologic.

Manifestări clinice. Cele mai semnificative caracteristici ale obstrucției arteriale acute și ischemiei rezultate pot fi rezumate prin cei șase *p*: durere (pain), paralizie, parestezie, paloare, absența pulsului și poikilotermia (Tabel 20-2). Peste 75% din pacienții cu obstrucție arterială acută manifestă durere ca simptom de prezentare. Durerea poate lipsi din tabloul clinic datorită neuropatiei diabetice, fluxului colateral adecvat care determină o ischemie mai puțin severă sau progresiunii rapide spre ischemie avansată, cu anestezie imediată. Parestezia și paralizia sunt simptomele cele mai importante pentru evaluarea unui pacient cu ocluzie arterială acută. Când sunt prezente, aceste caracteristici indică anoxia terminațiilor nervoase senzoriale și motorii ale extremității, structurile cele mai sensibile la ischemie. Fibrele senzoriale sunt ușor mai sensibile decât fibrele motorii, de aici rezultând observația că parestezia precede, de obicei, paralizia. Paralizia poate fi, de asemenea, rezultatul necrozei mușchiului striat în ischemia mai avansată. Prezența parestezieiși paraliziei constituie un semn de rău augur, arătând că membrul va dezvolta aproape sigur gangrenă, dacă afecțiunea subiacentă nu este remediată în 6-8 ore și semnalizând necesitatea unui tratament rapid. Din contră, pacientul care nu manifestă aceste caracteristici are un risc mult scăzut de a dezvolta necroză ischemică acută.

Reducerea fluxului sanguin spre o extremitate determină un aspect palid al membrului și se asociază frecvent cu cei șase *p*, poikilotermie sau temperatură scăzută. Tegumentul decolorat, marmorat, care nu se albește ca răspuns la presiunea digitală constituie un indicator al ischemiei ireversibile și este datorat extravazării sângelui din capilarele rupte în derm. Nivelul la care apar modificările de temperatură și culoare oferă informații cu privire la locul obstrucției arteriale; ischemia tisulară se dezvoltă de obicei la un nivel articular sub

Tabel 20-2

Tabloul clinic al ischemiei arteriale acute: semne și simptome

Durere
Paralizie
Parestezie
Paloare
Puls absent
Poikilotermie

segmentul arterei obstruate. De exemplu, un embolus care obstrucționează originea arterei femurale superficiale produce ischemie distal de articulația genunchiului.

Absența pulsului susține diagnosticul de obstrucție arterială acută, dar nu îl stabilește cu siguranță, deoarece pulsul poate fi absent cronic la un pacient cu o boală vasculară periferică. Examinarea pulsului ajută, de asemenea, la localizarea nivelului obstrucției. În general, ocluzia se localizează în segmentul arborelui arterial imediat proximal de locul absenței pulsului. De exemplu, se presupune că un pacient cu un puls femural palpabil sau exagerat și puls popliteal absent are obstrucție a arterei femurale superficiale.

În plus față de tabloul clinic, evaluarea turgorului muscular al membrului afectat aduce informații importante cu privire la severitatea ischemiei și gradul la care modificările sunt reversibile după reperfuzie. Mușchii sunt moi imediat după debutul ischemiei. Cu timpul, ei dezvoltă edem care se asociază cu senzație de împăstare la examinarea fizică. Necroza apare într-un stadiu mai avansat, iar mușchii sunt rigizi și tari; în acest caz, modificările ischemice sunt ireversibile, indiferent de tratament.

Diagnostic. În unele cazuri, diagnosticul de obstrucție arterială acută se poate stabili cu o certitudine relativă pe baza anamnezei pacientului și a examinării fizice, nefiind necesare investigații suplimentare înainte de inițierea tratamentului definitiv. Un astfel de exemplu este un pacient care se prezintă cu un debut brusc de durere și răcire a piciorului și la care se constată absența pulsului femural și fibrilație atrială. În acest caz, explorarea inghinală și embolectomia femurală fără arteriografie preoperatorie este corespunzătoare. Totuși, la majoritatea pacienților, prezența sau localizarea precisă a obstrucției arteriale acute sunt incerte, iar pentru a optimiza tratamentul este necesară evaluarea suplimentară cu arteriografie.

Obstrucția arterială acută poate fi confundată cu compresiunea rădăcinii nervoase, tromboza venoasă profundă, flegmatia cerulea dolens și procese infecțioase. Rar, disecția acută a aortei toracice mimează multipli emboli viscerali și ai extremităților, dacă aceste vase sunt obstruate de un lumen fals. Investigațiile neinvazive de tipul presiunii arteriale segmentare pot fi utile în stabilirea diagnosticului și localizarea sediului obstrucției. Arteriografia se efectuează dacă sunt necesare informații adiționale, ca de exemplu, pentru a determina sediul corespunzător de aflux și eflux pentru un by-pass cu grefă. Totuși, dacă ischemia este severă, urgența revascularizării exclude arteriografia preoperatorie.

Embolismul arterial

Embolii arteriali pot fi împărțiți în două categorii: embolii care se stabilesc în vasele cu diametru mare, cum este artera femurală comună, cei mai mulți dintre ei având origine cardiacă; și ateroembolii vaselor mai mici, cum sunt ramurile arterelor digitale, care iau naștere invariabil dintr-o placă sau trombus dintr-un vas mai proximal.

Embolii cardiaci

Etiologie. Un embolus din inimă poate constitui primul semn al unei afecțiuni cardiace subiacente și poate apărea în trei situații clinice: fibrilație atrială, infarct miocardic și boală valvulară. Evaluarea și tratamentul corespunzător al afecțiunii cardiace, când este necesar, trebuie efectuat concomitent cu terapia obstrucției arteriale, iar când se stabilește tratamentul pentru obstrucția arterială trebuie avută în vedere severitatea afecțiunii cardiace de bază.

Embolii cardiaci la un pacient cu stenoză mitrală pot rezulta fie din vegetațiile valvulare, fie din trombii murali care se formează în atriul stâng dilatat. Fibrilația atrială, care apare singură sau în asociere cu stenoza mitrală, predispune la formarea de trombi murali, care pot să embolizeze spre circulația periferică. Similar, infarctul miocardic transmural se asociază cu formarea de trombus mural pe suprafața subendocardică a ventriculului infarctizat, de obicei la 2-3 săptămâni după evenimentul cardiac. Surse rare de emboli arteriali cu origine cardiacă sunt endocardita bacteriană, mixomul atrial, proteze valvulare cardiace și embolizarea paradoxală cu origine venoasă, trecând printr-un foramen ovale permeabil. La toți pacienții trebuie efectuate investigații complete pentru a identifica sursa embolismului, cuprinzând electrocardiografia, ecocardiografia și monitorizarea Holter. Totuși, în ciuda unei evaluări complete, sursa nu poate fi identificată la un procent semnificativ de pacienți.

Distribuție. Cei doi factori care influențează locul din arborele arterial în care se va bloca embolusul sunt paternul fluxului sangvin și modificările diametrului vascular. Astfel, 70% din embolii cardiaci se localizează în arterele extremităților inferioare, 13% în arterele extremităților superioare, 10% în circulația cerebrală și 5-10% în circulația viscerală. În plus, embolii se localizează, în general, la capetele ramurii arteriale, unde diametrul vasului se reduce brusc. Locurile comune din extremitatea inferioară cuprind bifurcația aortei abdominale, artera iliacă comună, artera femurală comună și artera poplitee (Fig. 20-17). Un model corespunzător se observă în arterele extremității superioare, cu implicarea arterei brahiale la bifurcarea sa în arterele radială și ulnară și, mai puțin obișnuit, la originea arterei brahiale profunde. Afectarea ischemică este mai severă când este obstruată bifurcația unui vas, deoarece circulația colaterală nu poate fi realizată printr-o ramură vasculară permeabilă.

Evaluare. O dată ce s-a stabilit diagnosticul de obstrucție arterială acută, este de dorit să diferențiem între embolism și tromboză ca etiologie de bază, deoarece opțiunile de tratament diferă corespunzător. Un pacient cu obstrucția embolică a unui vas de altfel normal (Fig. 20-18) poate să necesite doar trombembolectomie sub anestezie locală, în timp ce un pacient cu tromboza unei artere aterosclerotice va necesita probabil un by-pass cu grefă în jurul segmentului implicat, sub anestezie regională sau generală. Caracteristicile clinice sugestive pentru o cauză embolică includ prezența aritmiei cardiace, ischemia miocardică și boala valvulară; absența factorilor predispozanți la ateroscleroză; și absența afecțiunilor hematologice protrombotice. Prezența unui puls normal la nivel controlateral constituie un indicator puternic al unei surse embolice.

Emboli ateromatoşi arteriali

Etiologie. Marea majoritate a embolilor care au originea în artere sunt fragmentele unei plăci aterosclerotice ulcerate care s-au dislocat și au trecut în circulație, localizându-se într-o arteră mai distală. Aceste fragmente pot fi compuse din cristale de colesterol sau din detritusuri fibrino-plachetare care se depozitează pe suprafața plăcii și care sunt apoi transportate în circulație. Artera de origine, de obicei aorta, vasele iliace sau femurale, se află frecvent la o oarecare distanță de artera în care se va bloca în final embolusul, deoarece aceste fragmente sunt, în general, mici și nu sunt reținute până ce nu ajung într-un vas mic (Fig. 20-19). Se întâmplă rar ca vase mari cum sunt femurala comună sau artera popli-

A

Fig. 20-17. *A.* Materialul embolic și trombusul propagat secundar. Materialul embolic s-a format în inimă de-a lungul unei suprafețe de endocard lezat, cu depozitarea de plachete și fibrină în exces față de hematii, producând un trombus colorat roz-portocaliu. Cheagul propagat este compus dintr-o masă gelatinoasă omogenă, conținând toate elementele sangvine, care s-a format la încetarea fluxului sangvin. În acest fel, cheagul propagat este roșu închis. *B.* Frecvența de implicare a diferitelor artere periferice prin emboli arteriali. La majoritatea pacienților sunt implicate arterele extremității inferioare. (Realizat după: *Haimovici H: Peripheral arterial embolism. Angiology 1:20, 1950, cu permisiune.)*

tee să fie obstruate prin ateroemboli, exceptând manipularea intraoperatorie a aortei abdominale afectate. Fragmente de trombuși intraluminali, cum sunt cei care se observă în asociație cu anevrismele, se pot, de asemenea, dizloca și obstrua vasele distale. Aceasta este mult mai puțin frecventă decât ateroembolii, dar se observă tipic în combinație cu anevrismele popliteale. În ambele cazuri, pacienții pot avea episoade embolice repetate care individual sunt minore; totuși, efectele adverse pot fi foarte importante.

Sindroame clinice. Cel mai comun exemplu de ateroemboli este sindromul „degetului albastru". Pacienții cu acest sindrom dezvoltă ischemie severă a degetelor și labei piciorului în prezența unor pulsuri palpabile. De obicei, artera femurală superficială, artera poplitee și cel puțin unul din vasele tibiale sunt permeabile pentru ca embolii să circule spre arterele digitale; astfel, pacienții cu sindromul degetului albastru au, în general, pulsuri pedioase palpabile. Această caracteristică fizică permite clinicianului să diferențieze această afecțiune de gangrena extremității inferioare rezultată prin boala aterosclerotică a vaselor mari. Insuficiența renală sau ischemia mezenterică pot să acompanieze gangrena digitală, dacă sursa embolilor este aorta toracică sau abdominală superioară. Dacă sunt implicate degetele extremității superioare, sursa este, de obicei, artera subclaviculară, cu boală determinată prin ateroscleroza proximală sau formarea unui anevrism poststenotic mai distal, secundar obstrucției aperturii toracice.

Evaluare. Ateroembolii trebuie suspectați când examinarea fizică relevă ischemie digitală la un pacient cu pulsuri palpabile. Localizarea sursei embolice poate fi estimată în funcție de locul unde s-au blocat embolii. Sursa trebuie să fie proximal de locul embolusului; embolii bilaterali la picioare indică o sursă deasupra bifurcației aortice, iar embolii unilaterali repetați sugerează o sursă distal de bifurcație. Pentru a confirma diagnosticul și a identifica precis leziunea respectivă, în pregătirea pentru intervenția chirurgicală este necesară evaluarea angiografică completă.

Tromboza arterială

Etiologie. Tromboza arterială acută spontană apare cel mai frecvent în prezența unei stenoze subiacente determinată prin boală aterosclerotică. Fenomenul trombotic este preci-

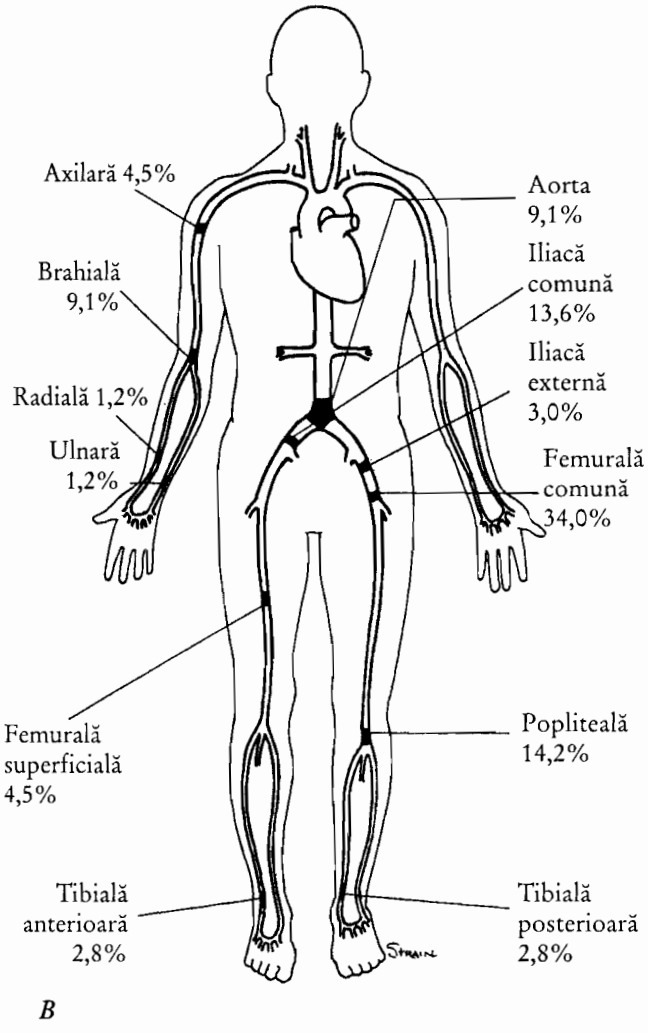


Fig. 20-17. *B.* Continuare.

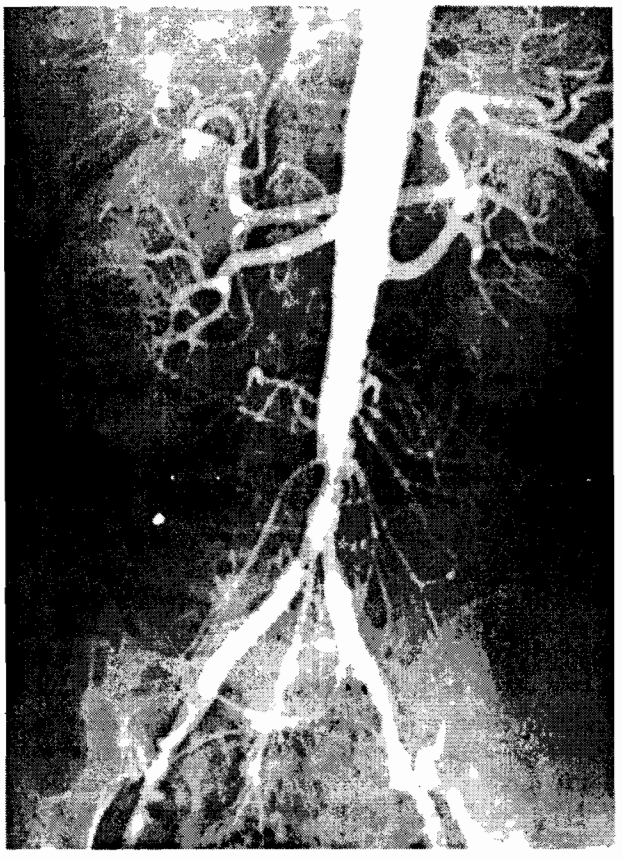
pitat prin ruperea plăcii și expunerea miezului trombotic, prin hipoperfuzia datorată unui debit cardiac inadecvat sau prin reducerea critică a fluxului care trece prin segmentul arterial implicat. Obstrucția arterială acută poate apărea și din cauza unui anevrism, de obicei popliteal, în care embolizarea distală a materialului trombotic produce obstrucția tractului eferent, conducând în final la tromboza anevrismului însuși din cauza efluxului inadecvat. Stările de hipercoagulabilitate cum sunt sindromul antifosfolipidic, rezistența la proteina C activată și deficiențele în proteina C, proteina S sau antitrombina III pot determina, de asemenea, obstrucție arterială acută. Aceste afecțiuni trebuie suspicionate când pacientul nu are factorii de risc obișnuiți pentru ateroscleroză (Tabel 20-3). Rar, tromboza arterială acută se produce ca rezultat al traumatismelor ușoare repetate, cum sunt cele apărute prin compresiunea arterei subclaviculare de către o coastă cervicală sau prin traumatism profesional cum este lucrul cu o unealtă pneumatică, ale cărei vibrații determină lezarea peretelui arterial digital. Tromboza arterială acută poate apărea și după procedurile diagnostice și terapeutice intraarteriale, ca de exemplu, cateterizarea cardiacă și arteriografia vasculară periferică. Chiar prin tehnica cea mai atentă se poate produce prin cateter un lambou intimal, determinând tromboza vasului.

Manifestări clinice. Tabloul clinic al trombozei arteriale acute poate varia de la asimptomatic, indiferent de severitate, până la ischemie periculoasă pentru membru, în funcție de prezența sau nu a rețelei colaterale adecvate și de dimensiunea și localizarea vasului implicat. Un pacient cu o stenoză cronică a arterei femurale superficiale care progresează spre ocluzia completă a vasului poate rămâne asimptomatic datorită fluxului sanguin care este menținut prin competența unei rețele colaterale bine stabilite. Din contră, un pacient tânăr cu o tulburare de coagulare poate dezvolta ocluzia aceluiași vas și să aibă simptome mai severe, din cauza absenței circulației colaterale. În plus, obstrucția arterei femurale superficiale este mai puțin gravă decât obstrucția arterei poplitee, deoarece artera femurală profundă poate oferi fluxul sanguin spre extremitate când artera femurală superficială este trombozată, în timp ce artera poplitee este singurul vas major spre picior de la nivelul genunchiului.

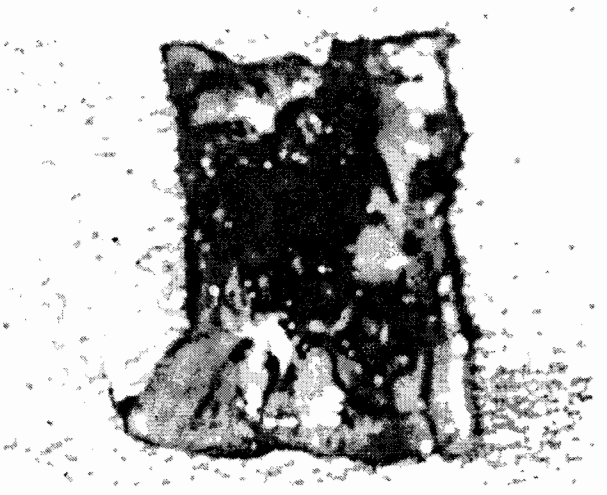
Diagnostic. Caracteristicile clinice ale trombozei arteriale acute variază în funcție de severitatea ischemiei, dar sunt absolut identice cu cele observate în embolismul arterial acut și sunt desrise prin cei șase *p*. Spre deosebire de pacienții cu embolism periferic direct, toți pacienții cu suspiciune de tromboză arterială acută trebuie supuși arteriografiei preoperatorii dacă gradul de ischemie nu împiedică întârzierea necesară pentru intervenție.

Ori de câte ori este posibil, trebuie stabilită natura ocluziei arteriale acute, trombotică sau embolică. Diferențierea este adesea dificil de efectuat, însă anumite caracteristici ale istoricului, examinarea fizică și arteriografia sunt utile. Un istoric de afecțiune vasculară periferică (de exemplu, claudi-

Fig. 20-18. O arteriogramă a unui pacient cu un embolus al arterei femurale comune. Materialul obstrucționează caracteristic orificiile ambelor artere femurale, superficială și profundă.



A



B

Fig. 20-19. Embolizarea arterio-arterială, cunoscută și ca ateroembolizare, la un pacient la care ischemia marcată a degetelor de la picior s-a dezvoltat în prezența unui puls pedios palpabil. Au apărut mai multe accidente, cu ischemie progresivă. *A.* Angiograma care arată plăci ale aortei abdominale infrarenale. Ocluzia unei mici artere a gambei, fără implicarea arterelor renale sugerează că această placă infrarenală a fost sursa embolilor. *B.* Placa aortică îndepărtată prin endarterectomie. Nu a existat recurență de embolizare pe o perioadă de 10 ani.

cația) a membrului implicat sau controlateral sugerează o cauză trombotică, ca și un istoric personal sau familial de anevrism popliteal sau aortic. Similar, trăsăturile fizice care indică insuficiența arterială, ca de exemplu, modificările tegumentului și unghiilor sau absența pulsurilor distale la extremitatea neimplicată, indică mai degrabă tromboza decât embolusul. Din contră, absența unei dovezi de boală vasculară periferică la anamneză sau examenul fizic presupune o cauză embolică. Uneori, un embolus este vizibil arteriografic ca o structură rotundă la locul cel mai proximal al ocluziei. Totuși, în mod frecvent acesta nu se observă, datorită propagării retrograde a trombusului. Diferențierea între aceste două entități este foarte importantă; ambele necesită tratament, însă terapia este foarte diferită. Pacienții cu boală embolică au vase normale, iar tratamentul chirurgical sau farmacologic este limitat la eliminarea tromboembolusului. Din contră, marea majoritate a pacienților cu boală trombotică au boală ocluzivă aterosclerotică subiacentă și vor necesita corectarea leziunii responsabile de fenomenul trombotic, în plus față de îndepărtarea trombusului însăși.

Tratamentul chirurgical

Tratamentul chirurgical constituie standardul de vindecare pentru obstrucția arterială acută periferică din anii 1950. Introducerea și purificarea agenților trombolitici a condus, totuși, la confuzia și controversa privind indicațiile de utilizare a acestor două modalități terapeutice actuale. În general, terapia trombolitică cu activatorul tisular recombinat al plasminogenului (rt-PA) sau, mai frecvent, urokinaza este rezervată pentru pacienții la care fenomenul ischemic nu este atât de sever încât reperfuzia să nu poată fi întârziată pentru timpul necesar efectuării arteriografiei și realizării lizei cheagului.

Embolusul arterial. Embolismul arterial acut constituie o afecțiune care necesită aproape întotdeauna tratament. Majoritatea pacienților cu emboli spre circulația periferică au

Tabel 20-3
Investigațiile diagnostice ale stărilor de hipercoagulabilitate

Test de laborator	*Entitatea clinică în care este anormal*
Nivelul de antitrombină III	Deficiența congenitală de antitrombină III
Nivelurile de proteină C și S	Deficiența congenitală de proteină C și S
Raportul proteină C activată - aPTT	Rezistența la proteina C activată
aPTT	Crescută în prezența lupusului anticoagulant
Nivelul de fibrinogen	Deficiența congenitală
Viteza de sedimentare a hematiilor	Afecțiuni inflamatorii și imune
Lupus anticoagulant	Lupus eritematos
Nivelul de anticardiolipină	Sindromul antifosfolipidic
Titrul de anticorpi antinucleari	Lupus eritematos
Nivelul plasminogenului	Deficiența de plasminogen congenitală sau dobândită
Numărul de trombocite	Trombocitoză
Agregarea plachetară heparinică	Trombocitopenia indusă de heparină

aPTT = timpul de tromboplastină parțială activată

boală cardiacă, iar embolectomia se efectuează, de obicei, printr-o mică incizie, sub anestezie locală. Embolectomia nu trebuie evitată din cauza riscului ei pentru pacient, deoarece producerea gangrenei extremității și amputația implică un stress fiziologic și chirurgical de departe mai mare. Nu trebuie făcute tentative de a restabili fluxul sanguin spre un membru neviabil, deoarece reperfuzia poate conduce la eliminarea în circulație a unor substanțe toxice de tipul potasiului, acidului lactic și mioglobinei. Riscul de deces în aceste circumstanțe este mare, iar amputația trebuie efectuată rapid.

Urgența cu care fluxul sangvin trebuie restabilit spre membrul ischemic se estimează în funcție de caracteristicile clinice și când este posibil, pacienții trebuie stabilizați medical chiar înaintea unei intervenții simple. Heparinizarea sistemică se realizează de îndată ce s-a stabilit diagnosticul și se continuă pe tot parcursul operației. Incizia se efectuează la nivelul locului presupus al embolusului. Dacă procesul tromboembolic implică vasele femurale se utilizează incizia inghinală, iar pentru un embolus popliteal se folosește incizia medială, imediat sub genunchi. Dacă există o ocluzie embolică a segmentului aortoiliac, tromboembolusul se îndepărtează prin incizii inghinale bilaterale. După ce pacientul a fost heparinizat și s-a obținut controlul distal al arterei se efectuează arteriotomia transversală. Embolusul se extrage prin arteriotomie, prin trecerea unui cateter de embolectomie proximal și distal pentru a îndepărta toți trombușii propagați (Fig. 20-20). Pentru a îndepărta trombusul din vasele distale pot fi necesare incizii suplimentare. De exemplu, o incizie sub genunchi va fi utilizată pentru a expune trifurcația popliteală în cazul unui trombus localizat tibial anterior, deoarece acest vas este în mod frecvent dificil de cateterizat prin abordare femurală din cauza unghiului ascuțit la care se ramifică din artera poplitee. Dacă există dilema unui trombus rezidual trebuie obținută o arteriogramă concludentă. Recent, pentru a stabili eficacitatea trombectomiei se utilizează angioscopia intravasculară. Deși rezervate de obicei traumatismului, fasciotomiile pot fi efectuate dacă se anticipează inflamația compartimentului.

În timpul perioadei postoperatorii precoce trebuie instituită anticoagularea. Majoritatea pacienților vor necesita anticoagularea orală pe termen lung cu warfarină, din cauza trombilor murali cardiaci sau a vegetațiilor valvulare. Prognosticul de salvare a membrului este determinat de starea preoperatorie a extremității și succesul îndepărtării cheagului. Necroza musculară și propagarea cheagului sunt reduse când embolectomia poate fi realizată în 6 ore de la debutul ischemiei. Peste acest interval, constatarea preoperatorie a unui mușchi gambier moale, flexibil este predictivă pentru un rezultat bun. Mortalitatea globală intraspitalicească la pacienții cu emboli arteriali este de 25% sau mai mult, majoritatea deceselor apărând ca rezultat al bolii cardiace subiacente.

Tromboza arterială. Opțiunile chirurgicale sunt mai complexe când ocluzia arterială acută se dezvoltă ca rezultat al trombozei, comparativ cu embolizarea. Din fericire, constrângerile de timp sunt de obicei mai puțin stringente, deoarece gradul de ischemie este rar la fel de sever. Terapia chirurgicală este, în general, o combinație a strategiilor de îndepărtare a trombusului discutate în secțiunea de emboli arteriali și by-passul cu grefă discutat în secțiunea obstrucției arteriale cronice.

Tratamentul trombolitic

Utilizarea agenților trombolitici în tratamentul obstrucției arteriale acute, introdusă de Sherry și colaboratorii în 1950, devine din ce în ce mai populară. De-a lungul anilor au fost făcute multe progrese și îmbunătățiri tehnice, printre care administrarea direct pe cateter a agenților trombolitici, sisteme cateterice coaxiale și utilizarea unor agenți siguri, mai eficienți. Agenții trombolitici pot fi utilizați în loc de sau în asociere cu tehnicile chirurgicale standard, în funcție de natura obstrucției. Este puțin probabil ca agenții trombolitici să înlocuiască complet operația în tratamentul obstrucției arteriale acute, deoarece mulți pacienți au leziuni arteriale ireversibile care trebuie corectate pentru a preveni retrombozarea. În plus, unii tromboemboli nu sunt sensibili la tromboliză. În cazurile de ischemie severă, timpul necesar pentru a efectua o arteriogramă diagnostică și pentru a obține îndepărtarea farmacologică a cheagului poate periclita salvarea membrului.

Toți agenții trombolitici acționează prin activarea sistemului plasminei, producând astfel liza fibrinei și disoluția infrastructurii cheagului. Streptokinaza este un compus derivat bacterian care leagă plasminogenul, iar acest complex convertește plasminogenul, formând plasmina. Urokinaza este derivată din celulele parenchimatoase renale, iar rt-PA este derivat din celulele vasculare endoteliale; fiecare dintre acești agenți activează plasminogenul direct. Spre deosebire de streptokinază și urokinază, rt-PA are o afinitate mai mare pentru plasminogenul de la locul trombusului decât pentru plasminogenul plasmatic, însă nu s-a dovedit că reduce incidența complicațiilor hemoragice la distanță asociate cu administrarea locală sau sistemică.

Terapia trombolitică este indicată la orice pacient cu obstrucție arterială acută nativă sau pe grefă și este mai eficientă când se administrează în 2 săptămâni de la tromboză. Există un număr de contraindicații importante pentru utilizarea terapiei litice, dintre care un istoric de leziuni gastrointestinale sau intracerebrale, sarcina și oricare din contraindicațiile arteriografiei. Ca și în trombembolectomia cu cateter, fluxul sanguin nu trebuie restabilit pe un membru neviabil, deoarece consecințele reperfuziei pot fi letale.

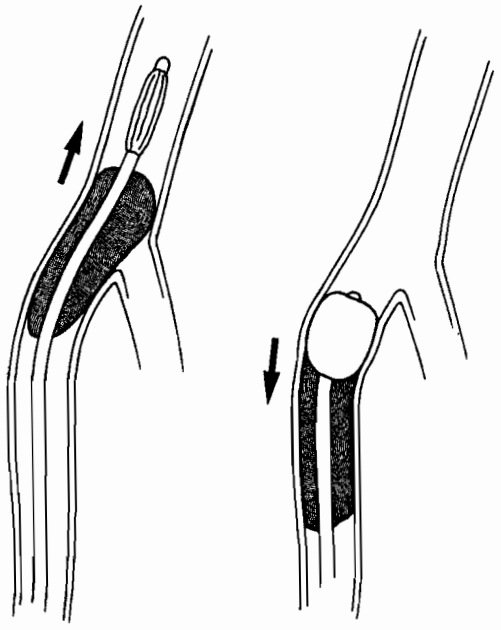


Fig. 20-20. Îndepărtarea unui embolus de la nivelul unei bifurcații arteriale prin trecerea unui cateter cu balon printr-o arteriotomie în aval, umflarea balonului și extragerea materialului embolic.

O dată ce decizia de a institui tratament trombolitic a fost luată, se administrează pacientului un agent antitrombotic ca aspirina sau heparina. Acesta reduce formarea trombusului în jurul cateterului, scăzând incidența embolizării în momentul îndepărtării cateterului. În plus, în timpul terapiei trombolitice apare activarea plachetară care poate conduce la inhibiția lizei cheagului sau retrombozarea precoce. Heparina sau aspirina previn aceste complicații asociate trombocitelor.

Tratamentul trombolitic este instituit prin plasarea unui cateter proximal de nivelul obstrucției, după care se efectuează o arteriogramă diagnostică. Cateterul se avansează apoi în interiorul cheagului și este utilizat pentru a administra agentul trombolitic. În cazul în care cateterul nu poate fi avansat prin trombus, tentativele de liză au rar succes. În primele patru ore se administrează, de obicei, o doză mare de agent trombolitic (de exemplu, 4000 UI/min urokinază), urmată de o doză mai mică (de exemplu, 2000 UI/min urokinază), care se continuă până la 48 de ore. Pentru a evalua eficacitatea lizei cheagului se repetă arteriograme la intervale regulate. Terapia este întreruptă înainte de 48 de ore dacă a fost obținută liza satisfăcătoare a cheagului, dacă a apărut o complicație, dacă nu s-a obținut liza semnificativă sau dacă rata de liză este inadecvată pentru salvarea membrului. Există câteva opțiuni de tratament după ce agentul trombolitic a fost întrerupt. Nu este necesar un tratament suplimentar dacă s-a realizat liza completă și nu există leziune arterială, deși majoritatea acestor pacienți vor necesita evaluarea și tratamentul cauzei subiacente obstrucției. Pacienții cu leziuni asociate arteriale sau ale grefei pot fi tratați prin angioplastie percutanată cu balon. Alți pacienți vor necesita înlocuirea sau revizuirea unei grefe pentru a corecta leziunea subiacentă.

S-a postulat că în tratamentul obstrucției arteriale acute, terapia trombolitică se asociază cu un număr de avantaje față de terapia chirurgicală. În cazul unei boli tromboembolice care implică o arteră de altfel normală, de exemplu, la un pacient cu un embolus cardiac sau într-o stare de hipercoagulabilitate, intervenția chirurgicală poate fi evitată pe deplin, cu succesul trombolizei. Beneficiul este conferit și pacientului cu o leziune arterială subiacentă, deoarece stenoza poate fi identificată arteriografic după liza cheagului. Ca urmare, o grefă venoasă poate fi revizuită utilizând angioplastia parțială, mai degrabă decât prin înlocuirea ei cu o nouă grefă, iar leziunile izolate care implică atât artera, cât și grefa pot fi tratate frecvent prin metode percutanate. În sfârșit, agenții trombolitici lizează trombi care sunt inaccesibili metodelor chirurgicale, cum sunt cei din vasele tibiale distale, îmbunătățind potențial șansele de salvare a membrului.

Riscurile și complicațiile asociate cu utilizarea agenților trombolitici trebuie bine evaluate comparativ cu beneficiile potențiale. Administrarea oricărui agent trombolitic poate determina o stare de liză sistemică, care predispune pacienții cu leziuni ocultе la hemoragie. Cel mai frecvent loc este tractul gastrointestinal, dar hemoragia intracerebrală, care apare la 0,5-1% din pacienți, este devastatoare. Sângerarea apare la locul cateterului la aproximativ 15% din pacienții care primesc agenți trombolitici, de obicei sub forma unui hematom care se produce după îndepărtarea cateterului. Complicațiile hemoragice sunt mai frecvente când fibrinogenul scade sub 100 mg/dl, dar aceasta nu s-a demonstrat în mod clar. Tratamentul complicațiilor hemoragice din timpul terapiei trombolitice implică întreruperea imediată a agenților trombolitici și managementul corespunzător medical sau chirurgical al locului sângerării. În cazurile de sângerare severă, în special intracerebrală, trebuie administrat fără întârziere acid aminocaproic (Amicar). Streptokinaza, derivată din streptococul beta-hemolitic, este antigenică și se asociază cu o reacție alergică la pacienții expuși recent la bacterie sau care au primit de curând streptokinază. Agentul nu trebuie administrat la acești indivizi. Pe măsură ce liza cheagului progresează, fragmentele din cheagul dizolvat embolizează frecvent spre vasele distale, ca arterele tibiale și digitale. În această situație, extremitatea devine din nou ischemică, mimând reobstrucția vasului. Embolizarea distală a trombusului răspunde la continuarea terapiei trombolitice în aproape toate cazurile, preferabil cu avansarea cateterului în segmentul implicat.

Rezultatele terapiei trombolitice pentru obstrucția arterială acută sunt încurajatoare, majoritatea studiilor raportând rate de succes de 60-80%, determinate prin liza cheagului și ameliorarea clinică. Câteva studii prospective, randomizate au comparat tromboliza inițială cu intervenția imediată pentru tratamentul obstrucției arteriale periferice, incluzând trialul Chirurgie versus Tromboliză pentru Ischemia Extremității Inferioare (STILE) și studiul Tromboliza sau Chirurgia Arterială Periferică (TOPAS). Din concluziile acestora și a altor trialuri se desprind câteva specificații pertinente. Prima, utilizarea corespunzătoare a terapiei trombolitice include adesea intervenția chirurgicală ulterioară, endovasculară sau deschisă, pentru a corecta leziunea responsabilă de fenomenul ocluziv. De exemplu, tromboliza cu succes a unui by-pass femuropopliteal cu grefă de venă safenă descoperă aproape întotdeauna o stenoză a grefei venoase, care trebuie reparată pentru a preveni retrombozarea rapidă a vasului. A doua, pacienții cu obstrucție acută (de exemplu, mai puțin de 14 zile) reprezintă candidați mai buni pentru tromboliză decât pacienții cu obstrucție cronică. A treia, rezultatele trombolizei par să fie mai bune pentru obstrucțiile grefei decât pentru pentru obstrucțiile arterelor locale, iar disoluția cu succes a cheagului este aproape imposibilă în cazul în care cateterul nu poate fi ghidat în substanța trombusului. Cele mai bune rezultate clinice sunt obținute când acești factori sunt evaluați, analizând morbiditatea prin complicațiile hemoragice și întârzierea reperfuziei comparativ cu beneficiul potențial al evitării unei intervenții extinse, frecvent urgente pentru a restabili perfuzia arterială adecvată.

OBSTRUCȚIA ARTERIALĂ CRONICĂ

Ateroscleroza reprezintă cea mai frecventă cauză de boală ocluzivă a arterelor care vascularizează extremitățile. Cu toate că ateroscleroza periferică este un proces difuz care afectează arborele arterial, leziunile cele mai severe tind să apară localizat. Leziunile arteriale periferice sunt cel mai des localizate la nivelul aortei abdominale infrarenale, arterelor iliace și arterei femurale superficiale la nivelul canalului adductorilor. Prezența stenozelor arteriale în alte locuri constituie, de obicei, indicatorul unei boli coexistente cum este diabetul zaharat (arterele femurală profundă și tibială) sau al unor procese arteriale inflamatorii (arterele axilare).

Incidența bolii obstructive aterosclerotice periferice simptomatice este mai mică decât a bolii coronariene, dar indivizii cu afectare coronariană semnificativă prezintă frecvent și manifestările bolii arteriale periferice. Această caracteristică nu este surprinzătoare, dată fiind patogeneza comună a celor două boli. Boala arterială periferică simptomatică apare predominant la bărbații cu vârsta de peste 50

de ani. Dintre factorii de risc adiționali care au fost documentați în studiul Framingham fac parte hipertensiunea sistolică, fumatul, hiperlipidemia și diabetul zaharat (Tabel 20-4). Patologia observată în arterele afectate este de obicei cea a aterosclerozei avansate, cu plăci mari conținând colesterol și calciu care ocupă lumenul. Ca în toate formele de boală ocluzivă aterosclerotică simptomatică, fiziopatologia este cea a creșterii progresive a plăcii, cu o eventuală tromboză în lumenul rezidual. Trombușii arteriali sunt inițiați prin depozitarea trombocitelor pe suprafața plăcii, atașarea și agregarea mai multor plachete, activarea căilor de coagulare și depozitarea de fibrină, finalizându-se cu trombusul fibrino-plachetar și obstrucția vasului. Formarea trombusului pe centrul expus al unei plăci ulcerate poate determina obstrucția acută a leziunilor stenotice avansate. Acest trombus luminal oferă oportunitatea de a recanaliza obstrucțiile arteriale cronice cu agenți fibrinolitici, restabilind un mic canal într-un vas aparent obstruat cronic.

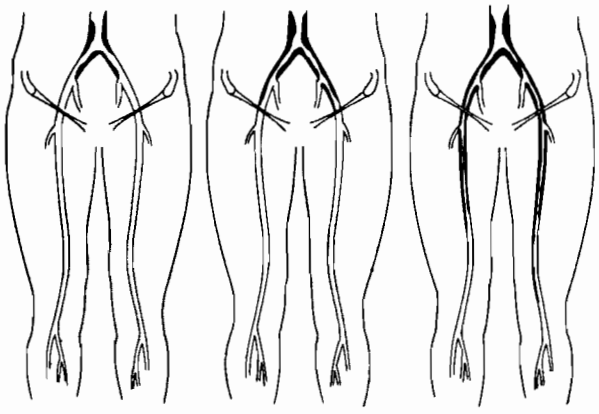


Fig. 20-21. Distribuția afecțiunii stenotice în trei tipuri ale bolii obstructive aortoiliace.

Boala ocluzivă aortoiliacă

Fiziopatologia simptomelor produse prin boala ocluzivă aterosclerotică a aortei infrarenale și a vaselor iliace a fost pentru prima dată descrisă de Leriche, iar sindromul caracteristic de claudicație, impotență și diminuare a pulsului femural îi poartă numele. Au fost identificate trei modele de boală aortoiliacă (Fig. 20-21). Boala localizată, limitată la aortă și arterele iliace comune se constată la 10% din pacienți (tipul I). Boala se extinde la arterele iliace externe la aproximativ 25% din pacienți (tipul II). Procesul ocluziv este multisegmentar, implicând vasele infrainghinale, la restul de 65% din pacienți (tipul III).

Manifestări clinice. Boala ocluzivă aortoiliacă se caracterizează tipic prin claudicație intermitentă care implică coapsa, fesele și gamba și impotență sexuală la bărbați. Simptomele pot rămâne stabile ani de zile și chiar se pot ameliora pe măsură ce vasele colaterale se dilată la efort sau la întreruperea fumatului. Ischemia periculoasă pentru membru este rară în boala ocluzivă aortoiliacă izolată; simptomele sunt limitate la claudicație, în absența bolii infrainghinale concomitente. Boala ocluzivă aortoiliacă se poate manifesta și prin embolizarea ateromatoasă dintr-o placă ulcerată din segmentul arterial implicat. Emboliile se blochează în arterele digitale ale piciorului, producând gangrena unuia sau mai multor degete; după cum s-a menționat anterior, acest fenomen a fost denumit sindromul degetului albastru. De asemenea, pot circula microemboli spre vasele dermice, determinând un aspect cutanat reticular albastru. Examinarea biopsică a acestor leziuni relevă detritusuri de colesterol în arteriolele terminale.

Impotența reprezintă un simptom complex de diverse cauze. Funcția sexuală masculină satisfăcătoare necesită un flux sanguin adecvat spre penis prin arterele hipogastrică și rușinoasă internă, un sistem parasimpatic pelvic integru și un mediu hormonal și psihologic corespunzător. Impotența poate fi atribuită unei cauze vasculare la doar o mică minoritate de pacienți.

Diagnostic. O anamneză și un examen fizic corect pot stabili sau exclude cu certitudine diagnosticul de boală ocluzivă aortoiliacă la marea majoritate a pacienților. Caracteristicile clasice de claudicație a coapsei și reducerea pulsului inghinal pot fi însoțite de sufluri abdominale inferioare și femurale. Diagnosticul este rar confundat cu cel al compresiunii rădăcinii nervoase lombosacrate determinată de hernia de disc sau stenoza spinală. Pacienții cu aceste afecțiuni pot fi diferențiați de cei cu claudicație prin faptul că durerea lor este legată temporar de modificările de poziție și nu de mers.

Suspiciunea clinică de boală ocluzivă aortoiliacă poate fi dificil de confirmat prin utilizarea metodelor de laborator neinvazive vascular. Presiunile arteriale obținute cu manșeta la nivelul proximal al coapsei nu reflectă neapărat presiunile din sistemele iliac sau femural comun, deoarece manșeta nu poate fi poziționată destul de sus pentru a obstrua aceste vase. O presiune scăzută în coapsa proximală reprezintă, astfel, boala ocluzivă atât a arterei femurale superficiale proximale, cât și a femuralei profunde, în loc de o leziune de aflux a segmentului aortoiliac. Curbele Doppler în femurala comună au o oarecare utilitate în diagnosticul bolii de aflux. Curba normală este trifazică, cu o componentă diastolică negativă. Pierderea curbei trifazice și prezența unei configurații aplatizate, bifazice apare relativ precoce în obstrucția aortoiliacă și este evidentă în boala de aflux (Fig. 20-22). Canularea percutanată cu ac a arterei femurale comune este o metodă invazivă, dar extrem de precisă de identificare a bolii obstructive de aflux. Prezența unui gradient de presiune între vasele brahiale și femurale constituie un indicator al leziunilor stenotice semnificative aortice sau iliace. Când o leziune este suspectă, dar nu este prezent un gradient de presiune, administrarea de papaverină poate fi utilă în identificarea stenozei. Papaverina se injectează intraarterial în timpul canulării pentru a dilata vasele distale, reducând astfel rezistența periferică și crescând fluxul sanguin care trece prin segmentul aortoiliac. Dacă este prezentă o stenoză, aceasta va determina o presiune scăzută în artera femurală. O scădere a raportului presiunii femurale/brahiale de mai mult de 15% după hiperemia indusă de administrarea de papaverină, înseamnă boală ocluzivă semnificativă care

Tabel 20-4

Factorii de risc pentru ateroscleroza periferică

Sexul masculin
Vârstă avansată
Hipertensiune
Abuz de tutun
Hiperlipidemie
Diabet zaharat

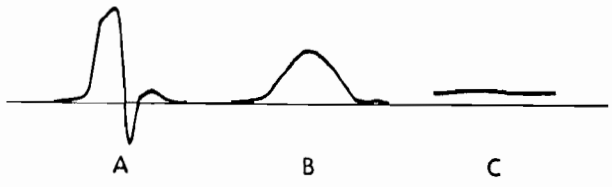


Fig. 20-22. Profilul velocității Doppler în vasele normale (*A*), vasele cu boală moderată proximal (*B*) și în vasele cu boală proximală severă (*C*).

implică segmentul aortoiliac. S-a demonstrat, de asemenea, că este predictivă a ameliorării simptomatice doar prin reconstrucția aortoiliacă, chiar în prezența unei boli infrainghinale concomitente, necorectate.

Impotența vasculară poate fi diferențiată de impotența determinată de alte afecțiuni prin utilizarea unor tehnici de laborator neinvazive. Presiunea sistolică în penis este măsurată folosind o mică manșetă pneumatică plasată în jurul rădăcinii penisului și o sondă fotopletismografică pe gland. Indexul penis/brahial este definit ca presiunea sistolică din penis raportată la presiunea sistolică brahială și este de aproximativ 1 la un bărbat potent. Un index penis/brahial peste 0,8 confirmă eficacitatea afluxului arterial penian și aproape exclude diagnosticul de impotență vasculară. Contrariul nu este neapărat adevărat; unii bărbați sunt potenți în ciuda unui indice mai mic de 0,6.

La pacienții supuși operației elective pentru boală obstructivă aortoiliacă este necesară arteriografia preoperatorie standard sau digitală. Arborele arterial trebuie vizualizat de la arterele renale până la picioare, iar prezența unei boli concomitente în vasele mezenterice inferioare, hipogastrice și femurale profunde trebuie evaluată. Abordarea transfemurală pentru arteriografie este preferabilă din motive de ușurință și siguranță, însă absența pulsului femural palpabil de fiecare parte poate necesita utilizarea unei căi brahiale sau translombare. Investigațiile digitale intravenoase sunt larg utilizate la pacienții cu boală ocluzivă aortoiliacă și puls femural absent, dar rezoluția acestei tehnici este slabă din cauza unor factori ca mișcarea gazelor intestinale în abdomen și încetinirii fluxului sangvin în extremități.

Tratament. Indicațiile primare pentru reconstrucția aortoiliacă sunt pierderea unui membru la risc, cu durere de repaus, ulcerație sau gangrenă și fenomene ateroembolice ca sindromul degetului albastru. Există unele neînțelegeri asupra recomandării intervenției pentru simptomele doar ale claudicației. În general, claudicația cu o severitate suficientă pentru a restricționa subzistența sau stilul de viață este considerată o indicație acceptabilă pentru procedurile de reconstrucție aortoiliacă la indivizii corespunzători medical.

Reconstrucția aortoiliacă poate fi realizată prin patru metode: by-pass aortofemural, endarterectomie aortoiliacă, by-pass extraanatomic și dilatația prin cateter cu balon. Durabilitatea by-passului aortofemural și endarterectomiei aortoiliace este mai mare decât cea a by-passului extraanatomic sau angioplastiei cu balon. Procedurile extraanatomice, tipic sub forma by-passului axilofemural sau femurofemural, sunt de obicei rezervate pentru pacienții instabili medical, care au un risc crescut de complicații perioperatorii la o procedură intraabdominală. By-passul femurofemural are o rată de permeabilizare mai mare decât cel axilofemural, dar necesită o arteră iliacă normală pentru influx și astfel nu este potrivită pentru pacienții cu boală bilaterală. By-passul femurofemural evită orice posibilitate de lezare a nervilor autonomici pelvici și astfel, este frecvent utilizată ca procedură reconstructivă primară la pacienții tineri, la care menținerea unei funcții sexuale normale constituie o problemă importantă. Angioplastia cu balon este cea mai puțin invazivă metodă de restabilire a fluxului spre extremitatea inferioară și are aceleași rate de succes în tratamentul leziunilor izolate ale arterei iliace comune ca și by-passul chirurgical.

Intervențiile pe aorta abdominală se asociază cu o mortalitate de 2 –10 %, în funcție de prezența și severitatea stărilor medicale asociate. Complicațiile sunt legate cel mai frecvent de ateroscleroza concomitentă care afectează vascularizația coronariană și cerebrală. Prezența bolii pulmonare obstructive cronice se asociază cu un risc crescut de complicații pulmonare perioperatorii, dintre care cea mai gravă este necesitatea unui suport ventilator prelungit. Testarea preoperatorie pentru intervențiile aortoiliace cuprinde testele funcției pulmonare, tehnici imagistice miocardice cu dipiridamol-thalium, ecocardiografia cu dobutamină și angiografia coronariană și evaluarea unei boli cardiace și pulmonare nesuspectate, descoperite frecvent.

Complicațiile perioperatorii tehnice ale reconstrucției aortoiliace sunt hemoragia, tromboza reconstrucției și embolizarea distală de detritusuri aterosclerotice prin manipularea aortei. Ischemia colonului rectosigmoid poate rezulta prin întreruperea arterelor mezenterică inferioară și hipogastrică sau prin ateroembolizarea intestinului. Paraplegia este o complicație rară care este secundară ligaturării sau embolizării unui vas lombar principal care irigă măduva spinării prin marea arteră medulară a lui Adamkiewicz (arteria radicularis magna). Afectarea este limitată de obicei, la două treimi anterioare ale măduvei spinării, în distribuția arterei spinale anterioare, determinând pierderea funcției motorii, cu păstrarea sensibilității. Disfuncția sexuală este comună după reconstrucția aortei abdominale; ejacularea retrogradă apare la peste 40% din pacienți, iar impotența la 25% din aceștia. Frecvența disfuncției sexuale postoperatorii poate fi scăzută prin minimalizarea disecției periaortice, păstrând astfel nervii simpatici și parasimpatici și prin menținerea fluxului sangvin prin cel puțin una din arterele hipogastrice.

By-passul aortofemural. By-passul aortofemural este tratamentul de ales pentru boala ocluzivă aortoiliacă simptomatică. Pentru by-passul leziunii stenotice se utilizează o grefă protetică bifurcată fabricată din poliester sau, mai puțin obișnuit, din politetrafluoroetilen expandat (ePTFE). Deși există avantaje și dezavantaje pentru fiecare material protetic, aceasta are o importanță mai mică în grefarea aortofemurală, deoarece permeabilitatea este excelentă prin orice conduct. Ratele de permeabilitate a reconstrucțiilor aortoiliace la 5 și 10 ani sunt de 90 și respectiv 75%.

Grefele de poliester sunt construite într-o configurație fie împletită, fie țesută. Avantajele structurii împletite sunt creșterea tisulară excelentă care apare prin interstițiile largi ale grefei și ușurința tehnică de manipulare în timpul intervenției. Totuși, este necesară precoagularea sângelui pacientului pentru a evita hemoragia masivă prin interstiții la stabilirea inițială a fluxului sangvin prin grefă. Grefele împletite se asociază cu degenerarea și dilatarea anevrismală de-a lungul timpului. În cazul grefelor de poliester țesute, precoagularea este rar necesară și dilatarea grefei este mai puțin

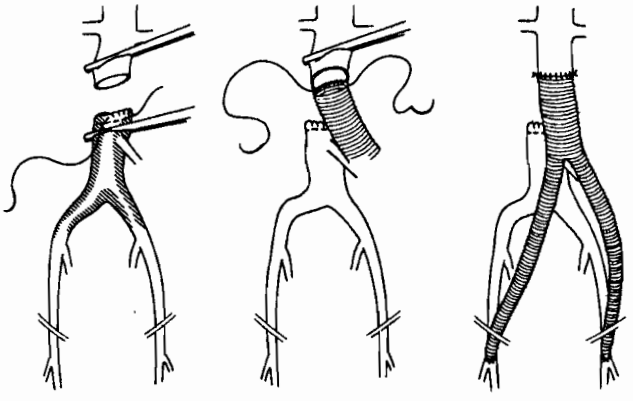


Fig. 20-23. O procedură standard de by-pass aortobifemural. *A.* Secționarea aortei proximal de artera mezenterică inferioară pentru a permite perfuzia retrogradă a vasului. *B.* Anastomoza proximală termino-terminală. *C.* Anastomoza distală termino-laterală (artera femurală comună).

obișnuită. Grefele din poliester sunt acoperite cu albumină sau colagen, eliminând nevoia de precoagulare, dar crescând substanțial costul grefei. Și prin utilizarea grefelor ePTFE pentru by-passul aortofemural se elimină necesitatea precoagulării, deoarece aceste grefe sunt impermeabile pentru sânge, iar degenerarea anevrismală nu a fost încă raportată. În ciuda acestor avantaje potențiale, utilizarea grefelor ePTFE în poziția aortofemurală nu a câștigat o acceptare largă. Alegerea materialului grefei pentru reconstrucția aortoiliacă este determinată de preferința chirurgului, deoarece nu există diferențe de permeabilitate între materiale.

O dată ce grefa a fost selectată și pacientul a fost heparinizat pe cale sistemică, se realizează anastomoza proximală între grefă și aorta infrarenală prin utilizarea unei tehnici termino-terminale sau termino-laterale (Fig. 20-23). Tipul de anastomoză aleasă este determinat de necesitatea de a menține fluxul sanguin anterograd spre vasele hipogastrice. Anastomoza proximală termino-laterală este indicată când arterele iliace externe sunt stenotice sau obstruate bilateral, deoarece în această situație, fluxul arterial spre măduva spinării și colon este dependent de fluxul anterograd prin aorta distală spre arterele hipogastrică și mezenterică inferioară. Lambourile grefei sunt conduse apoi spre vasele femurale prin tunele care sunt create pe lângă arterele iliace externe. Anastomozele distale trebuie plasate la nivelul femuralei comune, prin incizii inghinale bilaterale. Spre deosebire de pacienții cu boală aortică anevrismală, by-passul spre arterele iliace nu este justificat în prezența bolii ocluzive aortoiliace. Deși by-passul aortoiliac elimină necesitatea inciziilor inghinale, rata de permeabilitate a acestei proceduri este semnificativ mai mică decât prin by-passul aortofemural. În plus, by-passul spre vasele femurale oferă oportunitatea de a corecta stenozele proximale ale arterei femurale profunde prin plasarea capătului grefei în artera femurală profundă, dincolo de zona de îngustare.

Proceduri de endarterectomie. Endarterectomia aortoiliacă a fost introdusă înaintea apariției grefelor protetice tubulare. În prepararea pentru pensare, aorta și arterele iliace sunt expuse și toate ramurile vasculare sunt controlate. Pacientul este heparinizat și se plasează pense vasculare ocluzive. Placa aterosclerotică se îndepărtează prin una sau mai multe arteriotomii, iar ulterior acestea se închid, cu sau fără un lambou. Endarterectomia elimină utilizarea materialului protetic, dar procedura nu este potrivită pentru pacienții la care procesul aterosclerotic se extinde spre artera iliacă externă. Endarterectomia implică boală aterosclerotică localizată, cu un capăt corespunzător al plăcii pe un vas relativ normal. Insuficiența precoce a segmentului endarterectomizat poate fi prevăzută în absența unui capăt potrivit, la 1-2 cm de originea arterei iliace externe. Cu toate acestea, endarterectomia aortoiliacă este procedura de ales pentru pacienții tineri cu o speranță mare de viață și boală localizată la aortă și vasele iliace comune. Se obțin rate excelente de permeabilizare și se evită unele complicații asociate materialelor grefelor protetice.

By-passul extraanatomic. Procedurile de revascularizare extraanatomică cuprind by-passul axilofemural, femurofemural și obturator (Fig. 20-24). Procedurile axilofemurală și femurofemurală sunt preferate când starea medicală a pacientului permite riscul unei operații intraabdominale majore neplăcute. Alte indicații includ ischemia extremității inferioare în prezența unei grefe aortice infectate, reintervenția pentru obstrucția grefei aortofemurale și revascularizarea la un bărbat activ sexual pentru a evita posibilitatea unei disfuncții sexuale postoperatorii. Aproape întotdeauna sunt utilizate materiale de grefe protetice. Artera axilară oferă un influx pentru o grefă axilofemurală; grefa este tunelizată subcutanat, de-a lungul trunchiului lateral spre artera femurală ipsilaterală, în cazul unui by-pass axilounifemural sau spre ambele artere femurale în by-passul axilobifemural. Permeabilitatea by-passului axilounifemural este slabă, fiind în medie de sub 50% la 5 ani. Fluxul prin by-passul axilobi-

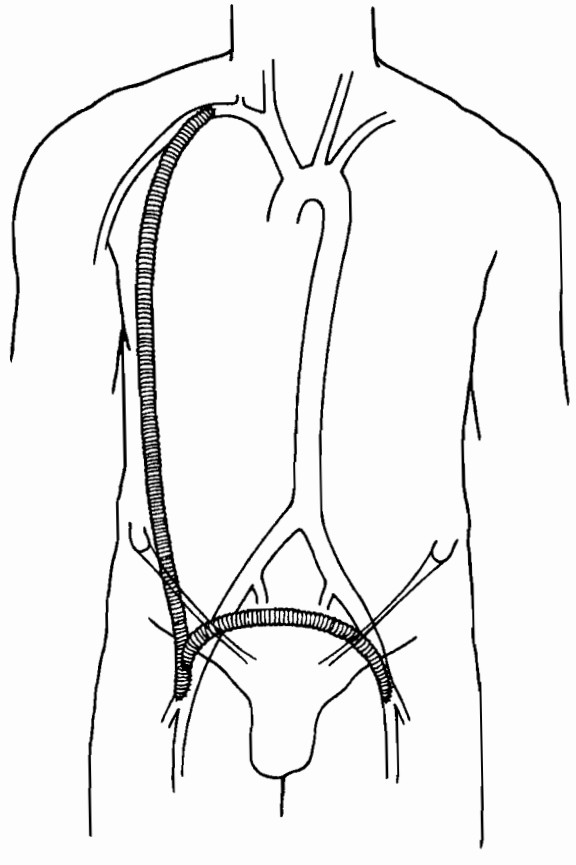


Fig. 20-24. Un by-pass axilobifemural cu anastomoza proximală a arterei axilare drepte pentru influx și cu anastomoza bilaterală a arterei femurale comune pentru eflux.

femural este dublu față de grefa axilounifemurală, determinând o rată de permeabilitate semnificativ mai mare la 5 ani. Astfel, by-passul axilobifemural este frecvent utilizat pentru ischemia unilaterală a piciorului, pentru a îmbunătăți longevitatea grefei.

Cele mai bune rezultate ale procedurilor de by-pass extraanatomic sunt obținute cu grefele femurofemurale; rata de permeabilitate la 5 ani a acestor grefe este între 50 și 75%. Procedura implică expunerea ambelor artere femurale în regiunea inghinală și plasarea subcutanată a tubului protetic în regiunea suprapubiană. Este necesar un vas iliac donor nestenozat; eficacitatea acestui vas poate fi evaluată prin măsurarea presiunii din artera femurală, efectuată înainte și după injectarea de papaverină. Angioplastia iliacă cu balon concomitentă este utilizată cu succes în prezența unei boli stenotice iliace, pentru a stabili influxul adecvat spre situsul donor. By-passul obturator este rar utilizat, dar constituie o procedură extrem de eficientă care este utilizată în principal pentru a izola o grefă infectată în zona inghinală. Locul de influx este aorta, artera iliacă sau un lambou de grefă aortofemurală din abdomen. Grefa este tunelizată prin gaura obturatorie și se unește cu artera femurală superficială distal de regiunea inghinală, evitând astfel complet zona infectată.

Proceduri endovasculare. Angioplastia transluminală percutanată (ATP) a fost introdusă în 1964 de către Dotter ca metodă de restabilire a fluxului printr-un vas stenozat. Zece ani mai târziu, Gruntzig perfecționa tehnica dilatării prin cateter cu balon a stenozelor arteriale. Astăzi, procedura este inițiată prin canularea percutanată a unui vas accesibil, fie artera femurală comună, fie artera brahială. După ce s-a efectuat o arteriogramă diagnostică și s-au măsurat gradientele de presiune, se avansează un cateter cu balon prin stenoza arterială. Balonul se umflă la câteva atmosfere presiune și se obțin arteriograme complete și măsurători ale presiunii. Inițial, se presupunea că mecanismul dilatării balonului subiacent consta în dilatarea circumferențială a tuturor straturilor peretelui arterial cu compresiunea și remodelarea plăcii. Studiile ulterioare au arătat că nu aceasta este baza; mai degrabă, placa se rupe, formând fisuri și false canale. Media este supraîntinsă, determinând distrugerea componentelor ei elastice. Adventicea rămâne intactă dacă artera nu a fost foarte dilatată. Dacă artera este dilatată excesiv apare ruptura peretelui, cu hemoragie sau formarea de fals anevrism, însă această complicație este rară.

Rezultatele ATP sunt satisfăcătoare în leziunile relativ scurte, neobstruante ale segmentului aortoiliac, cu rate de permeabilizare (60 până la 90% la 5 ani) atingându-le pe cele ale corectării chirurgicale. Totuși, procedurile de angioplastie cu balon sunt, în general, rezervate pacienților cu ateroscleroză mai puțin extinsă. Mai mult, rezultatele pe termen lung ale ATP au fost determinate prin metode subiective, în loc de metodele de laborator utilizate de rutină pentru evaluarea rezultatelor procedurilor vasculare chirurgicale. Acești doi factori pot conduce la o supraestimare a succesului ATP, realizând comparații directe de necrezut ale ratelor de permeabilizare între angioplastie și revascularizarea chirurgicală.

În ultimele decade a fost introdus un exces de dispozitive noi destinate ameliorării stenozelor arteriale prin metode relativ neinvazive. În procedurile denumite comun *intervenții endovasculare,* aceste dispozitive se plasează percutanat sau prin disecarea arterei femurale. Dispozitivele cuprind: (1) sonde metalice cu cap laser destinate remodelării plăcii pe măsură ce instrumentul avansează prin leziunea aterosclerotică; (2) catetere care vaporizează ateromul prin eliberarea directă a luminii laser; (3) dispozitive de „aterectomie" care îndepărtează placa prin lame tăioase rotitoare; și (4) stenturi metalice intraluminale pentru a menține artera dilatată, scăzând astfel frecvența restenozării postprocedurale.

Pentru a evalua rezultatele acestor intervenții sunt frecvent utilizate endoscoapele vasculare, aceste instrumente fiind utile și în evaluarea intervențiilor chirurgicale de tipul trombectomiei prin cateter cu balon și rupturii valvei in situ în by-passul venei safene. Pentru a oferi imagini cu rezoluție înaltă a vaselor aterosclerotice, atât înainte, cât și după manipularea endovasculară au fost introduse dispozitive de ecografie intravasculară. Din nefericire, faza de introducere a fiecărui nou dispozitiv se asociază cu un optimism negarantat, recomandând promovarea prematură a dispozitivului înainte de demonstrarea siguranței și eficacității pe termen lung. Până în prezent, nici unul dintre noile dispozitive nu a egalat rezultatele procedurilor de revascularizare chirurgicală standard. Se speră că dezvoltarea continuă, perfecționarea și evaluarea obiectivă pe termen lung a tehnicilor endovasculare mai noi să poată oferi într-o zi metode mai puțin invazive de restabilire a fluxului arterial spre o extremitate compromisă.

Boala obstructivă infrainghinală

Vasele infrainghinale sunt definite ca acele vase situate distal de ligamentul inghinal, cuprinzând arterele femurală comună, femurală superficială și profundă, poplitee și infrapoplitee. Artera femurală superficială constituie cel mai frecvent loc de obstrucție aterosclerotică a extremității inferioare. De obicei, procesul este evident inițial la nivelul canalului adductorilor, iar studii recente arată că aceasta nu apare pentru că procesul aterosclerotic începe aici. Mai degrabă, după cum arătau Zarins și colaboratorii, depozitarea plăcii aterosclerotice apare în proporții egale pe tot cuprinsul segmentului femural superficial. Răspunsul normal la depozitarea plăcii este dilatarea vasului, astfel încât diametrul lumenului este menținut. Zarins și asociații au demonstrat că majoritatea proceselor obliterative severe apar la nivelul canalului adductorilor, deoarece este foarte puțin probabil ca această zonă vasculară să manifeste dilatația compensatoare ca răspuns la depozitarea plăcii.

Factorii de risc pentru boala aterosclerotică arterială infrainghinală sunt aceiași cu cei ai bolii aterosclerotice în general, adică, vârsta avansată, hipertensiunea sistolică, fumatul, hiperlipidemia și diabetul zaharat.

Manifestări clinice. Stenoza sau obstrucția limitată doar la un segment din arborele arterial conduce rar la periclitarea unui membru. Tabloul clinic cel mai frecvent este cel al obstrucției solitare a arterei femurale superficiale la nivelul canalului adductorilor, determinând claudicația gambei după ce pacientul a mers câteva sute de metri. Ischemia critică manifestată prin durere de repaus, ulcerații sau gangrenă se observă doar în dezvoltarea bolii multisegmentare care implică vasele aortoiliace, femurala profundă sau tibială, în plus față de artera femurală superficială. Durerea de repaus se localizează caracteristic la nivelul labei piciorul sau arcului medial și este foarte severă când piciorul este ridicat în pat, noaptea. Durerea gambei în timpul nopții este rezultatul unei stări benigne cum sunt crampele nocturne și nu trebuie confundată cu durerea din ischemia arterială.

Istoricul natural al bolii obstructive arteriale infrainghinale depinde de severitatea simptomelor pacientului. Boyd a urmărit prospectiv mai mult de 1400 pacienții cu claudicație intermitentă și a constatat că doar 7% au necesitat amputația la o urmărire de 5 ani. Rezultatele studiului Framingham au fost chiar mai optimiste, cu mai puțin de 2% din pacienții cu claudicație care și-au pierdut membrul de-a lungul unui interval de 10 ani. Trebuie reținut, totuși, că mulți dintre pacienții din aceste studii au necesitat în final proceduri de reconstrucție arterială. Cu toate acestea, este clar că simptomele claudicației intermitente singure nu prevestesc pierderea membrului, iar procedurile chirurgicale destinate ameliorării claudicației trebuie să evalueze acest risc relativ mic comparativ cu riscurile oarecum mai mari ale morbidității și mortalității perioperatorii. Spre deosebire de claudicația intermitentă, simptomele ischemiei severe cu durere de repaus, ulcerații ischemice și gangrenă se asociază cu un risc mare de pierdere a membrului dacă nu s-a obținut succesul revascularizării. Peste 50% din pacienții netratați, cu simptome periculoase pentru membru vor necesita amputația în câteva luni de la prezentare, iar acest risc crește pe măsură ce severitatea procesului ischemic evoluează de la durere de repaus la pierderea tisulară.

Când se discută opțiunile de revascularizare chirurgicală trebuie avută în vedere speranța de viață a pacienților cu boală obstructivă a extremității inferioare. Dată fiind natura sistemică

Investigarea de laborator neinvazivă a pacientului cu boală obstructivă infrainghinală corespunde tabloului clinic. Curbele femurale obișnuite Doppler au configurație trifazică normală. Presiunile segmentare Doppler de la nivelul coapsei proximale sunt normale dacă artera femurală profundă sau superficială nu sunt afectate, dar vor fi scăzute în cazul afectării porțiunilor proximale ale ambelor vase. Artera femurală superficială distală constituie cel mai frecvent loc de boală obstructivă. Astfel, cele mai frecvente caracteristici segmentare Doppler constau în presiunea măsurată cu manșetă la nivelul coapsei proximale egală sau mai mare decât presiunea brahială și un gradient de cel puțin 30 mmHg între presiunile coapsei proximale și distale.

Calcificarea peretelui vascular, o modificare observată caracteristic la pacienții diabetici, face ca peretele arterial să fie incompresibil. În acest caz nu se pot obține presiunile cu manșetă Doppler, deoarece fluxul prin vasele calcificate, rigide nu poate fi întrerupt, chiar prin presiuni în manșetă care depășesc 300 mmHg. În evaluarea diabeticului cu vase incompresibile un rol important îl au înregistrările volumului pulsului (ÎVP). ÎVP nu necesită compresiunea vaselor; mai exact, se bazează pe modificările de volum la nivelul piciorului între sistolă și diastolă. Prezența unui traiect aplatizat al ÎVP între două nivele ale extremității indică un interval de stenoză. Contrar percepției frecvent greșite că boala arterială diabetică constituie o entitate care implică arterele mici și

Pentoxifilina este un agent oral care reduce vâscozitatea sângelui, crescând teoretic fluxul sanguin prin arterele stenotice și vasele colaterale mici. Într-un trial randomizat, dublu-orb, multicentric, s-a constatat că pentoxifilina reduce simptomele claudicației la 45% din pacienți, comparativ cu 23% pentru placebo. Beneficiul terapeutic al pentoxifilinei este impredictibil în utilizarea clinică actuală, cu mulți pacienți având o mică sau nici o ameliorare a claudicației. Totuși, îmbunătățirea documentată a fluxului microcirculant a determinat interesul utilizării pentoxifilinei pentru a ameliora perfuzia tisulară la pacienții cu ischemie periculoasă pentru membru. La pacienții cu ulcerații arteriale au fost raportate rezultate încurajatoare, deși studiile randomizate, oarbe nu sunt încă complete.

Pentru succesul revascularizării infrainghinale sunt necesari trei factori: un influx adecvat, eflux corespunzător și un vas potrivit. Ca și în cazul bolii aortoiliace, endarterectomia și by-passul cu grefă pot fi utilizate în managementul insuficienței arteriale. Totuși, pentru pacienții care necesită reconstrucție infrainghinală semnificația unui influx și eflux inadecvate și tipul de conduct au o importanță mult mai mare. Aceste trei evaluări sunt rar importante în revascularizarea aortoiliacă, dar sunt fundamentale în reconstrucțiile mai distale.

Endarterectomia. Endarterectomia infrainghinală a fost introdusă cu mai mult de patru decade în urmă, înainte de apariția unor materiale tubulare adecvate de by-pass. Se expune segmentul de arteră care conține leziunea aterosclerotică, se deschide artera și ateromul este îndepărtat prin utilizarea unei spatule sau striper mecanic. Arteriotomia sau arteriotomiile se închid apoi per primam sau cu un lambou venos sau protetic. Succesul pe termen lung al procedurii pare să depindă de mărimea arterei și lungimea leziunii. Ca în orice procedură de endarterectomie, leziunea aterosclerotică trebuie să se termine distal într-o zonă de perete arterial normal. Dacă nu avem grijă să ne asigurăm de acest lucru, disecția sub stratul de aterom poate conduce la crearea unui lambou și la tromboza postoperatorie acută a reconstrucției. Endarterectomia este în general limitată la tratamentul leziunilor scurte ale arterei femurale superficiale din canalul adductorilor și stenozelor localizate la originea arterei femurale profunde. Procedurile de endarterectomie a arterelor poplitee și tibială au rar succes, deoarece boala aterosclerotică este de obicei difuză în aceste vase.

Proceduri de by-pass. Procedurile de by-pass sunt descrise în legătură cu locurile de influx și eflux. Astfel, într-un *by-pass femuropopliteal* locul de influx este artera femurală, iar locul de eflux artera poplitee. Cele două reconstrucții infrainghinale cel mai frecvent efectuate sunt by-passurile femuropopliteal și femurotibial (Fig. 20-25). By-passurile popliteal-tibial și popliteal-pedios sunt importante, dar sunt efectuate mai puțin frecvent, deoarece există reconstrucții mai distale spre arterele piciorului.

Artera femurală comună constituie locul standard de influx pentru procedurile de by-pass infrainghinal. Arterele femurală superficială și poplitee pot fi, de asemenea, utilizate pentru influx, în absența stenozelor proximale semnificative, iar aceste surse alternative de influx devin importante în special când lungimea venei disponibile pentru by-pass este limitată. Alegerea locurilor de influx și eflux este relativ clară când este implicat un singur segment al arborelui arterial în leziunea ocluzivă. De exemplu, un by-pass femuropopliteal este potrivit când procesul obstructiv este limitat la artera femurală superficială, între originea ei și articulația genunchiului. Totuși, prezența unei obstrucții arteriale multisegmentare necesită luarea deciziei în ceea ce privește nivelul la care trebuie șuntată obstrucția. În general această decizie se bazează pe magnitudinea procesului ischemic. Prezența pierderii tisulare extinse a piciorului necesită șuntarea la toate nivelurile obstrucției. De exemplu, un pacient cu obstrucție a arterei femurale superficiale, o arteră poplitee liberă și obstrucții proximale scurte la toate trei artere tibiale va fi bine tratat printr-un by-pass femuropopliteal spre segmentul popliteal „izolat", dacă simptomele sunt claudicația sau chiar durerea de repaus. Din contră, un pacient cu aceeași configurație arteriografică, dar cu o ulcerație necrotică mare la nivelul dorsului piciorului va necesita by-pass spre o arteră tibială distală neobstruată.

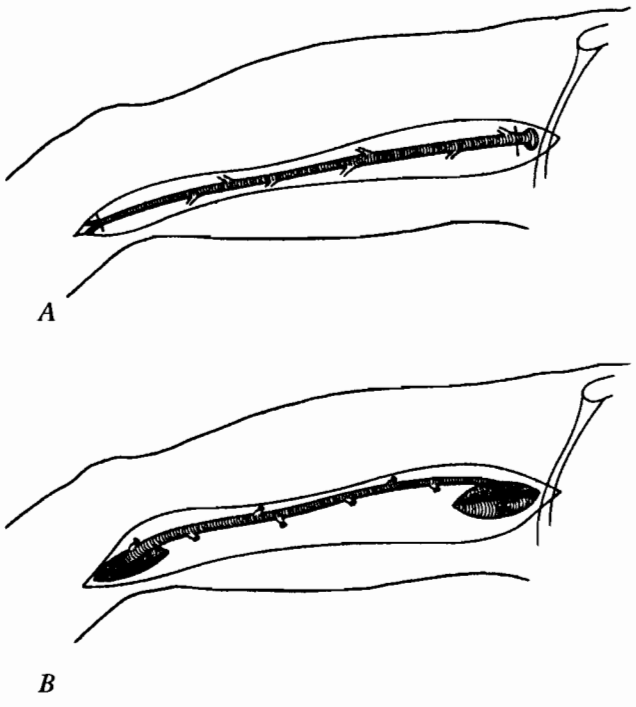


Fig. 20-25. *A.* Vena safenă mare este expusă din regiunea inghinală până la un nivel distal potrivit pentru lungimea necesară. Vena poate fi excizată și inversată (grefă venoasă inversată). Alternativ, vena poate fi lăsată la locul său, iar valvele convertite în incompetente cu un valvulotom (grefă venoasă in situ). *B.* Anastomoza proximală se efectuează de partea arterei femurale comune, iar anastomoza distală se face pe partea arterei popliteale de sub genunchi (by-pass venos femural-popliteal sub genunchi).

Selectarea materialului de grefare are o importanță deosebită în reconstrucția arterială infrainghinală, deoarece rata de permeabilitate pe termen lung depinde foarte mult de doi factori principali: locul efluxului și tipul materialului de by-pass. Grefele de ales sunt vena autologă și materialele protetice (tabel 20-5). Dintre materialele protetice, ePTFE este cel mai frecvent utilizat, iar poliesterul este rar folosit.

Tabel 20-5

Ratele de permeabilitate ale procedurilor de by-pass infrainghinal (la 3 ani)

Procedura de by-pass	Vena safenă	ePTFE
Femuro-popliteal	76 %	54 %
Femuro-tibial	49 %	12 %

Heterografele bovine au fost abandonate din cauza predilecției pentru formarea tardivă de anevrism, iar biografelor venoase ombilicale umane le-a scăzut popularitatea deoarece sunt greu de suturat și se asociază cu formarea tardivă de anevrism. Vena safenă este cel mai bun material de grefare infrainghinal. Rata de permeabilitate pe termen lung a grefelor de venă safenă este mai bună decât cea a grefelor protetice și există mai puține infecții postoperatorii decât în cazul materialelor protetice. Diferența de permeabilitate are o amplitudine suficientă pentru ca vena safenă să fie utilizată pentru toate by-passurile infrainghinale, chiar dacă acestea necesită utilizarea unor vene safene sau cefalice mai mici. Posibile excepții de la această regulă apar când grefa de by-pass nu depășește articulația genunchiului, ca în cazul by-passului femural – arteră poplitеală supragenunchiulară. În acest caz, ratele de permeabilitate ale grefelor venoase și protetice nu diferă substanțial, iar utilizarea unei grefe protetice păstrează vena pentru utilizarea în cazul insuficienței grefei sau pentru utilizarea într-un by-pass coronarian ulterior.

Există două tehnici generale utilizate în procedurile de by-pass venos autolog, diferențiate prin orientarea venei în raport cu direcția fluxului sanguin și sensul valvelor venoase. Au fost demonstrate avantaje și dezavantaje pentru fiecare metodă, însă studiile nu au reușit să arate diferențe semnificative în ratele de permeabilitate pe termen lung în cazul în care s-au utilizat tehnici chirurgicale precise. Tehnica de by-pass *inversat*, prima metodă utilizată de by-pass venos infrainghinal, excizează vena în totalitate și o inversează astfel încât capătul caudal se anastomozează proximal, iar capătul cranial distal. Orientarea inversă permite fluxului sanguin să curgă în direcția naturală stabilită prin valve, dar capătul mic al venei se anastomozează cu o arteră mai mare (influx), iar capătul mare al venei se unește cu artera mai mică (eflux) (Fig. 20-26).

By-passurile venoase *in situ* constituie o a doua tehnică, prima efectuată în 1960. Vena este lăsată cu orientarea ei obișnuită, întrerupând valvele venoase pentru a permite sângelui să circule dinspre capătul cranial al venei spre cel distal. Capetele mari și mici ale conductului venos in situ sunt conectate la vasele arteriale din locul corespunzător, iar vasa vasorum venoase sunt păstrate dacă vena este lăsată la locul său natural. Pentru a efectua secționarea valvelor a fost concepută o varietate de instrumente; unele se trec prin ramurile laterale ale venei și altele prin capătul caudal secționat al acesteia. O tehnică alternativă, reprezentând o modificare a metodei in situ, implică excizarea venei, întreruperea valvelor și conectarea conductului într-un mod „excizat, neinversat". Această tehnică întrerupe vasa vasorum venoase potențial avantajoase, dar scade riscul de lezare venoasă în timpul procesului de secționare a valvelor, deoarece vena poate fi îndreptată și scurtată ca un acordeon pe un instrument semirigid de secționare a valvelor.

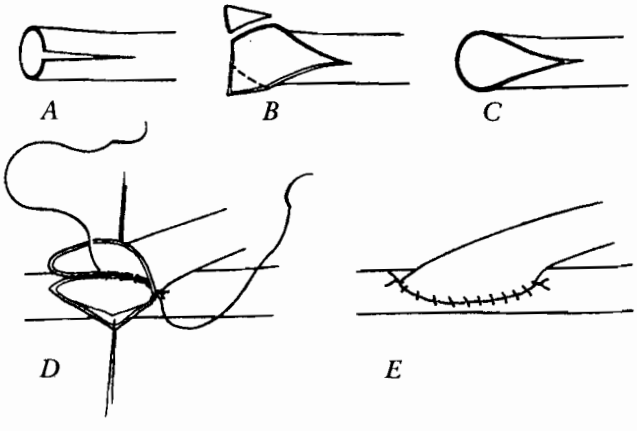


Fig. 20-26. *A.* Grefa este secționată pentru a oferi un orificiu mai lung pentru anastomoză. *B, C.* Dacă este necesar, grefa poate fi ajustată pentru a oferi un capăt rotunjit. Grefa este suturată la vasul de influx prin utilizarea unei tehnici de suturare continuă și o configurație termino-laterală (grefă-arteră). *D.* Suturile inițiale sunt plasate, în general, la capătul anastomozei, iar grefa este interiorizată în arteră. *E.* Anastomoza completă cu un aspect de cap de cobră.

Proceduri endovasculare. Procedurile endovasculare infrainghinale includ angioplastia percutanată transluminală cu balon, angioplastia laser și aterectomia pe cateter. Nici unul din procedee nu a avut succesul procedurilor endovasculare din segmentul aortoiliac. Angioplastia cu balon cu sau fără utilizarea unui stent poate juca un rol la anumiți pacienți cu boală femurală superficială, dar rezultatele actuale justifică utilizarea de rutină a acestei tehnici doar pentru leziunile iliace. Angioplastia laser și aterectomia pe cateter trebuie considerate tehnici experimentale, iar evaluarea siguranței și eficacității lor așteaptă rezultatele trialurilor randomizate, controlate care aderă la standardele uniforme.

Piciorul diabetic

Diabetul zaharat constituie factorul de risc asociat cu cea mai mare rată de ischemie periculoasă pentru membru a extremității inferioare; incidența gangrenei la diabetici este de 50 de ori mai mare decât la nondiabetici. Distribuția anatomică a leziunilor arteriale la diabetici diferă de cea a populației nondiabetice, însă histopatologia de bază este similară. Boala arterială diabetică este mai frecventă în artera femurală profundă distală, arterele poplitеală și tibială distale și arterele digitale ale piciorului. De obicei, segmentul aortoiliac nu este afectat. Prezumția larg răspândită că boala arterială diabetică se localizează în principal la nivelul vaselor mici este eronată. Deși diabeticii dezvoltă o microangiopatie caracterizată prin îngroșarea intimei și membranei bazale, procesul patologic primar este cel al aterosclerozei tipice a vaselor mari. Media arterelor musculare este frecvent foarte calcificată la diabetici, făcând vasele incompresibile și dificil de obstrucționat cu pensele vasculare standard.

Diabeticii sunt predispuși la ulcerația și gangrena piciorului cu o evoluție relativ rapidă spre pierderea membrului. Pentru aceasta este responsabilă o varietate de factori complecși și interdependenți. Neuropatia diabetică produce deficite motorii și senzitive ale piciorului. Pierderea fibrelor motorii eferente determină atrofia mușchilor intrinseci, o deformare caracteristică a piciorului foarte arcuată și o presiune semnificativ crescută la nivelul capetelor metatarsienelor. Pierderea senzorială complică problema, deoarece pacientul este insensibil la necroza tegumentară indusă de presiune și la traumatismele minore. Boala arterială accelerează procesul, iar prezența unei presiuni externe aparent minime poate conduce la apariția unei afectări tisulare extinse.

Impresia că infecția este mai frecventă la pacienții diabetici nu a fost niciodată demonstrată, dar când apar infecții, ele sunt adesea foarte agresive și se asociază cu o incidență crescută a gangrenei și pierderii membrului. Infecția se dezvoltă la nivelul defectelor tegumentare aparent banale și se poate răspândi rapid printre planurile musculofasciale pentru a implica

teaca tendonului și mușchii piciorului. Bacteriologia piciorului infectat la un pacient diabetic este multimicrobiană, cu microorganisme gram-negative, gram-pozitive și anaerobe care acționează sinergic. Bacteriile cel mai frecvent cultivate din ulcerația piciorului diabetic sunt *Peptococcus* (80%), *Proteus* (55%) și *Bacteroides* (45%), cu o medie de cinci sau mai multe tulpini per specimen. Populațiile microbiene cultivate din locurile superficiale diferă în general de cele profunde, din plagă. Inexactitatea identificării bacteriene obținute din culturile plăgii superficiale accentuează importanța terapiei antibiotice cu spectru larg în tratamentul infecțiilor piciorului diabetic. Abordarea tradițională este de a începe tratamentul cu un aminoglicozid, clindamicină și ampicilină, cu instituirea unei terapii mai specifice când sunt obținute rezultatele din culturile din plaga profundă prelevate în momentul operației. Noile cefalosporine și derivatele de penicilină sunt utilizate cu succes și sunt utile în special pentru pacienții cu insuficiență renală.

Ulcerul clasic al piciorului diabetic, ulcerul plantar „mal perforant" este localizat la nivelul capetelor metatarsienelor pe partea plantară a piciorului. Aceasta este o *ulcerație neurotrofică*, deoarece ea rezultă din neuropatia senzorială a diabeticului. Ulcerul începe să formeze dedesubt o calozitate și erodează în final osul, producând o osteomielită secundară.

Tratament. Tratamentul ulcerelor piciorului diabetic diferă în mai multe feluri de tratamentul ulcerelor la pacienții nondiabetici. Excluderea unei boli arteriale subiacente semnificative are o importanță deosebită. Prezența vaselor calcificate, incompresibile poate să crească fals măsurătorile Doppler ale presiunii, iar un index gleznă/braț normal nu elimină posibilitatea bolii arteriale la un pacient diabetic. Determinarea presiunii digitale este o metodă corectă de evaluare a insuficienței arteriale la un diabetic, deoarece calcificarea medială a arterei digitale este rară. Boala arterială este improbabilă când raportul presiune digitală/brahială depășește 0,70. Pentru a exclude posibilitatea bolii arteriale reconstructibile a vaselor infrapoplitеale, tibiale și pedioase este necesară frecvent arteriografia. Procedurile de revascularizare sunt indicate ori de câte ori ulcerația apare în prezența unei boli arteriale semnificative. În absența bolii arteriale sunt potrivite îngrijirea locală a plăgii, evitarea traumatismelor repetate și utilizarea unor pantofi speciali adaptați. Amputația poate fi necesară când boala este limitată la vasele cele mai distale sau când modificările gangrenoase au progresat în ciuda unei vascularizații arteriale aparent adecvate. Pentru un diabetic pot fi potrivite rezecții minore, cuprinzând amputații digitale, amputații transmetatarsiene sau alte rezecții specifice de caz care implică porțiuni variabile din picior. Prezența unui puls pedios dorsal sau tibial posterior palpabil este un excelent predictor al vindecării, iar debridarea și amputația trebuie să fie conservatoare în aceste circumstanțe. Pentru acoperirea expunerii aparent de neînvins a țesutului subcutanat și a osului sunt utile lambourile libere miocutanate. Mușchii latissimus dorsi și drept abdominal sunt utilizați în funcție de influxul unei artere tibiale sau grefe de by-pass permeabile.

Sepsisul care rezultă din infecția piciorului diabetic necesită tratament urgent. Controlul hiperglicemiei, drenajul colecțiilor purulente, debridarea și instituirea rapidă a terapiei antibiotice cu spectru larg constituie intervențiile inițiale importante. Procedurile reconstructive arteriale sunt efectuate după ce procesul septic a fost controlat, minimalizând riscul de infecție a grefei prin evitarea conductelor protetice.

Boala obstructivă a extremității superioare

Cauzele ischemiei cronice a extremității superioare sunt multiple și deși ateroscleroza constituie cauza obișnuită, cele nonateroscleroticе sunt de asemenea frecvente. Arteritele vasospastice și inflamatorii afectează extremitatea superioară mai frecvent decât extremitatea inferioară, în timp ce contrariul este veridic pentru boala aterosclerotică. Simptomul caracteristic al ischemiei cronice a extremității superioare este claudicația brațului. Durerea de repaus și pierderea tisulară sunt neobișnuite, datorită rețelei colaterale extinse din jurul umărului și cotului. Când apare gangrena digitală, ea este rezultatul microembolilor cu origine în leziunile aterosclerotice ale arterei subclaviculare.

Diagnostic. Diagnosticul bolii arteriale obstructive a extremității superioare începe prin palparea pulsurilor axilar, radial, ulnar și brahial. Cel mai frecvent loc al bolii aterosclerotice a extremității superioare este originea arterelor subclaviculare, proximal de artera vertebrală, o leziune care poate produce un suflu supraclavicular. Leziunile mai distale nu au în general origine aterosclerotică și trebuie avute în vedere afecțiuni ca arterita cu celule gigante și sindromul aperturii toracice. Leziunile subclaviculare proximale produc aspectul arteriografic de flux inversat în artera vertebrală, deoarece acest vas reprezintă sursa majoră a fluxului sangvin colateral către braț. Imaginile seriate efectuate după injectarea materialului de contrast în artera subclaviculară controlaterală nestenozată vor arăta fluxul anterograd normal în artera vertebrală neimplicată, cu flux retrograd în artera vertebrală pe partea stenozei subclaviculare. Această caracteristică radiografică se asociază cu tabloul clinic cunoscut ca *sindromul de furt subclavicular* care se caracterizează prin simptome cerebrovasculare nonemisferice în asociație cu claudicația ușoară a brațului. Acest simptom complex apare ca rezultat al reducerii fluxului arterial cerebral posterior secundar „furtului" de sânge, deoarece acesta circulă în direcție retrogradă, prin artera vertebrală în artera subclaviculară. Aspectul arteriografic izolat al fluxului arterial vertebral retrograd se asociază rar cu simptome cerebrale, deoarece circulația colaterală prin cercul lui Willis este suficientă, de obicei, pentru a compensa cantitatea de sânge deviată spre braț. Prezența simptomelor neurologice în sindromul de furt subclavicular indică prezența unei stenoze carotidiene coexistente care limitează capacitatea compensatorie a circulației cerebrale.

Tratament. Indicațiile pentru operație în boala arterială obstructivă a extremității superioare includ claudicația invalidantă a brațului, emboli spre mână sau circulația cerebrală posterioară și sindromul simptomatic de furt subclavicular, în absența unei leziuni carotidiene coexistente. În sindromul de furt subclavicular trebuie corectate întâi afectările carotidiene semnificative, rezervând reconstrucția subclaviculară directă pentru pacienții fără leziuni carotidiene sau la care endarterectomia carotidiană nu a reușit să amelioreze simptomele cerebrale.

Endarterectomia arterei subclaviculare a scăzut ca popularitate datorită fragilității arterei subclaviculare și naturii intratoracice a procedurii. Abordările extratoracice spre artera subclaviculară sunt utilizate mai frecvent prin realizarea unei incizii supraclaviculare transversale pentru a expune artera carotidă comună pentru influx și artera subclaviculară distală pentru eflux. În general se efectuează un by-pass arteră carotidă – subclaviculară cu un tub de

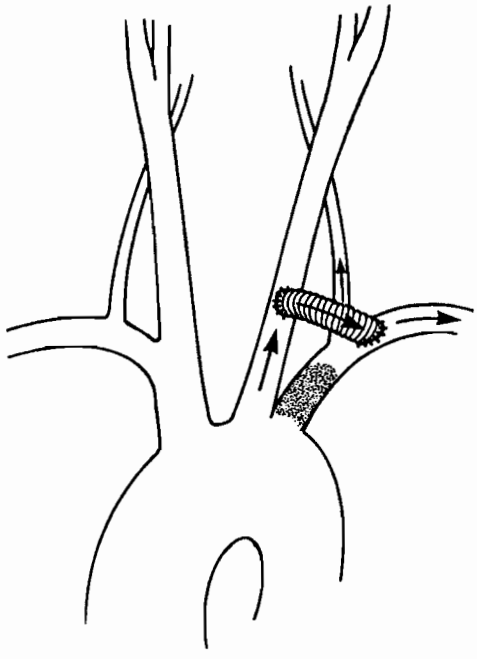


Fig. 20-27. By-passul arterial carotidian – subclavicular efectuat pentru o obstrucție proximală a arterei subclaviculare.

poliester sau ePTFE; aceasta este una din cele câteva situații în care materialul protetic are o permeabilitate mai bună decât vena (Fig. 20-27). Alternativele chirurgicale includ transpoziția capătului arterei subclaviculare pe o parte a arterei carotide comune (Fig. 20-28) și by-passul arterial axilar-axilar. Tratamentul implicării multiple a vaselor arcului aortic necesită sternotomie mediană și plasarea unei grefe de by-pass de la aorta ascendentă spre unul sau mai multe vase de la nivelul gâtului. Boala embolică se tratează prin excluderea din circulație a segmentului arterial implicat, de obicei printr-un by-pass arterial standard carotidian – subclavicular și ligaturarea arterei subclaviculare proximal de originea arterei vertebrale. Leziunile arterelor axilară și brahială sunt tratate prin by-pass cu grefe de venă safenă în jurul leziunii obstructive; permeabilitatea acestor grefe este excelentă. În tratamentul bolii nonreconstructibile de tipul obstrucției arteriale digitale se utilizează simpatectomia cervicală, dar rezultatele sunt descurajante.

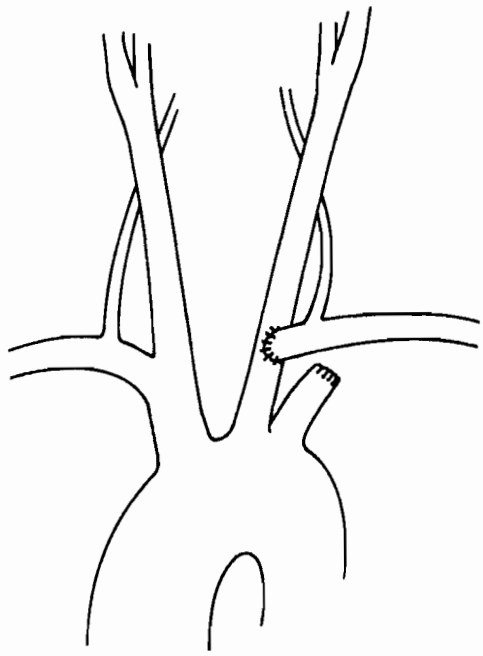


Fig. 20-28. Transpoziția arterei subclaviculare la carotidă efectuată pentru boala aterosclerotică proximală subclaviculară.

BOALA OBSTRUCTIVĂ ARTERIALĂ MEZENTERICĂ ȘI RENALĂ

Boala obstructivă care implică arterele viscerale se asociază cu complicațiile periculoase pentru viață ale infarctului intestinal și insuficienței renale. Procesul poate apărea brusc, ca în cazul embolizării vaselor sau poate evolua insidios, ca în cazul îngustării progresive a lumenului arterial printr-o placă aterosclerotică. Raritatea relativă a acestor afecțiuni împreună cu inaccesibilitatea organelor la examinarea fizică fac diagnosticul dificil de realizat.

Ischemia mezenterică acută

Ischemia mezenterică acută se asociază cu rate de mortalitate surprinzător de înalte, în jur de 75% în majoritatea cazurilor, în ciuda progreselor în tehnicile chirurgicale și managementul perioperator de-a lungul ultimelor câteva decade. Există două explicații de bază pentru aceste rezultate sumbre. Prima, raritatea bolii face ca diagnosticul prompt să fie dificil, iar un rezultat îmbunătățit poate fi obținut doar prin identificarea rapidă a problemei și restabilirea fluxului sangvin înainte de debutul gangrenei intestinale ireversibile. A doua, ischemia mezenterică acută apare de obicei la pacienții în vârstă, compromiși medical care nu tolerează fiziologic corespunzător afectarea.

Există patru cauze de bază ale ischemiei mezenterice acute: embolizarea arterei mezenterice superioare, tromboza arterei mezenterice superioare, ischemia mezenterică neobstructivă și tromboza venoasă mezenterică acută. În general, embolii au origine în inimă și apar la pacienți cu fibrilație atrială sau după infarctul miocardic. Tromboza apare în prezența bolii aterosclerotice mezenterice subiacente, pe măsură ce o stenoză critică progresează spre ocluzie. Ischemia mezenterică neobstructivă se dezvoltă la pacienții cu stări de debit cardiac scăzut, în special în prezența digoxinei sau vasopresoarelor. Fiziopatologia ischemiei neobstructive este cea a vasoconstricției arterei mezenterice, care este frecvent manifestată prin spasm segmentar al ramurilor secundare și terțiare ale arterei mezenterice superioare. Mecanismele precise care determină ischemia neobstructivă nu sunt clare, dar procesul implică probabil, un cerc vicios în care vasoconstricția în patul arterial mezenteric este indusă printr-un stimul îndepărtat cum este șocul cardiogen; hipoxia locală consecutivă și ischemia intestinală rezultată conduc la transsudare bacteriană, agravarea șocului și stimularea simpatică cu perpetuarea vasoconstricției mezenterice. Tromboza venoasă poate fi secundară infecției sau deshidratării.

În mucoasa intestinală apar modificări detectabile prin microscopia electronică după doar 10 min de ischemie, iar prin microscopia optică după o oră. Necroza hemoragică se dezvoltă târziu, cu descuamarea mucoasei, edem al peretelui intestinal și hemoragie în lumen. O dată ce mucoasa s-a descuamat peretele intestinal devine permeabil pentru bacteriile luminale. Prin transsudarea microflorei prin peretele intestinal rezultă peritonita, iar pe măsură ce microorganismele

intră în circulația portă și depășesc capacitatea de filtrare a ficatului se dezvoltă septicemia și bacteriemia. Trecerea masivă a fluidului în peretele intestinal și apoi în peritoneu conduce la hemoconcentrație, oligurie și hipotensiune. Nivelurile serice de lactat dehidrogenază (LDH), transaminază glutamic-oxalacetică (SGOT), transaminază glutamic-piruvică (SGPT) și creatin-fosfokinază (CPK) devin marcat crescute o dată cu moartea celulelor intestinale.

Diagnostic. Prezentarea clasică a ischemiei mezenterice acute este durerea abdominală debutată brusc, neproporțională cu semnele fizice. Pacienții acuză durere periombilicală ca rezultat al ischemiei și spasmului intestinului subțire. Spasmul conduce la golirea gastrointestinală cu vărsături și diaree sangvinolentă. Modificările de laborator apar târziu, cu leucocitoză, creșterea hematocritului, lactatului, a nivelurilor de LDH, SGOT, SGPT și CPK, acidoză și hiperpotasemie.

Arteriografia joacă un rol crucial în diagnosticul precoce al ischemiei intestinale acute. Diferențierea celor trei forme de obstrucție arterială mezenterică se poate face prin incidențele laterale la o injectare aortică transfemurală. În general, embolii mezenterici se blochează la orificiul arterei colice mijlocii, generând tabloul arteriografic caracteristic al unei artere mezenterice superioare proximale de aspect normal, terminată sub forma „semnului meniscului" la câțiva centimetri de originea sa din aortă. Din contră, trombozele mezenterice apar la nivelul cel mai proximal al arterei mezenterice superioare, înainte de desprinderea colicei mijlocii. La 1 sau 2 cm de originea sa se observă o terminație sub formă de con a arterei mezenterice superioare, iar dezvoltarea circulației colaterale constituie dovada unei leziuni stenotice de lungă durată. Ischemia mezenterică neobstructivă produce aspectul arteriografic caracteristic de vasospasm segmentar mezenteric, cu un aspect relativ normal al trunchiului principal al arterei mezenterice superioare.

Diferențierea embolusului mezenteric superior, trombozei și ischemiei neobstructive se face frecvent în momentul laparotomiei, în funcție de distribuția procesului ischemic. Embolii se blochează la originea arterei colice mijlocii, distal de primele ramuri jejunale ale arterei mezenterice superioare. Perfuzia continuă a acestor ramuri jejunale salvează jejunul proximal de la procesul gangrenos. Din contră, obstrucția trombotică apare la originea arterei mezenterice superioare, proximal de toate ramurile jejunale. Procesul gangrenos se întinde de la ligamentul Treitz spre colonul transvers mediu, fără cruțarea jejunului proximal. În sfârșit, ischemia mezenterică neobstructivă implică ramurile vaselor mezenterice superioare într-un mod segmentar și se asociază cu aspectul pestriț al unui intestin roz, alternând cu cel întunecat.

Tratament. Tratamentul obstrucției arteriale acute mezenterice variază în funcție de cauza procesului. Este util să obținem o arteriogramă preoperatorie, astfel încât conduita corespunzătoare să fie planificată în consecință. Aceasta nu este întotdeauna posibil, deoarece se poate ca diagnosticul ischemiei mezenterice să nu fie stabilit înainte de laparotomie; de asemenea, unii pacienți se prezintă într-o stare muribundă, iar întârzierea necesară pentru arteriografie nu este recomandată.

Embolusul mezenteric. Scopul de bază al operației pentru embolusul arterei mezenterice superioare este restabilirea rapidă a perfuziei arteriale, cu îndepărtarea embolusului din vas. De obicei se utilizează o incizie abdominală mediană lungă. Colonul transvers se ridică superior, iar intestinul subțire se reflectă spre cadranul superior drept. Artera mezenterică superioară este abordată la rădăcina mezenterului intestinului subțire, pe măsură ce emerge de sub pancreas pentru a trece peste joncțiunea porțiunilor trei și patru ale duodenului. Se practică arteriotomia transversală și se inseră un cateter cu balon proximal și distal pentru a îndepărta embolusul și trombusul propagat. După ce s-a restabilit perfuzia, trebuie evaluată viabilitatea intestinală, iar segmentele care sunt evident neviabile trebuie rezecate. Se întrebuințează numeroase artificii tehnice pentru a deosebi un intestin viabil de unul neviabil, printre care injectarea intravenoasă intraoperatorie de fluoresceină și inspectarea cu o lampă Wood și evaluarea Doppler a pulsațiilor arteriale intestinale antimezenterice. La mulți pacienți este necesară o procedură second-look care este programată, de obicei, la 24-48 de ore după embolectomie. Motivul pentru o intervenție second-look este că extensia precisă a viabilității intestinale poate să nu fie evidentă imediat după reperfuzie, putând fi necesară rezecția suplimentară a intestinului ischemic. Un principiu important al laparotomici second-look este că decizia de a continua cu intervenția suplimentară trebuie să fie luată în timpul laparotomiei inițiale. Analizarea ulterioară a evoluției postoperatorii a pacientului nu trebuie să afecteze decizia, deoarece statusul postoperator precoce al acestor pacienți nu are legătură cu prezența sau absența intestinului neviabil rezidual.

Tromboza mezenterică. Tratamentul trombozei mezenterice diferă de cel al embolizării, datorită naturii arterei mezenterice superioare. Vasul în sine este normal în boala embolică și tot ce este necesar este simpla îndepărtare a tromboembolusului. Din contră, procesul trombotic apare în ateroscleroza severă a arterei mezenterice superioare proximale. Astfel, pacienții cu boală trombotică necesită plasarea unei grefe de by-pass spre artera mezenterică superioară, distal de procesul ocluziv pentru a restabili fluxul mezenteric adecvat. Ca origine a grefei de by-pass pot fi utilizate aorta sau artera iliacă. Există două avantaje pentru utilizarea aortei supraceliace, infradiafragmatice față de aorta infrarenală ca origine pentru grefă. Primul, acest segment este de obicei moale și nu prezintă problemele asociate cu pensarea aortei infrarenale frecvent calcificate. Al doilea, utilizarea aortei mai proximal permite plasarea unei grefe anterograde, care este mai puțin dispusă la răsucire când intestinul subțire este reașezat la locul său normal, după realizarea anastomozei. De obicei, la pacienții cu ischemie mezenterică acută, vena safenă este materialul de grefare ales; materialele protetice trebuie evitate datorită riscului de însămânțare bacteriană prin transsudare sau în timpul rezecției intestinale.

Principiile în favoarea rezecției unui intestin neviabil sunt aceleași pentru pacienții cu ischemie mezenterică trombotică și embolică. Tehnicile Doppler și cu fluoresceină sunt avantajoase, iar procedurile de second-look sunt recomandate. Nu arareori, lungimea intestinului viabil este atât de scurtă încât nu este capabil să susțină viața. Tratamentul acestor pacienți trebuie individualizat în funcție de înțelegerea alegerii pacientului privitor la o hiperalimentație intravenoasă permanentă. Închiderea abdomenului fără revascularizarea sau rezecția intestinului poate să constituie conduita cea mai corectă pentru mulți dintre acești pacienți.

Terapia trombolitică are o importanță potențială la pacienții cu ischemie mezenterică acută, cu administrarea intraarterială a agentului în trombus în momentul arteriografiei. Succesul lizei miezului central al trombusului acut va readuce circulația mezenterică la forma sa cronică, stabilă, iar revas-

cularizarea ulterioară sau chiar angioplastia cu balon a arterei mezenterice superioare stenotice va putea fi efectuată electiv. Totuși, tromboliza intraarterială percutanată nu oferă oportunitatea de a inspecta intestinul pentru viabilitate după reperfuzie. În plus, se pot pierde multe ore în cursul timpului necesar pentru liza cheagului, iar încercările de revascularizare chirurgicală vor fi semnificativ întârziate dacă tromboliza nu are succes. Intervențiile trombolitice în ischemia mezenterică acută trebuie privite experimental în prezent și trebuie rezervate pentru anumiți pacienți.

Ischemia mezenterică neobstructivă. Tratamentul ischemiei mezenterice neobstructive este în principal nechirurgical. Ori de câte ori este posibil trebuie căutată și corectată o cauză metabolică a afecțiunii. Agenții vasodilatatori intraarteriali de tipul tolazolinei sau papaverinei se pot administra direct în artera mezenterică superioară în timpul arteriografiei, iar efectele agenților pot fi confirmate obiectiv prin arteriograme seriate. Rezecția intestinului neviabil poate fi necesară dacă starea pacientului o permite.

Ischemia mezenterică cronică

Ischemia mezenterică cronică apare ca rezultat al bolii ocluzive aterosclerotice a vaselor mezenterice superioare și celiace. Cauze mai puțin frecvente sunt displazia fibromusculară, arterita de iradiere, arterite autoimune și arterite mezenterice secundare reparării coarctației de aortă. A fost descrisă o afecțiune cunoscută ca „sindromul de bandă celiacă", în care axul celiac este comprimat prin ligamentul arcuat median. Semnificația acestui fenomen ca o cauză a simptomelor abdominale este îndoielnică, deoarece un procent mare de indivizi normali manifestă o stenoză celiacă moderată pe aortografia laterală.

Procesul aterosclerotic mezenteric începe de obicei cu formarea plăcii stenotice la originile arterelor viscerale, pe măsură ce acestea emerg din aortă. Spre deosebire de obstrucția mezenterică acută care produce infarct intestinal doar prin obstrucția arterei mezenterice superioare, forma cronică a bolii nu se asociază cu simptome până când atât axul celiac, cât și artera mezenterică superioară nu sunt semnificativ stenozate. Complexul de simptome clasic cu durere abdominală postprandială și pierdere în greutate este aproape întotdeauna prezent și este conform cu numele alternativ de „angină intestinală" utilizat pentru a descrie afecțiunea.

Anatomia circulației arteriale colaterale constituie o caracteristică importantă în ischemia mezenterică cronică (Fig. 20-29). Circulația celiacă și a arterei mezenterice superioare comunică prin artera gastroduodenală și respectiv, ramurile pancreatice. Boala stenotică semnificativă a unui sistem determină dilatarea arterei gastroduodenale pentru adaptarea la fluxul colateral crescut. Artera mezenterică inferioară comunică cu sistemul mezenteric superior prin două căi. Prima, o cale nesemnificativă clinic este prin artera colică stângă, artera marginală Drummond și artera colică medie. A doua, o cale importantă hemodinamic evoluează prin „artera mezenterică sinuoasă". Această arteră nu este prezentă în absența bolii ocluzive mezenterice; ea se dezvoltă ca un vas tortuos care merge prin partea medială a mezocolonului stâng pentru a oferi fluxul colateral anastomotic între artera mezenterică inferioară proximală și artera mezenterică superioară. O arteră mezenterică sinuoasă poate fi deosebită arteriografic de o arteră marginală normală Drummond prin localizarea ei mai medială, tortuozitate și calea mai scurtă între vasele mezenterice inferioare și superioare.

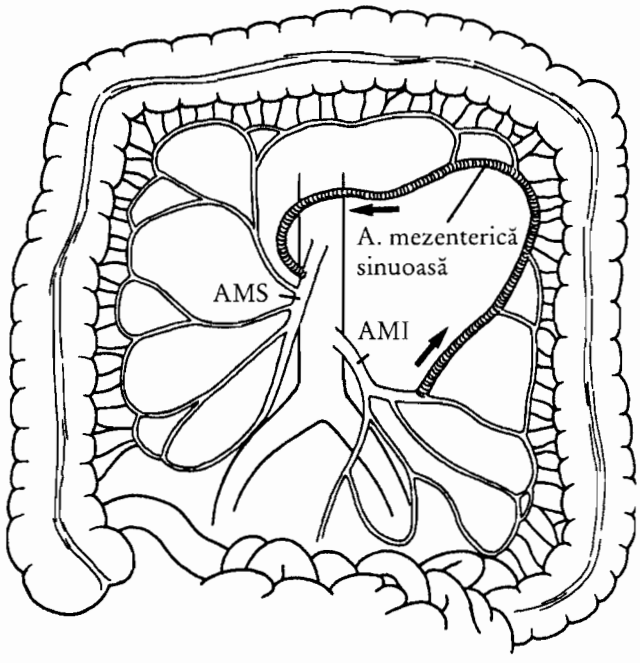


Fig. 20-29. Artera mezenterică sinuoasă reprezintă un canal colateral important între circulația mezenterică superioară și inferioară. Artera trebuie diferențiată de artera marginală normală Drummond care este mai laterală, mai mică și cu semnificație fiziologică mai mică.

Diagnostic. Manifestarea cea mai comună la pacienții cu ischemie mezenterică cronică este durerea abdominală postprandială și pierderea în greutate. Durerea apare la 20 min - 1 oră după o masă și intensitatea ei este corelată cu cantitatea de hrană ingerată. Relația între alimente și durere este atât de frapantă, încât pacienții reduc cantitatea și frecvența meselor, dând naștere termenului de „teamă de mâncare". Această restricție conștientă a ingestiei de alimente constituie cauza pierderii în greutate a pacienților, mai degrabă decât sindromul de malabsorbție secundar afectării ischemice a intestinului.

Examinarea fizică în ischemia mezenterică cronică este remarcabilă doar pentru aspectul evident cașectic al pacientului și auscultarea frecventă a suflurilor în abdomenul mediu. Sângerarea ocultă în scaun este rară și implică un diagnostic diferențial cu un proces ischemic mai acut. De obicei, sunt prezente semnele la distanță ale bolii aterosclerotice difuze, cuprinzând sufluri carotidiene și femurale și absența pulsurilor palpabile la extremitatea inferioară. În general, testele de laborator nu sunt utile. Investigațiile de absorbție de tipul analizei lipidelor fecale și excreției urinare a D-xilozei administrată oral au valoare limitată. De obicei, tranzitul baritat gastrointestinal superior și inferior este normal la pacienții cu ischemie mezenterică cronică, deși unii pacienți manifestă scăderea motilității și edem mucos. S-a raportat că scanarea Duplex a originii celiace și mezenterice superioare este o metodă de screening utilă la pacienții cu ischemie mezenterică suspectată, dar pentru a confirma diagnosticul este necesară arteriografia. Aortografia laterală relevă stenoza sau obstrucția atât a axului celiac, cât și a arterei mezenterice superioare, asociate frecvent cu un vas mezenteric sinuos mare pe incidența antero-posterioară. Ischemia mezenterică apare atât de rar în prezența unei obstrucții arteriale viscerale solitare, încât corectitudinea diagnosticului este discutabilă când este implicat doar un vas visceral.

Tratament. La toți pacienții cu ischemie mezenterică simptomatică este indicată revascularizarea pentru a preveni dezvoltarea infarctului intestinal catastrofic. Cu toate acestea, boala arterială viscerală foarte impresionantă poate apărea arteriografic în absența simptomelor. Coexistența durerii abdominale cu aspectul arteriografic nu implică neapărat o relație cauzală și la toți pacienții trebuie excluse alte diagnostice de tipul cancerelor oculte sau bolii intestinale inflamatoare, indiferent de aspectul arteriografic.

Abordarea transperitoneală pentru revascularizarea chirurgicală oferă oportunitatea de a explora complet abdomenul pentru a exclude cauzele nevasculare ale simptomelor pacientului. În trecut, endarterectomia era prima metodă utilizată în revascularizarea arterială viscerală. Endarterectomia se realizează cel mai ușor printr-o aortotomie laterală sau posterioară, îndepărtând placa de aterom din trunchiul celiac și artera mezenterică superioară prin expunerea „transaortică". Pericolul acestei tehnici constă în incapacitatea de a vizualiza adecvat terminarea endarterectomiei pe vasul visceral, riscând crearea inadvertentă a unui lambou intimal și trombozarea precoce a reconstrucției.

Procedurile de by-pass au câștigat acceptarea largă în reconstrucția arterială viscerală. Ca și în alte intervenții reconstructive arteriale, chirurgul are trei decizii de stabilit: locul de influx, locul de eflux și tipul materialului de grefare prin by-pass. Aorta infrarenală, aorta supraceliacă și artera iliacă constituie toate alegeri satisfăcătoare ca loc de influx. Aorta supraceliacă are avantajul unei incidențe mult mai mici a modificării aterosclerotice față de locurile mai distale, reducând astfel pericolul embolizării iatrogene secundare pensării unui vas afectat. Influxul supraceliac permite, de asemenea, ca grefa de by-pass să fie plasată într-o manieră anterogradă, evitând tendința de răsucire asociată cu grefele retrograde cu o localizare infrarenală. Atât sistemul celiac, cât și cel mezenteric superior trebuie revascularizate dacă este posibil, pentru a oferi o margine de siguranță în cazul eșecului unei reconstrucții. Anastomoza unui capăt al grefei cu o parte a arterei hepatice comune va revasculariza sistemul celiac, iar o anastomoză similară la artera mezenterică superioară va revasculariza acel pat arterial. Rezultate satisfăcătoare au fost obținute atât prin vena safenă, cât și prin conducte protetice. Utilizarea unei grefe bifurcate de poliester din aorta supraceliacă este o operație efectuată în mod obișnuit pentru ischemia mezenterică. Această procedură este o reconstrucție anterogradă care păstrează vena safenă și reduce numărul necesar de anastomoze vasculare de efectuat.

Tratamentul endovascular al stenozelor arterei mezenterice utilizând angioplastia percutanată cu balon, cu sau fără plasarea unui stent, câștigă acceptarea ca opțiune posibilă de tratament. Procedura trebuie considerată încă experimentală, până la disponibilitatea datelor de urmărire clinică pe termen lung.

Boala renovasculară

Arterele renale proximale constituie o localizare frecventă pentru dezvoltarea leziunilor aterosclerotice. Ca rezultat al bolii semnificative a arterei renale apar două afecțiuni importante: hipertensiunea renovasculară și insuficiența renală. Hipertensiunea renovasculară a reieșit ca principala cauză de hipertensiune corectabilă chirurgical, definită prin lucrarea lui Goldblatt din 1934. În anii care au urmat, recunoașterea faptului că funcția renală se îmbunătățește după reconstrucția arterială renală a sporit interesul pentru salvarea parenchimului renal funcțional, indiferent de prezența sau absența hipertensiunii.

Hipertensiunea renovasculară

Se consideră că hipertensiunea secundară bolii arterei renale afectează 5-10% din populația hipertensivă. Boala renovasculară tinde să producă o creștere marcată a presiunii sistolice și diastolice, determinând ca prevalența unei etiologii renovasculare să fie neglijabilă în subpopulația de pacienți cu hipertensiune ușoară spre moderată. Vârsta constituie de asemenea, o corelație importantă a cauzelor renovasculare de hipertensiune. Hipertensiunea severă la adolescenți și adulții în vârstă are cu cea mai mare probabilitate o cauză renovasculară, în timp ce hipertensiunea la adulții tineri și de vârstă medie este de obicei hipertensiune esențială.

Etiologie. Există două cauze fundamentale ale hipertensiunii renovasculare: ateroscleroza și displazia fibromusculară. Raportul cazurilor aterosclerotice la cele fibromusculare este de aproximativ 2:1. Ateroscleroza apare tipic la ostiumul arterei renale, mai frecvent pe stânga decât pe dreapta. Ateroscleroza severă a aortei abdominale coexistă frecvent cu boala arterei renale.

Displazia fibromusculară a arterei renale este o afecțiune idiopatică care cuprinde o varietate de subgrupuri histopatologice, toate producând leziuni stenotice ale intimei, medici sau adventicei. Varietatea cea mai comună constă în fibroplazia medială cu stenoze alternând cu mici anevrisme, producând aspectul caracteristic de șirag de mărgele pe arteriografie (Fig. 20-30). Displazia fibromusculară apare cel mai frecvent la femeile tinere, multipare. Spre deosebire de boala aterosclerotică, artera renală dreaptă este implicată mai frecvent decât stânga și leziunile apar adesea în porțiunea mijlocie a arterelor renale și nu în cea proximală.

Fiziopatologie. Richard Bright, în 1836, a fost primul care a atras atenția asupra relației dintre hipertensiune și boala renală când a observat asociația dintre „tăria pulsului" și rinichii cicatrizați, contractați. Goldblatt definea cauza procesului în experimentele sale clasice canine raportate în 1934. Constricția unilaterală a arterei renale produce atrofie renală ipsilaterală și hipertensiune sistemică.

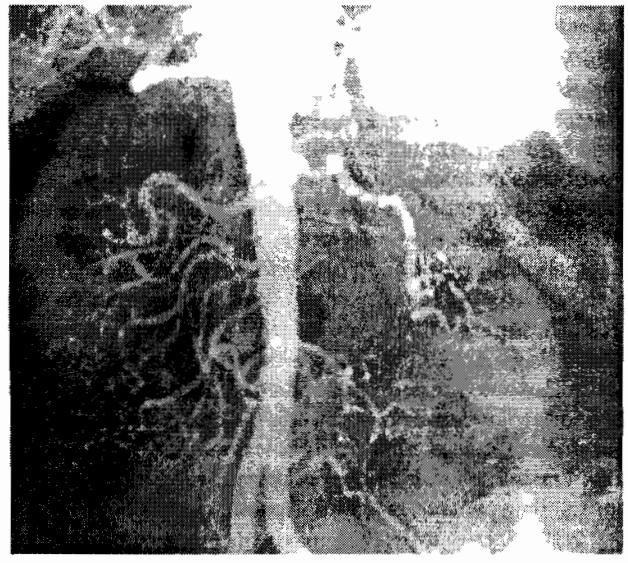


Fig. 20-30. Aspectul clasic de șirag de mărgele al displaziei fibromusculare a arterei renale, așa cum se observă pe o arteriografie cu contrast intraarterial.

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron a fost definit ca secvența hormonală importantă responsabilă de menținerea unui status normotensiv. Hipertensiunea sistemică se dezvoltă ca rezultat al supraîncărcării sistemului arterial, vasoconstricției arteriolare sau a combinării celor două. Stenoza arterei renale determină o presiune de perfuzie renală scăzută, o creștere compensatorie a secreției unilaterale de renină, formarea crescută de angiotensină II și presiune sangvină crescută secundar vasoconstricției și supraîncărcării volemice indusă de hiperaldosteronemie. Un rinichi controlateral normal poate compensa parțial statusul de hiper-reninemie prin creșterea natriurezei. Acest răspuns compensator nu apare în prezența unui rinichi controlateral afectat sau absent sau în prezența unei stenoze arteriale renale controlaterale.

Două forme ale hipertensiunii Goldblatt oferă deducțiile experimentale pentru hipertensivii renovasculari cu boală renală unilaterală versus bilaterală. În modelul Goldblatt „doi rinichi, o pensă" este pensată o singură arteră renală și rinichiul opus este lăsat pe loc. În modelul „un rinichi, o pensă" se pensează o arteră renală și rinichiul controlateral este îndepărtat. Nivelurile de renină sunt crescute indefinit în modelul doi rinichi, iar administrarea de inhibitori de angiotensină II conduce la scăderea presiunii sangvine atât în faza inițială, cât și în cea stabilă. Din contră, nivelurile de renină sunt doar tranzitoriu crescute în modelul un rinichi. Secreția crescută de renină este suprimată curând de expansiunea volemică prin retenția de sodiu și apă, iar faza stabilă a hipertensiunii este menținută prin expansiunea volemică și nu prin vasoconstricția mediată de renină. În mod previzibil, blocarea angiotensinei II este ineficientă în ameliorarea statusului hipertensiv în faza stabilă a modelului un rinichi.

Diagnostic. Deși hipertensiunea renovasculară este mai frecventă când hipertensiunea este severă, are debut recent, se asociază cu sufluri abdominale și apare foarte precoce sau foarte târziu în viață, nici una dintre aceste caracteristici nu este suficient de predictivă pentru a demonstra sau exclude diagnosticul. Este important să excludem diagnostice ca feocromocitomul sau alte tumori adrenale prin determinarea nivelurilor urinare de 17-hidroxi cetosteroizi și catecolamine.

Un test de screening larg utilizat, dar foarte incorect pentru hipertensiunea renovasculară, este pielograma intravenoasă. Caracteristicile compatibile cu originea renovasculară includ o întârziere a aspectului de contrast pe o parte, o diferență de 1,5 cm sau mai mult în lungimea celor doi rinichi, defecte în conturul parenchimului renal compatibile cu infarctul segmentar și îngustarea ureterală prin compresiunea secundară prin vasele colaterale dilatate. Până la 30% din pacienții cu hipertensiune renovasculară nu vor manifesta aspecte anormale pe pielografie, cu o rată fals negativă semnificativ mai mare la copii și pacienții cu boală bilaterală.

Scanarea nucleară radioizotopică renală se utilizează pentru evaluarea bolii arteriale renovasculare prin folosirea hipuratului de iodine-131 ca măsurare indirectă a fluxului plasmatic renal și a tehnețiului-99 chelat cu acid dietilentriaminic pentaacetic (DTPA) ca index al ratei de filtrare glomerulară. Diagnosticul bolii arterei renale este indicat prin asimetria între aspectul și excreția radiofarmaceuticelor prin cei doi rinichi. Din nefericire, tehnicile medicale nucleare se asociază cu o incidență mare a rezultatelor fals-negative și fals-pozitive.

Hipersecreția reninei dintr-un rinichi vascularizat de o arteră renală stenotică constituie marca hipertensiunii vindecabile chirurgical. Teoretic, nivelurile periferice de renină trebuie să se coreleze bine cu hipersecreția de renină, deoarece clearance-ul reninei din sânge rămâne o proporție constantă a concentrației arteriale de renină. În practică, mulți pacienți cu hipertensiune curabilă prezintă determinări normale ale reninei periferice. Blocarea angiotensinei II oferă o metodă de creștere a sensibilității determinării reninei periferice. Administrarea orală de captopril – inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei – conduce la o creștere a activității reninei plasmatice cu o proporție semnificativ mai mare la pacienții cu hipertensiune renovasculară față de cei cu hipertensiune esențială. Testul cu o singură doză de captopril diferențiază corect hipertensiunea renovasculară de cea esențială, cu toate că testul nu stabilește care rinichi este responsabil pentru afecțiune.

Testele funcției renale segmentare au fost printre primele metode de diagnostic utilizate pentru a estima dacă pacienții vor beneficia de procedurile reconstructive renovasculare. Aceste evaluări identifică specific care rinichi este responsabil în majoritatea cazurilor. Ureterele sunt cateterizate individual și este colectată urina. Testele funcției segmentare sunt considerate sugestive pentru o origine renovasculară a hipertensiunii când un rinichi prezintă o reducere de 40% a volumului urinii, o creștere de 50% a concentrației de creatinină sau o creștere 100% a concentrației de acid para-aminohipuric.

Analizarea selectivă al venei renale s-a dovedit a fi o metodă valoroasă pentru determinarea prezenței unei origini renovasculare a hipertensiunii. Raporturile reninei venoase renale mai mari de 1:1,5 între cei doi rinichi se corelează cu o cauză renovasculară a hipertensiunii și indică un răspuns satisfăcător la reconstrucția renovasculară. Recunoașterea recentă că rinichii nu elimină renina din sângele arterial a sporit utilizarea metodelor diferențiale pentru îmbunătățirea acurateței testării reninei venoase renale. Suprimarea controlaterală a secreției de renină conduce la diferențe neglijabile între concentrațiile de renină renală arterială și venoasă pe partea neimplicată și s-a demonstrat că nivelul de renină în vena cavă inferioară se apropie de concentrația reninei arteriale renale. În practică, hipertensiunea renovasculară trebuie suspicionată când diferența între nivelurile reninei din vena cavă și renală este aproape zero pe partea neafectată și când creșterea reninei venoase renale este cu 50% mai mare decât nivelul din cavă pe partea implicată.

Angiografia intravenoasă dedusă digital, o procedură minim invazivă care poate fi efectuată în ambulatoriu, este utilizată ca test de screening pentru identificarea stenozelor arterei renale. În această procedură se injectează colorant printr-o venă antecubitală sau femurală în circulația venoasă centrală. Pe măsură ce colorantul pătrunde în aorta abdominală și arterele renale se obține o imagine dedusă de computer, iar testul se combină frecvent cu analizarea selectivă a reninei venoase renale. Dezavantajele angiografiei intravenoase digitale cuprind rezoluția sa slabă, dependența de un debit cardiac adecvat și cantitatea mare de colorant necesară pentru a obține imagini corespunzătoare. Investigațiile intraarteriale cu contrast sunt cele mai sigure metode de a descrie leziunile arterei renale. Tehnicile convenționale sau digitale intraarteriale oferă imgini satisfăcătoare, iar incidențele oblice sunt utile pentru a defini mai clar stenozele proximale. Arteriografia intraarterială constituie o condiție prealabilă pentru corectarea chirurgicală a bolii arteriale renale și multe centre efectuează această procedură indiferent de rezultatele testelor anterioare de screening.

Teste diagnostice predictive pentru rezultat. Boala arterială renală poate produce deteriorarea semnificativă a funcției excretorii renale, în plus față de hipertensiune. Apariția unui nivel seric crescut al creatininei presupune afectare renală bilaterală semnificativă. Se estimează că reconstrucția arterei renale conduce la recuperarea funcției la un pacient azotemic sau nonazotemic, cu ameliorări obiective ale ratei de filtrare glomerulară și creșterea dimensiunii rinichilor după intervenție. Un rezultat chirurgical cu succes se corelează cu o rată de filtrare glomerulară preoperatorie mai mică de 20 ml/min. Interesant, creșterea cea mai mare a dimensiunii renale după revascularizare apare la rinichii mici.

Tratament. Indicațiile pentru intervențiile reconstructive la pacienții cu boală renovasculară cuprind hipertensiune renovasculară documentată și insuficiența renală cronică secundară leziunilor arteriale renale. S-a demonstrat că tratamentul chirurgical este mai sigur decât conduita medicală pe termen lung a hipertensiunii renovasculare, cu o ameliorare semnificativ mai mare a hipertensiunii și a ratelor de supraviețuire, în cazul în care cauza este fibrodisplazică sau aterosclerotică. Mai mult, terapia pe termen lung cu inhibitori ai enzimei de conversie se poate asocia cu reduceri substanțiale ale funcției excretorii renale. Astfel, tratamentul farmacologic al hipertensiunii renovasculare este contraindicat la toți, dar mai ales la majoritatea pacienților compromiși medical. Terapia trombolitică se utilizează în obstrucția acută a arterei renale, cum se întâmplă în embolii spre rinichi. Agentul trombolitic se infuzează în tromboembolusul din artera renală în timpul arteriografiei. Rezultatele terapiei trombolitice în ischemia renală acută rămân anecdotale, iar tratamentul trebuie individualizat.

Există patru opțiuni în tratamentul bolii arteriale renale cronice simptomatice: nefrectomie unilaterală, angioplastia percutanată transluminală, by-passul arterei renale și endarterectomia renală. Nefrectomia este indicată la pacienții cu hipertensiune renovasculară semnificativă când rinichiul implicat constituie sursa producției de renină, dar este atât de sever afectat de ischemia cronică, încât perspectivele de recuperare a funcției renale sunt îndepărtate. Dimensiunea renală și prezența unor glomeruli viabili la examinarea biopsică se utilizează pentru a indica probabilitatea îmbunătățirii funcției renale prin revascularizare, nefrectomia fiind rezervată pentru boala arterială renală unilaterală într-un rinichi mic, cu funcție excretorie reziduală minimă. Angioplastia cu balon este utilizată cu succes în hipertensiunea renovasculară, dar rezultatele cele mai bune sunt obținute în leziunile situate distal de ostiumul arterei renale. Contraindicații relative la angioplastia cu balon cuprind leziuni care implică bifurcațiile arterei renale și stenozele bilaterale ale arterei renale. Rezultatele cele mai favorabile prin dilatația cu balon apar la pacienții cu displazie fibromusculară; pentru acest grup de pacienți procedura constituie intervenția inițială de ales, deși beneficiile ei pe termen lung rămân neclare. Plasarea unui stent intraluminal este utilă în tratamentul leziunilor ostiale și în alte leziuni renale refractare la simpla angioplastie cu balon. Nu sunt disponibile date asupra rezultatelor pe termen lung ale stentingului renal.

By-passul arterei renale și endarterectomia sunt principalele două proceduri chirurgicale efectuate pentru a corecta stenozele și ocluziile arterei renale. Expunerea arterelor renale se realizează cel mai ușor prin reflectarea medială a colonului stâng, în cazul reconstrucțiilor arterei renale stângi și prin reflectarea medială a colonului drept și a duodenului, în cazul reconstrucțiilor renale drepte. Ambele artere renale pot fi expuse prin mobilizarea colonului drept și a ileonului și reflectarea acestor structuri cranial. Alegerea tipului de reconstrucție renală depinde de starea aortei abdominale. Bypassul aortorenal cu utilizarea venei safene autologe constituie procedura de ales când aorta este relativ neafectată de modificarea aterosclerotică și pensarea nu va produce lezarea sau embolizarea distală. Grefele protetice din ePTFE sau poliester sunt alternative acceptabile la vena safenă. Vena safenă trebuie evitată la copii, deoarece are tendința de dezvoltare a modificărilor anevrismale. Artera hipogastrică constituie cea mai bună alegere pentru grefarea aortorenală la copii. În prezența bolii aortice aterosclerotice, by-passul cu venă safenă de la artera hepatică spre artera renală dreaptă sau de la artera splenică spre artera renală stângă sunt cele mai bune alternative. Ambele proceduri evită consecințele embolice și hemodinamice ale pensării aortei. Grefările splenorenale sunt efectuate prin secționarea arterei splenice și realizarea unei anastomoze a unui capăt al arterei splenice cu un capăt sau o parte laterală a arterei renale stângi; fluxul colateral de la vasele gastrice scurte evidențiază necesitatea splenectomiei. Leziunile arterei renale distale pot fi dificil de expus și revascularizat cu rinichiul in situ; în astfel de cazuri, îndepărtarea rinichiului, reconstrucția ex vivo și autotransplantarea constituie o alternativă excelentă.

Endarterectomia renală este potrivită pentru leziunile aterosclerotice, dar nu este aplicabilă în boala fibrodisplazică. Procedura poate fi desăvârșită printr-o expunere transaortică, endarterectomizând orificiile renale printr-o incizie aortică. Această intervenție este utilă în leziunile bilaterale ale arterelor renale, iar aortotomia transversală care traversează aorta spre ambele artere renale evită problemele asociate cu terminarea oarbă a extensiei distale a endarterectomiei.

BOALA CEREBROVASCULARĂ EXTRACRANIANĂ

Termenul de „carotidă" derivă din grecescul *karotides*, care vine de la *karoun*, a ameți. Termenul a fost utilizat pentru prima dată de Galenius, care a constatat că prin compresia acestor vase se produce o stare narcotică. Thomas Willis, un medic englez din secolul al XVII-lea, definea clar vascularizația carotidiană și arterele vertebrale spre creier în lucrarea sa *Cebri Anatome*. În ciuda studiilor extinse despre anatomia și vascularizația cerebrală, relația dintre boala arterei carotide și accidentul vascular ischemic nu a fost apreciată până la începutul secolului douăzeci. În 1913, Ramsay Hunt descria relația dintre degenerescența cerebrală și leziunile obstructive care implică arterele principale ale creierului. El recomanda ca evaluarea arterelor carotide de la nivelul gâtului să devină o parte de rutină a examinării fizice. Aceste observații precoce au fost urmate de progresele în angiografia cerebrală prin Moniz în 1920, elucidarea fiziopatologiei deficitelor neurologice tranzitorii de către C. Miller Fisher în 1950 și prima reconstrucție chirurgicală a arterei carotide de către Eastcott, Pickering și Rob în 1953. Primele studii majore care descriau reconstrucțiile arterei carotide au fost raportate de Lyons și Galbraith în 1957, iar endarterectomia carotidiană s-a stabilit curând ca procedură sigură, deși rolul său

în îmbunătățirea cursului natural al accidentului vascular ischemic continuă să ridice multe controverse.

Nomenclatură. Boala ischemică cerebrală focală sau accidentul vascular rezultă dintr-un flux sangvin insuficient spre porțiunea afectată a creierului. Accidentul vascular poate fi clasificat în mai multe feluri, cuprinzând localizarea anatomică a afectării ischemice cerebrale, localizarea leziunii arteriale determinante, patogeneza și durata episodului. Este util să clasificăm accidentul vascular în funcție de doi dintre acești parametri, în particular: localizarea defectului cerebral și timpul scurs de la eveniment (tabel 20-6).

Localizare. Deficitele neurologice se împart în cele care sunt focale și în cele care sunt difuze. Deficitele focale sunt acelea care se localizează specific într-o zonă distinctă a creierului. Este util să clasificăm aceste deficite în simptome anterioare sau *emisferice* și simptome posterioare sau *vertebrobazilare*, deoarece simptomele emisferice sunt determinate frecvent de emboli din circulația carotidiană, iar simptomele vertebrobazilare au originea fie din leziunile restrictive ale fluxului, fie embolice din vasele arcului aortic, arterele vertebrale sau artera bazilară. Simptomele neatribuite teritoriului carotidian sunt menționate ca simptome *nonemisferice*; acestea cuprind simptomele vertebrobazilare autentice, precum și simptomele globale mai slab definite ca amețeala și sincopa. Confluența celor două artere vertebrale pentru a forma artera bazilară oferă o margine de siguranță privitor la ischemia rombencefalului. Afectarea unei artere vertebrale nu produce hipoperfuzie cerebrală, dacă artera vertebrală controlaterală nu este afectată sau atrofică. Totuși, leziunile unilaterale ale arterei vertebrale se pot asocia cu simptome nonemisferice ca rezultat al embolizării spre rombencefalul ipsilateral sau controlateral.

Sindromul de furt subclavicular constituie o variantă a ischemiei nonemisferice în care stenoza arterei subclaviculare proximal de originea arterei vertebrale conduce la perfuzia retrogradă prin artera vertebrală ca sursă de flux sangvin colateral spre brat (vezi secțiunea anterioară, Boala Obstructivă a Extremității Superioare). Aspectul arteriografic al fluxului retrograd prin artera vertebrală este comun în prezența unei leziuni subclaviculare, dar simpomele cerebrale sunt rare dacă nu există boală concomitentă a arterei carotide. O mică proporție din infarctele cerebrale apar ca rezultat al embolilor cardiaci, care pot circula spre creierul anterior sau posterior. *Amaurozis fugax* se definește ca orbirea monoculară tranzitorie; persistența deficitului arată că procesul ischemic a progresat spre infarct, iar pacientul a suferit un *accident vascular retinian.* Cauza simptomelor vizuale monoculare este de obicei un embolus cu origine într-o placă aterosclerotică de la bifurcația carotidiană, care circulă prin artera oftalmică spre arteriolele terminale ale retinei. Embolusul este vizibil la examinarea fundului de ochi la aproximativ 10% din pacienții cu amaurozis fugax, apărând ca un corp intraarteriolar luminos. Deși C. Miller Fisher a fost primul care a raportat acest aspect la pacienții cu amaurozis fugax, semnul clinic a fost denumit *placa Hollenhorst*, după raportul lui Hollenhorst a 27 de pacienți cu acest aspect.

Durata episodului. Deficitele neurologice pot fi grupate în trei categorii în funcție de durata semnelor și simptomelor. Un incident de simptome tranzitorii remise complet în 24 de ore este denumit *atac ischemic tranzitoriu* (AIT), deși majoritatea AIT se remit în prezent în minute și nu ore. Când frecvența AIT este mai mare decât două sau trei pe zi, se aplică termenul de *AIT crescendo.* Când simptomele durează mai mult de 24 de ore, dar se remit în 3 săptămâni, starea este cunoscută ca *deficite neurologice ischemice reversibile* (DNIR). Când deficitul durează mai mult de trei săptămâni, se consideră un *accident vascular complet*. Aceste definiții se bazează doar pe aspectul clinic. Tehnicile imagistice de tipul TC sau RMN au demonstrat infarctul cerebral la o proporție semnificativă de pacienți cu simptome tranzitorii, nefăcând diferența între AIT și accident vascular complet.

Există două tipuri de accidente care reprezintă o situație clinică instabilă; *accidentul în evoluție* și *deficitul neurologic fluctuant*. La pacienții cu accident vascular în evoluție deficitul neurologic se înrăutățește printr-o serie de exacerbări discrete. Deficitele fluctuante variază între modificări neurologice ușoare și severe, de obicei de-a lungul unei perioade de câteva ore. Accidentul în evoluție și deficitele fluctuante apar în prezența stenozelor carotidiene critice, în general depășind reducerea diametrului cu 90%. Fiziopatologia constă în episoade repetate de embolizări sau ischemie cerebrală recurentă, borderline, printr-un flux sangvin arterial scăzut. În fiecare caz este indicată endarterectomia carotidiană urgentă, înainte de apariția infarctului cerebral ireversibil.

Fiziopatologie. Leziunile aterosclerotice ale arterei carotide și subclaviculare apar, de obicei, în locuri previzibile, focale. Boala aterosclerotică care implică artera carotidă este aproape întotdeauna limitată la bifurcația carotidiană și câțiva centimetri terminali, distal de originea arterei carotide interne. Aceasta face posibilă efectuarea procedurilor de endarterectomie, mai degrabă decât by-passul pentru afectarea bifurcației carotidiene, îndepărtând toată placa aterosclerotică și terminând endarterectomia distal, pe un segment neafectat al arterei carotide interne. Ateroscleroza subclaviculară tinde să apară la originea acestor vase, cu stenoze pe partea stângă preominând printr-un raport de 4:1.

Susceptibilitatea particulară a bifurcației carotidiene la modificările aterosclerotice se datorează cel mai probabil

Tabel 20-6.
Clasificarea fenomenelor cerebrovasculare

Descriere	*Durată*	*Cauză*	
		Embolică	*Legat de flux*
Emisferic			
AIT	< 24 h	Frecvent	Rar
DNIR	1-21 zile	Frecvent	Ocazional
AVC complet	> 21 zile	Frecvent	Ocazional
Ocular			
Amaurozis fugax	Minute-ore	Frecvent	Rar
Accident vascular retinian	Permanent	Frecvent	Ocazional
Retinopatie ischemică	Cronic	Rar	Frecvent
Nonemisferic			
IVB clasică	Variabilă	Ocazional	Frecvent
IVB neclasică	Variabilă	Rar	Ocazional

AIT = atac ischemic tranzitoriu; DNIR = defect neurologic ischemic reversibil; ACV = accident cerebrovascular; IVB = insuficiență vertebrobazilară.

condiției hemodinamice a acestei localizări. Inițial, se presupunea că predilecția aterosclerozei pentru bifurcația carotidiană era rezultatul turbulenței locale și ratei crescute a fluxului sanguin. Cercetătorii au presupus că forțele de forfecare înalte din perete produc afectarea endoteliului, predispunând la degenerarea aterosclerotică. Zarins și colaboratorii au respins această teorie și au oferit dovezi convingătoare că formarea plăcii este accelerată în zonele cu viteza fluxului redusă și inhibată în ariile cu viteza fluxului crescută și forță de forfecare mare. Ei au evaluat la microscopul optic secțiuni transversale din eșantioane postmortem ale bifurcației carotidiene umane. Zonele arteriale cele mai susceptibile la formarea plăcii au corespuns regiunilor cu viteză și forță de forfecare în perete reduse, în timp ce zonele care erau relativ neafectate de formarea plăcii corespundeau regiunilor cu flux și forță de forfecare crescute.

Mecanismul AIT. Există două mecanisme posibile pentru apariția AIT: embolii spre arterele intracraniene și hipoperfuzia cerebrală temporară. Literatura veche atribuia în mod obișnuit AIT scăderilor tranzitorii ale factorilor sistemici de tipul presiunii sangvine și debitului cardiac. Această teorie presupune că AIT va apărea doar la pacienții cu stenoze semnificative hemodinamic. Totuși, studiile recente nu au reușit să demonstreze o corelare bună între severitatea stenozei carotidiene și prognosticul sau manifestările clinice ale AIT emisferice, din teritoriul carotidian. Mai mult, boala cardiacă este mai puțin comună la pacienții cu AIT carotidiene decât în grupul AIT nonemisferice. Aceste observații susțin conceptul unei cauze embolice pentru AIT din teritoriul carotidian. AIT nonemisferice sunt mai degrabă embolice când simptomele sunt focale, iar simptomele globale sunt cu mare probabilitate determinate de modificări hemodinamice tranzitorii în prezența afectării circulației posterioare.

Eșantioanele patologice ale leziunilor arterei carotide de la pacienții simptomatici conțin frecvent suprafețe luminale neregulate, cu structurile subintimale expuse. Zonele vaselor cu lipsa stratului intimal normal sunt denumite *ulcere*. Aglomerările de trombocite și fibrină, precum și cristalele de colesterol sunt observate obișnuit în ulcerele arterei carotide (Fig. 20-31).

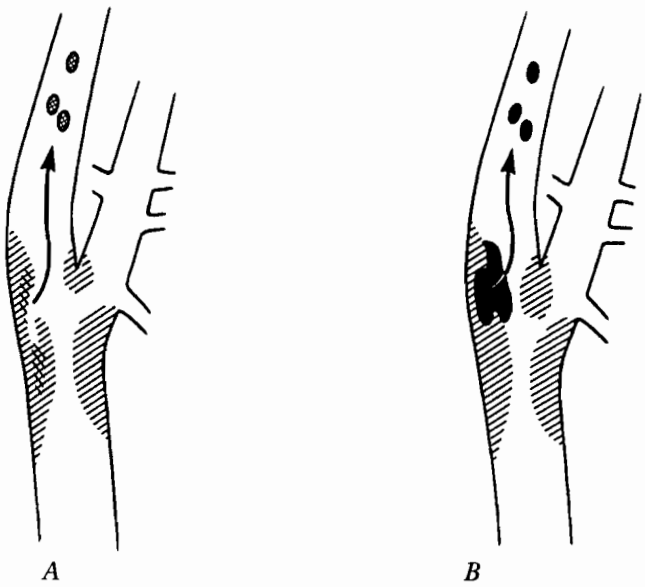


Fig. 20-31. Ulcerațiile arterei carotide sunt frecvent implicate în patogeneza fenomenelor cerebrale. *A.* Detritusurile de colesterol din centrul necrotic al unei plăci aterosclerotice se pot elimina în lumen pe măsură ce placa se ulcerează. *B.* Trombusul fibrino-plachetar formează baza ulcerului trombogenic și poate fi eliberat ulterior, embolizând distal.

Există cel puțin trei cauze posibile ale embolizării dintr-o placă a bifurcației carotidiene. Prima, se pot desprinde și elimina în lumen fragmente de colesterol-calciu din placă. A doua, structurile subintimale rugoase, trombogenice pot fi expuse fluxului sanguin și se pot forma trombi plachetari care se desprind ușor. Al treilea mecanism implică hemoragia intramurală a arterei carotide. Mecanismele fiziopatologice care stau la baza acestui proces sunt incomplet cunoscute, dar prezența hemoragiei intramurale acute sau recente a fost raportată la peste 90% din pacienții simptomatici, comparativ cu mai puțin de 30% la pacienții asimptomatici. Este posibil ca hemoragia intramurală să determine o progresiune rapidă, imprevizibilă a leziunii moderate asimptomatice a arterei carotide spre o stenoză simptomatică de grad înalt, cu ruptura în final a procesului intramural și eliminarea conținutului plăcii în lumenul arterial.

Există câteva cauze rare de stări patologice ale arterei carotide care se asociază cu simptome cerebrovasculare. Artera poate fi elongată, tortuoasă sau răsucită; aceste anormalități anatomice se asociază rar cu simptome. Radioterapia poate să inducă o leziune simptomatică a arterei carotide asemănătoare ca aspect unei leziuni ateroscleotice. Artera carotidă internă poate suferi disecția spontană, determinând simptome neurologice și tromboza vasului. Tratamentul disecției arterei carotide este nechirurgical, cu terapie anticoagulantă și controlul hipertensiunii.

Displazia fibromusculară constituie cea mai comună leziune neaterosclerotică a arterei carotide. Cauza procesului nu este cunoscută, dar tinde să implice arterele lungi cu puține ramuri. Marea majoritate a indivizilor afectați sunt femei, iar boala este de obicei bilaterală. Au fost descrise patru tipuri histologice: fibroplazia intimală, hiperplazia medială, fibroplazia medială și displazia perimedială. Hiperplazia medială este varietatea cea mai frecvent întâlnită. La pacienții simptomatici este indicată intervenția chirurgicală, de obicei sub forma dilatării intraluminale a segmentului implicat, printr-o abordare deschisă sau percutanată. Nu este recomandată operația profilactică la pacientul asimptomatic, deoarece nu există date obiective despre istoricul natural al procesului.

Pacienții cu AIT repetate prezintă frecvent simptome exact în aceeași regiune anatomică a creierului la fiecare episod. De exemplu, un pacient cu AIT crescendo care implică monoplegia brațului drept va prezenta frecvent episoade repetate identice, fără alte deficite de tipul afaziei sau amaurozis fugax pe partea stângă. Este logic să ne întrebăm de ce tipul disfuncției neurologice este în mod frecvent reprodus identic, deoarece ne așteptăm ca embolizarea carotidiană să apară într-o manieră întâmplătoare în tot teritoriul vascularizat de vasul carotidian. Răspunsul la acest paradox aparent este dat de dinamica fluidului asociată cu fluxul laminar. Materialul embolic care ia naștere într-o mică zonă a sistemului arterial tinde să circule spre aceeași ramură arterială terminală, după cum exemplifică Millikan. El a injectat seriat la maimuțe mici pelete metalice printr-un ac plasat în artera carotidă internă. Examinarea ulterioară a creierelor animalelor a arătat că peletele s-au îngrămădit una peste alta în aceeași ramură corticală (Fig. 20-32).

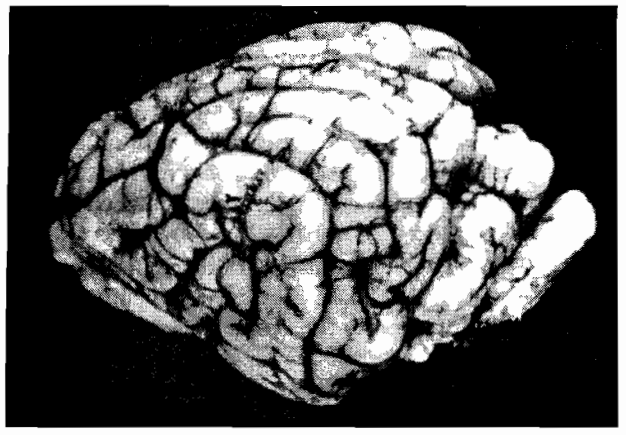


Fig. 20-32. Materialul embolic cu origine într-un singur loc al arborelui arterial va tinde să circule spre același vas terminal, datorită separării constante a fluxului la ramurile importante. Principiul este ilustrat grafic la acest animal de experiență după injectarea seriată a mici pelete metalice dintr-un singur loc din artera carotidă comună. Evaluarea ulterioară, la necropsie a creierului animalului a arătat embolizarea constantă spre aceeași ramură a arterei cerebrale medii.

Diagnostic. Cea mai importantă metodă de diagnostic a bolii arterei carotide este anamneza și examinarea fizică atentă. Evaluarea neurologică completă are o importață deosebită. Diagnosticul afectării bifurcației carotidiene este facilitat prin localizarea relativ superficială a vasului, care îl face accesibil examinării. Pulsul carotidian cervical este de obicei normal la pacienții cu afectarea bifurcației carotidiene, deoarece artera carotidă comună este singurul vas palpabil la nivelul gâtului și este rar afectat. Pulsul arterei temporale superficiale oferă unele indicii ale stării arterei carotide externe, însă pulsația arterei carotide interne este inaccesibilă palpării digitale. Auscultația constituie cea mai larg utilizată metodă de evaluare a bifurcației carotidiene. Suflurile bifurcației carotidiene se pot auzi imediat anterior de mușchiul sternocleidomastoidian, lângă unghiul mandibulei. Auscultația în fosa supraclaviculară relevă suflurile cu origine într-o leziune stenotică a arterei subclaviculare. Suflurile arterei carotide și subclaviculare trebuie diferențiate unul de altul, precum și de murmurele datorate leziunilor cardiace de tipul stenozei aortice, care pot fi transmise de-a lungul vaselor mari de la nivelul gâtului. Suflurile nu apar până când stenoza nu este destul de mare pentru a reduce diametrul cu aproximativ 50%. Suflurile pot fi absente în leziunile extrem de severe, datorită reducerii marcate a fluxului prin stenoză.

Oculopletismografia. Apariția modalităților neinvazive de testare a arterei carotide oferă informații mai precise cu privire la natura și severitatea leziunii. Oculopletismografia (OPG) este un test destinat măsurării indirecte a presiunii din artera oftalmică prin utilizarea unor cupe aspirative de plastic aplicate pe scleră. Presiunea din artera oftalmică este un bun indicator al presiunii din artera carotidă internă, iar anomaliile acestei măsurări pot identifica stenoze ale arterei carotide semnificative hemodinamic. Trebuie excluse stenozele arterei carotide comune și arterei oftalmice, deoarece aceste leziuni produc o OPG anormală în absența unei afectări semnificative a bifurcației carotidiene.

Ultrasonografia Duplex. Cel mai util test neinvaziv al arterei carotide este examinarea ecografică Duplex. Acest test combină măsurătorile Dopplerului pulsat cu o imagine ecografică în modul B pentru a oferi date despre viteza fluxului sangvin și, respectiv, profilul anatomic al bifurcației carotidiene. Scanarea Duplex este o metodă neinvazivă extraordinar de precisă pentru identificarea stenozelor arterei carotide. Arterele subclaviculară și vertebrală pot fi, de asemenea, evaluate, însă acuratețea în identificarea bolii este mult mai mică pentru aceste vase. Dificultatea tehnică a testului a fost depășită în cea mai mare parte prin introducerea fluxului Doppler color. Acest instrument este un scanner Duplex modificat care oferă o imagine color în care viteza și direcția fluxului sanguin sunt adaptate spre culoarea imaginii din toate punctele din interiorul vasului, astfel încât fluxul arterial poate fi observat ca roșu, iar cel venos ca albastru. Scanarea Duplex standard nu poate evalua circulația arterială cerebrală mai mult de primii câțiva centimetri ai arterei carotide interne. Pentru a evalua artera cerebrală medie și alte vase intracraniene a fost dezvoltat Dopplerul transcranian, prin utilizarea unui semnal Doppler cu frecvență redusă care penetrează osul subțire al regiunilor temporală și occipitală. Testul este efectuat cel mai ușor când se asociază cu o imagine ecografică (Duplex transcranian) care permite tehnologului să vizualizeze vasele intracraniene pe imaginea ecografică cu flux color, măsurând vitezele sângelui prin plasarea Dopplerului pulsat exact în interiorul zonei anatomice de cercetat.

Rezonanța magnetică nucleară. Rezonanța magnetică nucleară este utilizată ca o metodă neinvazivă de vizualizare a arterelor carotide, prezentând imaginea ca o scanare bidimensională a sistemului carotidian asemănător arteriografiei convenționale. Procedura este denumită angiografie prin rezonanță magnetică (ARM). Rezoluția ARM inițiale era insuficientă pentru a defini corect localizarea și extensia afectării arterei carotide, dar progresele tehnice în software și hardware au îmbunătățit semnificativ calitatea imaginii scanării.

Arteriografia. Arteriografia rămâne standardul de aur pentru diagnosticul bolii arteriale extracraniene. Arteriogramele standard intraarteriale și prin deducție digitală oferă cele mai bune imagini și, de obicei, sunt efectuate prin abordare transfemurală, cu imagini obținute în planurile anteroposterior și lateral (Fig. 20-33). Majoritatea imaginilor au o calitate suficientă pentru a permite determinarea precisă a severității leziuni arterei carotide, exprimată prin procentul de reducere a diametrului comparativ cu artera normală distal de procesul stenotic (Fig. 20-34). Imaginile digitale intravenoase sunt nesatisfăcătoare, cu reprezentări mai puțin precise decât cele obținute prin ultrasonografia Doppler.

Problema majoră în arteriografia cu contrast a sistemului carotidian este incidența semnificativă a accidentului vascular asociat procedurii. Unele studii au demonstrat o rată a infarctului cerebral de 1%. Din această cauză, împreună cu acuratețea crescută a ultrasonografiei Duplex, mulți chirurgi au abandonat arteriografia de contrast preoperatorie la majoritatea pacienților supuși endarterectomiei carotidiene.

Tratament. Terapia bolii obstructive cerebrovasculare este planificată cel mai bine prin împărțirea pacienților în două subgrupuri: cei cu afectarea circulației posterioare care implică arterele subclaviculară sau vertebrală și cei cu afectarea circulației anterioare implicând arterele carotide.

Indicațiile pentru operație sunt relativ clare și necontroversate la pacienții cu afectarea arterei subclaviculare și vertebrale; pentru leziunile simptomatice care sunt accesibile chirurgical este recomandată corectarea chirurgicală. Leziunile arterei subclaviculare proximale sunt tratate cel mai bine

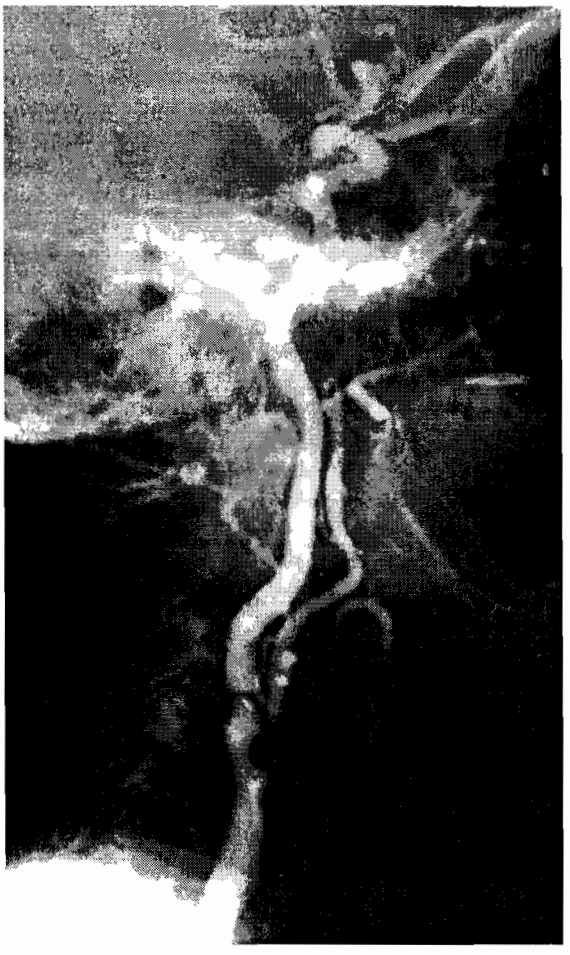


Fig. 20-33. Imaginea angiografică cu contrast intraarterial standard a unei bifurcații carotidiene afectate, așa cum este observată în incidență laterală. De notat terminarea bruscă a procesului aterosclerotic pe o distanță scurtă de la originea arterei carotide interne.

printr-un by-pass arterial carotidian – subclavicular, utilizând anastomoze termino-laterale între grefă și arteră, la fiecare capăt. Alternativ, se poate efectua o transpoziție arteră subclaviculară - carotidiană, cu secționarea arterei subclaviculare proximal de originea arterei vertebrale și practicarea unei anastomoze termino-laterale între artera subclaviculară și carotidă. Simptomele embolice determinate de afectarea arterei subclaviculare necesită excluderea sursei embolice din fluxul arterial. În cazul by-passului arterial carotidian-subclavicular se efectuează ligaturarea arterei subclaviculare proximal de originea arterei vertebrale. Boala care implică arterele vertebrale poate fi și ea responsabilă de simptomele cerebrale posterioare. Afectarea arterei vertebrale apare de obicei la originea vasului și se termină în primii centimetri ai traiectului său. Leziunea stenotică poate fi endarterectomizată și arteriotomia închisă cu un lambou de grefă. Mai frecvent, artera vertebrală este secționată dincolo de stenoză, bontul se ligaturează, iar capătul distal se anastomozează cu partea laterală a arterei carotide comune.

Conduita medicală în afectarea simptomatică a arterei carotide include reducerea factorilor de risc de tipul fumatului și hipercolesterolemiei și utilizarea agenților antiplachetari. Recomandările actuale cuprind un regim de una până la patru tablete de aspirină de 325 mg zilnic, deși studiile recente au demonstrat că dozele de maxim 30 mg/zi produc efecte antiagregante similare. De asemenea, se utilizează cu succes ticlopidina și alți agenți antiplachetari. Dipiridamolul era odată larg utilizat, atât singur, cât și în combinație cu aspirina, dar nu s-a demonstrat că medicamentul este mai eficient decât aspirina singură. Pentru pacienții care continuă să prezinte simptome în timp ce iau agenți antitrombocitari este recomandată terapia anticoagulantă orală cu warfarină.

A fost întreprins un număr de trialuri bine proiectate, randomizate ale terapiei antiplachetare pentru boala simptomatică a arterei carotide. Deși toate studiile au relevat o tendință spre reducerea riscului accidentului vascular ulterior, nici unul nu a demonstrat un beneficiu semnificativ statistic al aspirinei comparativ cu placebo. Acesta a existat doar când s-au combinat rezultatele asupra mortalității, infarctului miocardic, AIT și accidentului vascular, astfel că s-a obținut un avantaj semnificativ prin terapia antiplachetară. Efectele aspirinei asupra incidenței infarctului miocardic și asupra mortalității au fost beneficiile cele mai importante; efectele pe boala cerebrovasculară au fost mai puțin frapante. O metaanaliză a acestor rezultate demonstrează o reducere de 15 % a riscului de accident vascular cu aspirină și o scădere cu 40% a infarctului miocardic și deceselor.

Beneficiul endarterectomiei carotidiene pentru pacienții cu boală cerebrovasculară simptomatică a fost stabilit recent (Tabel 20-7). Trialul Nord American de Endarterectomie Carotidiană Simptomatică (NASCET) și Trialul European al Chirurgiei Carotidiene (ECST) au demonstrat o reducere

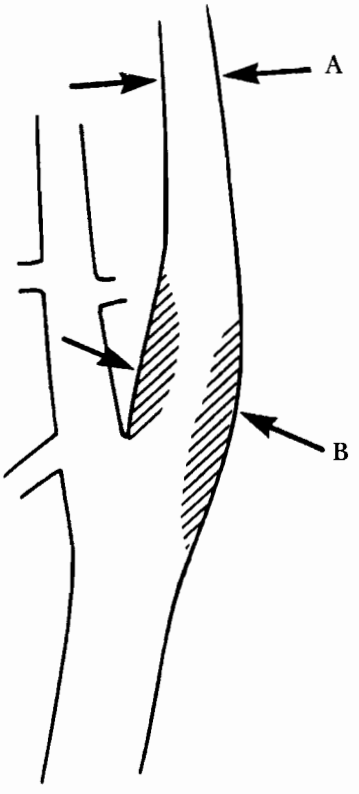


Fig. 20-34. Severitatea unei stenoze a arterei carotide interne este exprimată convențional ca procentul de reducere a diametrului comparativ cu diametrul normal al arterei carotide interne distale. Presupunând o configurație circulară, procentul de reducere în zonă poate fi calculat prin formula $1 - (\%\ \text{reducere a diametrului}/100)^2$.

semnificativă a fenomenelor cerebrovasculare consecutive intervenției chirurgicale comparativ cu pacienții tratați medical. Studiul NASCET a selectat pacienții cu boală simptomatică a arterei carotide fie pentru endarterectomie carotidiană, fie pentru tratament medical optimal cuprinzând terapia antiplachetară (în general 1300 mg aspirină zilnic). În subsetul de peste 600 pacienți cu stenoze care reduc diametrul arterei cu 70 – 99 %, a fost observată o incidență de 26 % a accidentului vascular ipsilateral în grupul tratat medical, pe o urmărire de 2 ani, comparativ cu o incidență de 9% în grupul chirurgical, o diferență care este semnificativă statistic și a determinat terminarea precoce a studiului. Pe baza acestor rezultate, pacienții cu stenoze simptomatice de grad înalt ale arterei carotide ar trebui tratați de către chirurg prin endarterectomie carotidiană, cu o rată redusă a morbidității perioperatorii care caracterizează centrele din trialul NASCET. Pacienții cu stenoze minime (o reducere a diametrului cu mai puțin de 30%) sunt tratați cel mai bine medical, rezervând intervențiile chirurgicale pentru simptomele recurente la terapia antiplachetară sau pentru progresia bolii. Conduita grupului de pacienți cu stenoze moderate (30-69%) nu a fost stabilită și se așteaptă rezultatele trialurilor randomizate în curs de desfășurare.

Tratamentul corespunzător al stenozei asimptomatice a arterei carotide a devenit mai puțin controversat prin disponibilitatea datelor din Studiul Arterei Carotidiene Asimptomatice (ACAS). Acest trial a demonstrat o îmbunătățire a rezultatelor clinice când pacienții cu afectarea arterei carotide cu reduceri de 60% sau mai mult a diametrului vasului au fost supuși reparării chirurgicale. Endarterectomia carotidiană pare să reducă la jumătate riscul fenomenelor cerebrale, la o urmărire de 5 ani, deși rata globală a accidentului vascular este relativ scăzută. De asemenea, diferențele au fost mai proeminente la bărbați. În ciuda acestor restricții, datele ACAS par să indice că pacienții chirurgicali cu leziuni severe ale arterei carotide trebuie supuși reparării, chiar dacă au sau nu simptome.

Pacienții cu simptome cerebrale nonemisferice par să beneficieze de corectarea leziunilor arterei carotide dacă simptomele sunt clasice, iar stenoza este semnificativă (o reducere a diametrului mai mare de 60%). Pacienții cu simptome neclasice de tipul amețelilor sau sincopei sunt rar ameliorați prin reconstrucția arterei carotide. Acești pacienți trebuie tratați ca și cum leziunile ar fi asimptomatice, rezervând intervenția pentru pacientul sănătos, cu o speranță de viață relativ lungă și o leziune a arterei carotide de grad înalt.

Momentul operației are o importanță deosebită în tratamentul bolii arterei carotide. Pacienții cu simptome neurologice instabile cum este AIT crescendo sau un deficit fluctuant au invariabil o boală severă și trebuie supuși urgent arteriografiei și operației. Din cauza riscului crescut de infarct cerebral prin embolizarea recurentă sau tromboza arterei carotide, pacienților cu aceste simptome trebuie să li se administreze tratament anticoagulant în momentul prezentării. Pacienții cu un accident vascular complet trebuie supuși endarterectomiei carotidiene la minim 4 săptămâni de la eveniment, deoarece riscul sângerării intracerebrale perioperatorii este mare imediat după accident. Endarterectomia carotidiană de urgență este indicată pentru o tromboză acută a arterei carotide dacă procedura poate fi efectuată în câteva ore de la eveniment. Se întâmplă rar să avem oportunitatea de a restabili perfuzia arterei carotide atât de repede; posibilitatea are loc în obstrucția arterei carotide postoperatorii precoce sau când obstrucția apare în timpul angiografie cerebrale. Operația este contraindicată pentru o obstrucție care este mai veche de câteva ore, deoarece pericolul edemului și hemoragiei intracerebrale prin reperfuzie depășește beneficiile potențiale ale revascularizării.

Tabel 20-7

Rezultatele terapiei pentru stenoza carotidiană severă simptomatică

Modul de tratament	*Riscul de accident vascular la doi ani (%)*
Niciunul	40[a]
Aspirină	26[b]
Endarterectomie carotidiană	9[b]

[a]Din metaanalizele studiilor din literatură

[b]Din North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET).

Endarterectomia carotidiană poate fi efectuată sub anestezie locală sau generală. Avantajul anesteziei locale este că echipa chirurgicală poate fi informată tot timpul de statusul mental al pacientului, cel mai important când se pensează artera carotidă. Modificările nivelului de cunoștință sau deficitele motorii în momentul întreruperii fluxului sangvin semnalizează necesitatea plasării unui șunt intraoperator. Anestezia generală conferă avantajele suportului ventilator și fluxului sangvin cerebral crescut prin utilizarea agenților halogenați, dar trebuie aplicate metode alternative de evaluare a eficacității perfuziei cerebrale.

Expunerea bifurcației carotidiene se realizează printr-o incizie verticală practicată de-a lungul marginii anterioare a mușchiului sternocleidomastoidian (Fig. 20-35). Disecția se continuă în jos, prin mușchiul platisma, iar vena jugulară internă se mobilizează lateral, după ligaturarea și secționarea venei faciale. Bifurcația carotidiană se expune împreună cu o lungime adecvată a arterelor carotide comună și internă pentru a permite pensarea acestor structuri deasupra și dedesubtul plăcii. Pentru expunerea suplimentară poate fi mobilizat și retractat cranial nervul hipoglos. Când este necesară, expunerea arterei carotide interne distale se poate obține prin secționarea părții centrale posterioare a mușchiului digastric; expunerea suplimentară proximală se poate realiza prin secționarea mușchiului omohioidian. Pacientul se heparinizează sistemic, vasele carotidiene se pensează și se începe arteriotomia longitudinală pe artera carotidă comună, care se prelungește pe artera carotidă internă, cu terminarea distală pe vas normal. Placa se îndepărtează prin utilizarea unei spatule de endarterectomie și se fac toate eforturile pentru a obține un capăt distal neted, îngust. Capătul endarterectomiei trebuie să aibă o intimă și medie normal aderente pentru a ne asigura că reluarea fluxului sangvin precoce nu va crea un lambou obstructiv. Arteriotomia se închide în principal cu materiale de sutură neresorbabile. Ca alternativă, dacă vasul este mic se poate utiliza o venă sau un material protetic.

La o mică proporție de pacienți circulația cerebrală colaterală este inadecvată compensării în timpul perioadei de pensare a arterei carotide. Utilizarea unui șunt implantat intraoperator reduce incidența infarctului cerebral intraoperator la acești pacienți. Unii recomandă utilizarea de rutină a unui șunt, deoarece este dificil de prevăzut care pacienți nu vor tolera perioada de ischemie cerebrală relativă. Există dez-

avantaje ale utilizării unui șunt; acesta poate leza intima în momentul plasării și împiedică vizualizarea capătului terminal al endarterectomiei. Din aceste motive, în efortul de a identifica pacienții cu risc crescut pentru accident vascular la întreruperea carotidiană temporară se utilizează monitorizarea electroencefalografică (EEG) intraoperatorie și determinarea presiunii din bontul arterei carotide interne. Electrozii EEG se așează pe scalpul pacientului preoperator; orice încetinire a undelor EEG constituie un indicator al ischemiei cerebrale și necesită inserția unui șunt. Presiunile din bontul arterei carotide mai mici de 25 mmHg după pensare sunt, de asemenea, predictive ale unui risc crescut de infarct cerebral în timpul pensării și necesită plasarea unui șunt. Utilizarea fie a EEG, fie a determinării presiunii în bont permite chirurgului să limiteze utilizarea șunturilor la mai puțin de unul din cinci pacienți supuși procedurilor carotidiene.

Complicațiile endarterectomiei carotidiene cuprind afectarea nervilor cranieni rezultată din secționarea nervului, tracțiunea excesivă sau disecția perineurală. Nervii cel mai frecvent lezați sunt vagul, hipoglosul, glosofaringianul și ramura mandibulară marginală a nervului facial. Revascularizarea unei artere carotide sever stenotică poate determina „sindromul de hiperperfuzie", caracterizat prin cefalee, convulsii și uneori hemoragie intracraniană. Se presupune că acest fenomen rezultă prin reperfuzia unui pat tisular ischemic cronic în care arteriolele sunt dilatate la maxim. Prin restabilirea bruscă a fluxului sanguin, zona devine marcat edematoasă și apare tabloul clinic descris mai sus. Beta-blocanții pot reduce severitatea simptomelor și trebuie instituiți la pacienții cu risc crescut la primele semne ale sindromului, de obicei cefalee.

Complicația cea mai periculoasă a endarterectomiei carotidiene este accidentul vascular perioperator. Accidentele vasculare perioperatorii apar ca rezultat al perfuziei cerebrale inadecvate în timpul perioadei de pensare, embolizării unor resturi din placă în timpul operației sau trombozei postoperatorii precoce. Progresele tehnicilor chirurgicale au redus rata de accident vascular perioperator la mai puțin de 5 % în majoritatea instituțiilor și la mai puțin de 2 % în centrele cu cea mai mare experiență.

Incidența fenomenelor miocardice perioperatorii este regretabil de mare; ele sunt cel puțin la fel de frecvente ca fenomenele neurologice perioperatorii la pacienții supuși endarterectomiei carotidiene. Procedurile de screening cardiac preoperator cuprind vizualizarea miocardului utilizând thalium sau ecocardiografia, suplimentate frecvent de efort, dipiridamol sau dobutamină. Într-un studiu efectuat în Clinica Cleveland, a fost utilizată angiografia coronariană

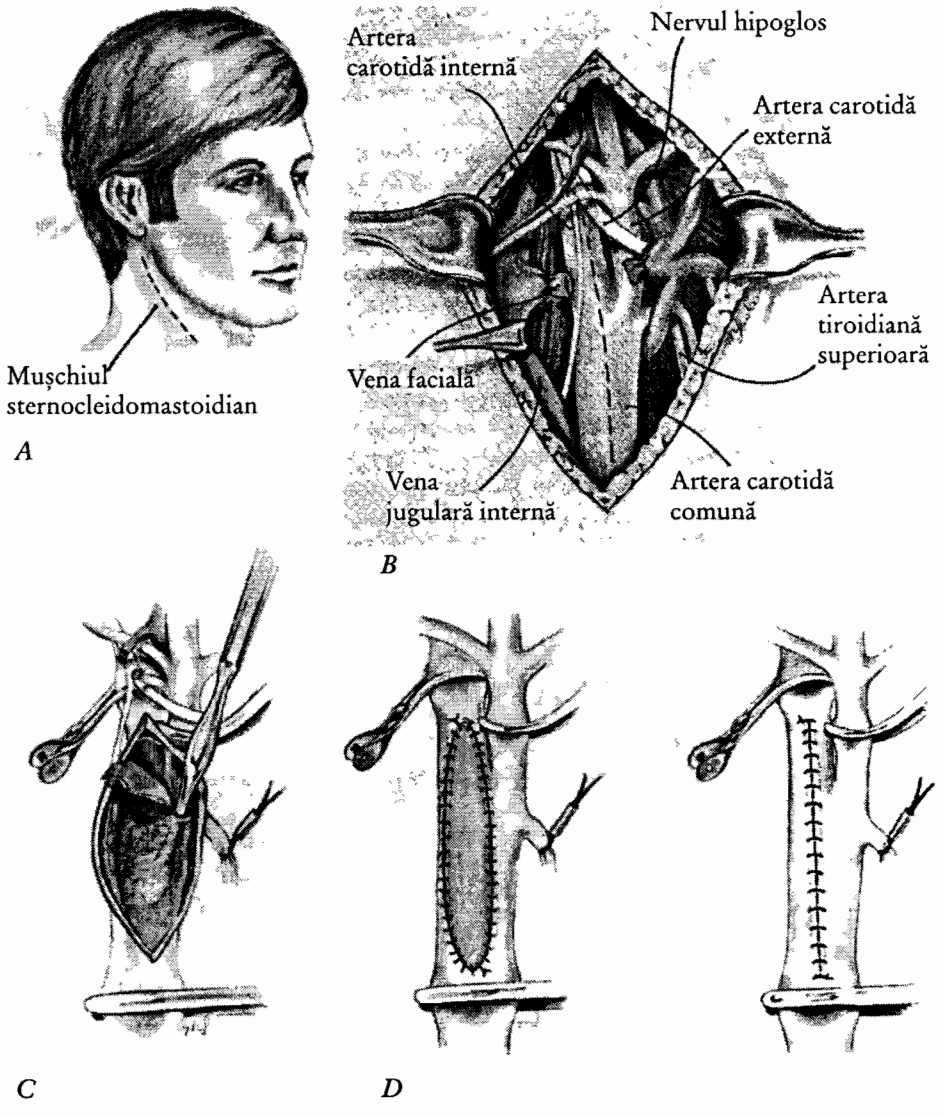


Fig. 20-35. Tehnica endarterectomiei carotidiene. *A.* Se practică o incizie tegumentară anterior de mușchiul sternocleidomastoidian. *B.* Ramurile arterei carotide sunt mobilizate la distanță. Artera carotidă internă se pensează înainte de mobilizarea la distanță a unui trombus conținut frecvent în bulb, protejând astfel creierul de embolizarea care poate apărea în timpul disecției. Nervii vag și hipoglos sunt atent protejați. Mobilizarea nervului hipoglos este facilitată prin secționarea arterei și venei sternocleidomastoidiene. Se practică o arteriotomie longitudinală, extinsă deasupra și dedesubtul plăcii de la bifurcația carotidiană. *C.* După ce intima este secționată deasupra plăcii, aceasta poate fi ușor disecată de media subiacentă sau de adventice. Intima distală se inspectează atent și se suturează dacă este necesar. *D.* Arteriotomia este închisă în general cu prolen 6-0 sau cu o grefă venoasă obținută din vena safenă autologă pentru a evita producerea stenozei. Tehnica de restabilire a fluxului după completarea închiderii este importantă pentru a evita embolizarea spre creier. Pensa de pe artera carotidă internă este îndepărtată și reaplicată temporar. Pensele de pe artera carotidă comună și externă se îndepărtează, iar după golirea bulbului carotidian se îndepărtează pensa de pe artera carotidă internă.

de rutină ca test de screening la o serie de 1000 de pacienți la care erau planificate proceduri vasculare elective; 295 din acești pacienți s-au prezentat datorită stării patologice cerebrovasculare. La 33% din pacienții cu simptome ale bolii cardiace și la 17 % din pacienții fără manifestări clinice ale afectării cardiace au fost detectate leziuni coronariene semnificative. Rata de supraviețuire la 5 ani de 75 % observată la pacienții care au fost supuși manevrelor cardiace și procedurilor de revascularizare a arterei carotide a fost depășită doar de acel grup de pacienți cu artere coronare normale sau minim afectate (91%). Dat fiind aceste rezultate, pare rezonabil să utilizăm unul din testele de screening minim invazive de tipul investigațiilor cu dipiridamol-thalium, înaintea endarterectomiei carotidiene. Angiografia coronariană este rezervată pacienților cu simptome cardiace clare sau cu un test de screening pozitiv, iar by-passul arterei coronare este utilizat pentru pacienții cu boală arterială coronariană severă arteriografic.

AFECȚIUNI NEATEROSCLEROTICE

Sindromul de apertură toracică

Apertura toracică este spațiul prin care artera și vena subclaviculare și plexul brahial trec dinspre gât spre extremitatea superioară. Limitele sale anatomice sunt peretele toracic, mușchii scaleni, clavicula și, potențial, o varietate de anomalii, uneori structuri compresive de tipul benzilor fibroase sau coastelor cervicale (Fig. 20-36). Tratamentul corespunzător al sindromului de apertură toracică (SAT) necesită o anamneză și un examen fizic detaliate, teste diagnostice potrivite și cunoașterea raporturilor anatomice complexe din această zonă.

Componenta arterială. Complicațiile arteriale ale SAT sunt determinate printr-o coastă osoasă cervicală sau printr-o anomalie a primei coaste. Pacienții se pot prezenta cu o formațiune pulsatilă cervicală asimptomatică sau, mai frecvent, cu ischemia extremității superioare mergând de la un fenomen Raynaud unilateral până la ischemie acută cu pulsuri absente. Simptomele sunt determinate de ateroembolii dintr-o dilatație poststenotică sau dintr-un anevrism adevărat (rar tromboză) al arterei subclaviculare (Fig. 20-37). Evaluarea trebuie să cuprindă radiografii cervicale, teste vasculare neinvazive și arteriografia, când este potrivită.

Tratamentul necesită îndepărtarea sursei embolice, rezecția anomaliei osoase și, dacă este posibilă reperfuzia extremității ischemice. Anevrismul arterei subclaviculare se abordează cel mai bine printr-o incizie supraclaviculară, cu sau fără îndepărtarea jumătății mediale a claviculei. Anevrismul este rezecat și înlocuit prin interpoziția unei grefe de venă safenă. Prin această abordare se pot exciza coastele cervicale și coasta întâi sau pacientul poate fi repoziționat și operația completată prin axilă. Dacă artera este dilatată, dar nu anevrismală, rezecția nu este indicată, deoarece în majoritatea cazurilor decompresia osoasă este suficientă pentru a preveni ateroembolii. În această situație este preferată abordarea transaxilară, deoarece ea simplifică îndepărtarea primei coaste. Orice material embolic distal care necesită îndepărtarea trebuie abordat prin arteriotomii separate în brat. Simpatectomia poate fi un auxiliar util când embolii distali sunt irecuperabili.

Componenta venoasă. Obstrucția venoasă a extremității superioare este determinată de îngustarea spațiului costoclavicular între marginea medială a primei coaste și claviculă. Acesta este locul unde vena axilară trece peste coastă și sub claviculă pentru a se vărsa în vena jugulară internă. Atât hiperabducția brațului, cât și hiperextensia umerilor îngustează acest spațiu, determinând obstrucția venoasă. Obstrucția venoasă ia una dintre cele trei forme: obstrucție intermitentă, tromboză acută și obstrucția intermitentă posttrombotică.

Obstrucția intermitentă. Acești pacienți se prezintă cu brațul umflat, cianozat și durere la abducția brațului sau hiperextensia umerilor. Diagnosticul se poate stabili prin flebograme cu brațul relaxat și în poziție simptomatică. O

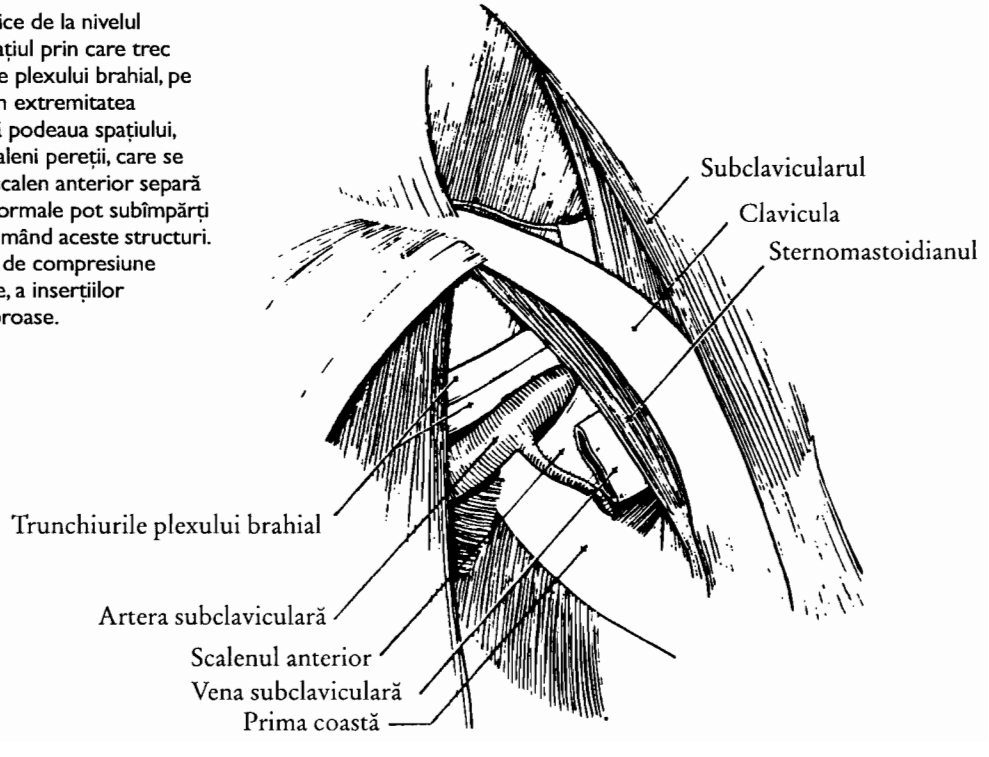


Fig. 20-36. Raporturile anatomice de la nivelul aperturii toracice. Acesta este spațiul prin care trec vasele subclaviculare și trunchiurile plexului brahial, pe măsură ce părăsesc gâtul și intră în extremitatea superioară. Prima coastă formează podeaua spațiului, clavicula acoperișul, iar mușchii scaleni pereții, care se inseră pe prima coastă. Mușchiul scalen anterior separă nervii de arteră. Benzi fibroase anormale pot subîmpărți suplimentar spațiul, posibil comprimând aceste structuri. Tratamentul variatelor sindroame de compresiune implică îndepărtarea primei coaste, a inserțiilor musculare și a tuturor benzilor fibroase.

A

B

Fig. 20-37. *A.* O arteriogramă subclaviculară la un pacient cu o coastă osoasă cervicală, care s-a prezentat cu ischemie brahială determinată de o obstrucție a arterei brahiale. Acest anevrism a fost rezecat și înlocuit cu o grefă din vena safenă. *B.* Arteriograma brahială la acest pacient arată un embolus obstruant. Embolectomia cu cateter Fogarty a avut succes în îndepărtarea acestui cheag și a restabilit circulația spre brat.

examinare pozitivă arată un aspect sub formă de cioc al venei proximal de prima coastă când brațul este solicitat și o anatomie venoasă normală cu brațul în poziție neutră. Se pot efectua și măsurători ale presiunii venoase în aceeași poziție a brațului. Tratamentul constă în rezecția transaxilară a primei coaste sau claviculectomie medială subtotală.

Tromboza acută. De obicei, pacienții sunt tineri și sănătoși și se prezină cu durere, umflare și cianoză a brațului debutate brusc. Afecțiunea urmează adesea unor exerciții repetate, cum ar fi aruncarea unei mingii, zugrăvirea casei, tapetarea, înot sau vâslire și a fost denumită sindromul Paget-Schroetter sau „tromboza de efort". Flebogramele arată o obstrucție completă a venei subclaviculare, frecvent cu un trombus distal în vena axilară.

Opțiunile de tratament cuprind ridicarea și heparinizarea, trombectomia venoasă și tromboliza locală; ultima a câștigat o susținere mai mare în anii recenți. O dată ce diagnosticul a fost confirmat, se inseră un cateter coaxial în vena bazilică care se plasează direct în trombus. Se începe infuzia trombolitică, iar progresiunea ei se monitorizează prin venografii seriate. Dacă succesul trombolizei descoperă o leziune stenotică subiacentă, trebuie luată în discuție decompresiunea aperturii toracice (de obicei, rezecție claviculară), cu repararea chirurgicală simultană a leziunii venoase (angioplastie sau by-pass venos). Rezultatele dilatării percutanate cu balon a acestor leziuni sunt nesatisfăcătoare. Stenturile nu trebuie utilizate aproape niciodată la acest grup de pacienți, deoarece ele pot fi comprimate între prima coastă și claviculă. Pacientului i se administrează warfarină care se continuă 3 luni.

Obstrucția intermitentă posttrombotică. Pacienții cu obstrucție acută și nereușirea îndepărtării cheagului, fie chimică, fie mecanică, au un risc de 50% de a prezenta simptome reziduale ale obstrucției venoase. De obicei, venogramele arată o venă obstruată, cu vase colaterale mari în jurul primei coaste (Fig. 20-38). Hiperabducția brațului determină compresiunea acestor vene colaterale. La unii pacienți rezecția primei coaste sau claviculectomia medială vor ameliora aceste simptome. Este preferabilă repararea directă a venei subclaviculare obstruată cronic care se poate efectua prin mobilizarea venei jugulare interne și aducerea ei în jos pentru anastomoza cu vena axilară patentă secționată.

Componenta neurologică. Natura subiectivă a simptomelor și lipsa criteriilor obiective de diagnostic a determinat ca managementul componentei neurologice a SAT să fie potențial foarte dificil. Unii autori au restrâns acest diagnostic doar la acei pacienți cu simptome și semne limitate la rădăcina nervoasă T1 (nervul ulnar), în timp ce alții l-au lărgit pentru a include orice simptome neurologice ale gâtului, toracelui posterior superior și extremității superioare. Aceste simptome sunt exacerbate la ridicarea și abducția brațului. Traumatismele pot precipita simptomele la un individ susceptibil.

Este importantă o anamneză corectă și completă, deoarece diagnosticul se face frecvent prin excludere. Majoritatea elementelor de diagnostic diferențial au teste de diagnostic sigure. Toți acești pacienți trebuie să aibă radiografii ale coloanei cervicale pentru a identifica orice anomalii osoase și pentru a exclude hernierea unui disc cervical sau spondilita. Pentru a elimina sindromul de tunel carpian și compresiunea nervului ulnar la nivelul cotului sunt indicate investigațiile de conducere nervoasă. Pot fi necesare consultații ortopedice și neurologice pentru a exclude stări patologice specifice ale umărului, scleroza multiplă și tumorile măduvei spinării. Examenul fizic cuprinde măsurarea tensiunii arteriale la ambele brațe. Se examinează mâinile pentru semne de atrofie a mușchilor interosoși inervați de nervul ulnar și a mușchilor tenari inervați de nervul median (Fig. 20-39). Pentru a evalua suplimentar nervul median se face percutarea nervului median (testul Tinel) și flexia rapidă a încheieturii mâinii (testul Phalen). Se efectuează o examinare neurologică completă a gâtului și extremității superioare, cuprinzând aplicarea unei presiuni în spațiul supraclavicular deasupra plexului brahial.

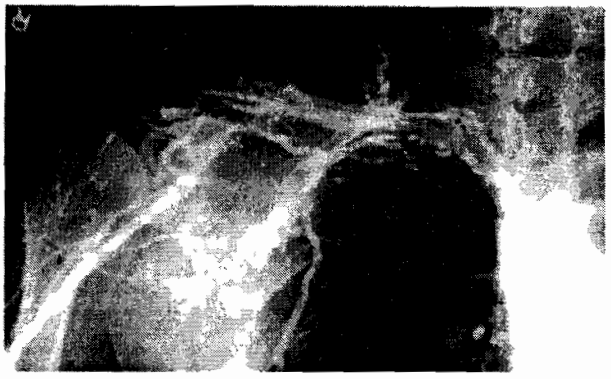


Fig. 20-38. O venogramă care arată o venă subclaviculară obstruată cronic, cu o colaterală venoasă mare mergând de-a lungul peretelui toracic. Acest pacient a dezvoltat simptomele de congestie a brațului, accentuate la ridicarea brațului. Presiunile din vena restantă erau crescute și a apărut un desen venos accentuat la nivelul peretelui toracic. S-a efectuat rezecția transaxilară a primei coaste, care a condus la ameliorarea semnificativă a simptomelor, în special la ridicarea brațului.

Testul tradițional Adson este total irelevant pentru detectarea compresiunii plexului brahial și nu se utilizează în stabilirea diagnosticului SAT neurologic. Testul de stress la ridicarea brațului (TSRB) descris de Roos implică ridicarea brațului de către pacient la 90 de grade și deschiderea și închiderea mâinii timp de 3 minute. Aceasta poate reproduce simptomele pacientului, dar din nefericire este pozitiv și la 90% din pacienții cu sindrom de tunel carpian.

Când SAT neurologic este considerat diagnosticat și se indică tratamentul, trebuie urmată întotdeauna o abordare conservatoare. Pacienții cu durere severă și spasm muscular cervical sunt tratați inițial prin fizioterapie direcționată spre ameliorarea spasmului muscular. Pe măsură ce durerea se ameliorează, se încep exercițiile Peet de întărire a umărului. Când pacientul simte prima reapariție a simptomelor se utilizează metodele de deschidere a spațiului costoclavicular prin împingerea umerilor în sus și înainte. Indicațiile pentru operație includ eșuarea fizioterapiei, durere refractară și/sau disfuncție neurologică progresivă.

Tehnici de rezecție a coastei întâi. Clagett sugera în 1962 că prima coastă constituie „numitorul comun" în variatele sindroame de compresiune ale aperturii toracice și recomanda rezecția ei în cazurile potrivite. În 1966, Roos descria tehnica rezecției transaxilare a coastei întâi, care, datorită aspectului său estetic, simplicității și siguranței, a devenit operația cea mai frecvent efectuată pentru SAT neurologic.

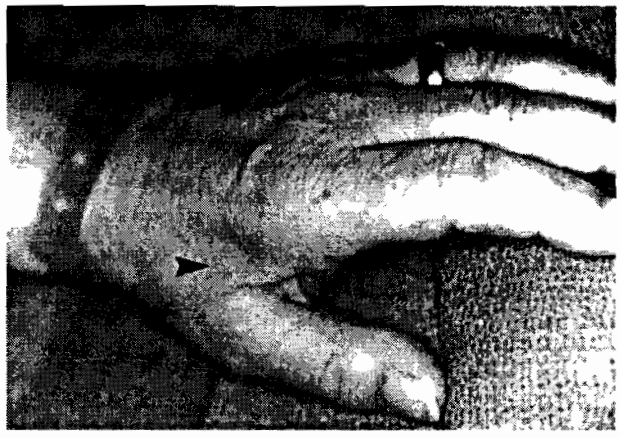
Cu pacientul în poziție de decubit lateral, cu brațul ridicat se practică o incizie tegumentară la nivelul liniei păroase axilare, între mușchii pectoral mare și latissimus dorsi. Prin disecția digitală în tunelul axilar se ajunge la coasta întâi, având grijă să evităm nervul intercostobrahial. Se identifică artera și vena subclaviculare și se secționează tendonul mușchiului subclavicular. Acum poate fi identificat mușchiul scalen anterior care se secționează la nivelul inserției sale pe prima coastă, anterior de arteră. În acest moment se caută digital benzi anormale. Acestea pot lua naștere de la procesul transvers C7, de la o coastă cervicală incompletă, de la inserția în două locuri pe coasta întâi sau de la mușchiul scalen mijlociu. După ce s-au secționat benzile, inserțiile mușchilor scalen mijlociu și intercostal sunt desprinse de pe prima coastă. Când toate fibrele musculare sunt eliberate și rădăcina nervoasă T1 este vizualizată și protejată, coasta se secționează și îndepărtează. Plaga se spală cu soluție salină pentru a detecta un pneumotorax care, dacă este prezent, poate fi tratat prin inserarea unui mic tub toracic în spațiul pleural. Tubul se îndepărtează în reanimare dacă plămânul este complet expandat și nu există pierderi de aer.

În această abordare au fost raportate mai multe leziuni ale plexului brahial și există propuneri pentru abordarea supraclaviculară care evită orice tracțiune asupra plexului brahial.

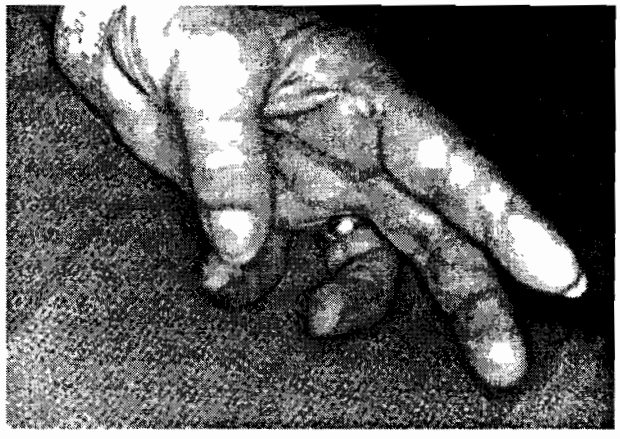
Boala arterei poplitee

Există două cauze ale bolii neaterosclerotice a arterei poplitee care produc caracteristic simptome de claudicație a gambei la bărbații tineri: sindromul de prindere popliteală și boala adventicială chistică a arterei poplitee.

Sindromul de prindere popliteală. Claudicația gambei la un bărbat tânăr trebuie să sugereze diagnosticul de sindrom de prindere popliteală. În mod normal, artera poplitee traversează fosa popliteală între cele două capete ale mușchiului



A



A

Fig. 20-39. *A.* La acest pacient cu sindrom neurologic de apertură toracică este vizibilă atrofia mușchilor interosoși, în special de la nivelul tabacherei anatomice (*săgeată*). Investigațiile de conducere nervoasă au demonstrat o denervare cronică în distribuția T1. *B.* Același pacient arătând flexia digitală maximă posibilă. S-a efectuat rezecția coastei întâi, la care s-a constatat o bandă fibroasă extinsă de la vârful C7 la prima coastă, cu compresiunea evidentă a rădăcinii nervoase T1. Postoperator s-a înregistrat o îmbunătățire imediată a funcției, dar nu un efect măsurabil pe atrofia musculară.

gastrocnemian, iar la pacienții afectați artera merge medial de capătul medial al mușchiului gastrocnemian sau popliteu (Fig. 20-40). Vena poplitee însoțește artera și este prinsă în aproape peste 10% din cazuri. Prinderea popliteală este rar întâlnită la femei, cu un raport bărbați/femei de 15:1. La un sfert din cazuri s-a observat implicarea bilaterală.

Concluziile examinării fizice depind de starea arterei poplitee în momentul prezentării (dacă este obstruată sau nu). Majoritatea pacienților se prezintă cu tromboza vasului și pulsații pedioase absente. Pulsațiile pedioase sunt prezente la doar o treime din pacienții cu vase comprimate, dar nu obstruate. Dorsoflexia pasivă și flexia plantară activă a piciorului întind mușchiul gastrocnemian, care comprimă artera, obliterând pulsațiile pedioase. Arteriografia femurală cu și fără flexia plantară a piciorului poate contribui la confirmarea diagnosticului. Au fost descrise trei anomalii arteriografice: deviația medială, obstrucția și dilatația poststenotică. TC a fosei popliteale este indispensabilă dacă artera poplitee este obstruată, definind poziția anormală a arterei cu privire la mușchii înconjurători.

Intervenția chirurgicală este indicată atât la pacienții simptomatici, cât și la cei asimptomatici. Se preferă abordarea posterioară a arterei, dacă aceasta este permeabilă și nu este necesară prelungirea expunerii proximal și distal. În aceste circumstanțe, secționarea capătului constrictiv al mușchiului gastrocnemian constituie tot ce este necesar. Rezecția completă a capătului medial al mușchiului gastrocnemian este bine tolerată, cu afectarea minimă a funcției.

Agenții trombolitici intraarteriali sau trombectomia pe cateter cu balon sunt utilizate în obstrucția recentă a arterei poplitee, urmate de secționarea benzii compresive, dacă artera pare normală în rest. Obstrucția cronică necesită bypassul segmentului implicat, cu expunerea arterei poplitee proximale sau a femuralei superficiale și a arterei poplitee distale sau tibiale. În acest subgrup abordarea medială oferă avantaje, deoarece ea facilitează expunerea vaselor de influx și eflux și oferă accesul spre vena safenă mare.

Boala adventicială chistică a arterei poplitee. Boala adventicială chistică a arterei poplitee este o afecțiune rară, caracterizată prin degenerarea chistică a adventicei arterei care produce compresiunea extrinsecă a lumenului la nivelul articulației genunchiului. Cauza procesului nu este clară, dar cele două teorii larg acceptate invocă o patogeneză similară ganglionului simplu al încheieturii mâinii, cu formarea de cavități chistice ca rezultat al evoluției resturilor celulare secretoare de mucină în adventice sau conexiuni anormale între spațiul sinovial al genunchiuui și peretele arterei poplitee. Conținutul chistului constă într-un material vâscos bogat în acid hialuronic, asemănător fluidului găsit în ganglion. Lichidul este incolor în majoritatea cazurilor, dar poate lua aspectul unui jeleu de stafide dacă apare hemoragia în chist. Chistul poate fi unilocular sau septat.

În general, boala adventicială chistică popliteală produce simptomele claudicației gambei la un bărbat de vârstă medie. Arteriografia relevă la două treimi din pacienți leziuni stenotice cu aspect de linie curbă; la restul de o treime din cazuri se observă obstrucția arterei poplitee. Ultrasonografia și TC sunt utile în delimitarea chistului și a raporturilor sale cu lumenul arterial.

Deși în tratamentul acestei afecțiuni se utilizează aspirarea percutanată a chistului sub ghidaj ecografic sau CT, rezultatele pe termen lung sunt descurajante, cu reacumulare rapidă a fluidului chistic. Explorarea chirurgicală, incizia chistului și evacuarea conținutului reprezintă tratamentul cel mai bun, dacă procesul stenotic nu a progresat spre obstrucție. În prezența obstrucției arterei poplitee este necesar by-passul cu venă autologă, cu nivelul anastomozelor proximală și distală determinat de extensia cheagului propagat.

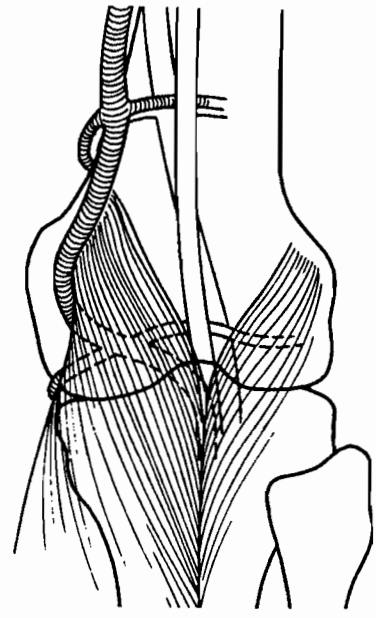


Fig. 20-40. Sindromul de prindere popliteală, cu devierea arterei poplitee în jurul capătului medial al mușchiului gastrocnemian.

Afecțiuni vasospastice

Vasospasmul arterial la extremități apare într-o varietate de situații clinice, cuprinzând afecțiunile imunologice de tipul sclerodermiei și lupusului eritematos sistemic, sindromul de apertură toracică, lezarea vaselor mici indusă mecanic (vibrații) sau de frig și utilizarea medicamentelor de tipul ergotaminei și contraceptivelor orale.

Sindromul Raynaud

Sindromul Raynaud este un complex de simptome prototipic asociat cu vasospasm periferic. „Boala Raynaud" și „fenomenul Raynaud" sunt termeni mai vechi utilizați pentru a descrie o afecțiune primară benignă și respectiv, un proces secundar mai virulent. Progresele în testarea imunologică au condus la o scădere a frecvenței clasificării primare și astăzi peste 50% din pacieții cu simptome Raynaud severe au o boală autoimună demonstrată. Utilizarea termenului „sindrom Raynaud" este mai potrivită decât separarea artificială a entității în forme primare și secundare.

Sindromul Raynaud se caracterizează prin modificări episodice ale culorii tegumentului constând în paloare, cianoză și rubor secvențiale. Se observă mai frecvent la degetele extremității superioare, dar poate afecta și degetele de la picioare. Explicația modificărilor de culoare alb, albastru și roșu constă în fiziopatologia vasospasmului. Inițial, expunerea la frig sau stress emoțional precipită vasospasmul intens al arterelor mici, cu albirea și amorțeala digitală. Pe măsură ce se restabilește perfuzia arterială parțială și venulele cutanate devin pline cu sânge desaturat apare o nuanță cianotică. În final, vasospasmul se remite și degetele redevin roșu luminos ca rezultat al hiperemiei reactive.

Între 70 și 90% din pacienții cu sindrom Raynaud sunt femei, aproape toate mai tinere de 40 de ani. La un moment dat, simptomele Raynaud afectează majoritatea populației generale, dar doar un mic procent au simptome care sunt suficient de severe pentru a îi determina să ceară tratament. Complicațiile includ sclerodactilia (atrofia pielii și pierderea elasticității, semănând cu modificările observate în sclerodermie), infecții recurente periunghiale, ulcerație și gangrenă digitală. Uneori este necesară amputația degetelor de la mâini sau picioare, dar din fericire procesul nu progresează aproape niciodată pentru a implica structurile proximal de degete.

Tratamentul sindromului Raynaud este inițial conservator, cu evitarea fumatului, a expunerii la frig și medicamentelor care au fost raportate că exacerbează simptomele, cum sunt contraceptivele orale, beta-blocanții și ergotamina. Terapia farmacologică cu agenți vasodilatatori blocanți ai canalelor de calciu ca nifedipina a oferit rezoluția parțială a simptomelor la mulți pacienți și reprezintă principalul tratament al afecțiunii. În tratamentul sindromului Raynaud sever se utilizează simpatectomia cervicală, dar rezultatele nu sunt satisfăcătoare.

Acrocianoza

Acrocianoza este o afecțiune vasospastică care apare aproape exclusiv la femei. Ea se caracterizează prin edemul persistent, răceala și cianoza mâinilor și picioarelor. Fiziopatologia este cea a vasospasmului arteriolar cutanat. Boala nu este la fel de dependentă de temperatura mediului înconjurător ca sindromul Raynaud, iar procesul nu progresează niciodată spre pierdere tisulară. Agenții vasodilatatori sunt benefici în acrocianoză, ca și evitarea frigului.

Livedo reticularis

Livedo reticularis este o afecțiune caracterizată prin pătarea cianotică constantă a tegumentului membrelor inferioare. Extremitatea superioară este rar implicată. Modificările sunt totdeauna prezente, dar devin mai proeminente la expunerea la frig. Livedo reticularis apare ca rezultat al spasmului incidental al arteriolelor cutanate în asociație cu dilatarea secundară a venulelor, producând un model reticulat. Afecțiunea apare uneori în combinație cu alte boli ca lupusul eritematos sistemic și periarterita nodoasă. Majoritatea pacienților nu au boli asociate, iar procesul preocupă doar estetic. Evitarea frigului este singurul tratament indicat.

Cauzalgia

Cauzalgia („durere arzătoare"), cunoscută și ca „distrofie simpatică reflexă posttraumatică", este o afecțiune dureroasă care apare după secționarea incompletă a nervului. Aproape întotdeauna este prezentă disfuncția vasomotorie. Cauzele cele mai frecvente sunt traume penetrante cu proiectile, fracturi și traumatismul prin strivire. Pacienții acuză durere arzătoare în porțiunile periferice ale extremității, iar simptomele nu sunt limitate la zona inervată de nervul lezat. O trăsătură caracteristică a disesteziei cutanate este că intensitatea ei face ca pacientul să nu tolereze contactul zonei afectate cu îmbrăcămintea sau așternuturile de pat. Durerea conduce la limitarea mișcării și invaliditate cronică. Vasospasmul se asociază cu cianoza, edemul, hiperhidroza și răceala extremității. Tratamentul de ales este simpatectomia chirurgicală care are succes în ameliorarea durerii la marea majoritate a pacienților.

Arterita inflamatorie

Termenul de „arterită inflamatorie" se referă la un răspuns inflamator arterial cu originea într-un grup de boli de cauză necunoscută sau imunologică. Multe din arterite se asociază și cu modificări inflamatorii ale venelor, iar termenul de „vasculite" este mai potrivit când descriem aceste afecțiuni. Vasculitele se pot clasifica în funcție de mărimea vaselor implicate și de caracteristicile clinice ale procesului bolii. În aproape toate vasculitele a fost definit un mecanism imunologic și majoritatea se tratează cu steroizi sistemici sau agenți citotoxici.

Arterite cu celule gigante. Două afecțiuni cuprind arterite cu celule gigante: arterita temporală și arterita Takayasu. Aceste boli sunt identice ca aspect histologic și se asociază cu modificări de laborator asemănătoare. Totuși, anatomic, arterita Takayasu implică aorta și ramurile sale la originea lor, în timp ce leziuni extracraniene apar la doar 9% din pacienții cu arterită temporală. Arterita Takayasu apare aproape exclusiv la pacienții de sex feminin, în adolescență și decada a doua. Predominanța feminină este mai mică în arterita temporală, în medie de 3:1, iar pacienții sunt tipic de peste 50 de ani.

Arterita temporală debutează clasic cu o fază prodromală de indispoziție, mialgii, cefalee și febră de grad mic. Aceste simptome sunt urmate de o a doua fază, latentă. La unii pacienți se poate constata o arteră temporală palpabilă, fragilă. Claudicația fălcii este un simptom frecvent, iar o biopsie anormală a arterei temporale se constată la aproximativ 50% din pacienți. Asociația între polimialgia reumatică și arterita temporală este atât de frapantă, încât unii recomandă biopsii ale arterei temporale la toți pacienții cu polimialgie reumatică pentru a exclude arterita ocultă. O viteză de sedimentare a eritrocitelor crescută constituie o caracteristică uniformă în arterita temporală, iar diagnosticul este discutabil dacă viteza de sedimentare este normală. Complicațiile oculare sub forma pierderii vizuale unilaterale sau bilaterale apar ca rezultat al nevritei optice ischemice. În rarele cazuri de implicare extracraniană poate apărea claudicația extremității superioare. Când apar manifestări extracraniene, aspectul arteriografic caracteristic este cel al unei îngustări ușoare bilaterale sau al obstrucției arterelor axilară și brahială. Complicațiile oculare și arteriale periferice ale arteritei temporale nu apar, în general, până la câteva luni după debutul simptomelor, iar boala este autolimitată, cu încetarea procesului după o perioadă de câțiva ani.

Terapia steroidiană trebuie inițiată devreme pentru a preveni pierderea vizuală bruscă prin tromboza arterei oftalmice. Steroizii determină frecvent rezoluția semnificativă a leziunii stenotice pentru o perioadă de câteva luni, iar viteza de sedimentare a eritrocitelor trebuie monitorizată ca un indicator al eficacității tratamentului. Uneori este necesară revascularizarea chirurgicală pentru leziuni arteriale extracraniene obstructive, însă reconstrucțiile tind să se trombozeze dacă au loc în timpul fazei active a bolii și trebuie amânate până ce inflamația este suprimată corespunzător cu steroizi.

Arterita Takayasu, cunoscută și ca „boala fără puls" este o afecțiune rară asociată cu stenoze și anevrisme ale ramurilor aortei. Ca și în arterita temporală, apar fazele acută și cronică. Simptomele sistemice și modificările de laborator din timpul fazei acute sunt analoge celor din arterita temporală, cu excepția caracteristicilor asociate, la unii pacienți, ale eritemului nodos și artralgiilor cu modificări sinoviale tipice artritei reumatoide. Arteriografia diagnostică trebuie să includă

întreaga aortă și ramurile sale. Inițial se instituie tratamentul steroidian, iar viteza de sedimentare a eritrocitelor se monitorizează ca indice al răspunsului la tratament. Un oarecare beneficiu îl au agenții citotoxici. Procedurile de reconstrucție chirurgicală sunt rezervate pentru leziuni care nu răspund la tratamentul medical, însă trebuie amânate, dacă este posibil, după faza acută.

Boala Buerger. Boala Buerger, cunoscută, de asemenea, ca tromboangeita obliterantă, este o vasculopatie inflamatorie care apare în arterele de calibru mediu și mic, la bărbați tineri, fumători. Boala este foarte rară la femei și nu se întâlnește la nefumători. Leziunile apar la extremitățile superioară și inferioară și în venele superficiale, ca și în artere. Entitatea a fost descrisă pentru prima dată de Winiwarter în 1879 și mai târziu de Buerger, în 1908. Inițial se presupunea că boala Buerger apare exclusiv la populația ebraică, dar studiile ulterioare au arătat că nu este adevărat, alte populații având aproximativ aceeași incidență.

Cauza bolii Buerger rămâne neclară. Există dovezi pentru o patogeneză autoimună a bolii, cu o creștere a factorilor complementului și nivelurilor de anticorpi anticolagen. Boala este legată, de asemenea, de prezența unor anumite antigene limfocitare umane (HLA). Fumatul este cel mai important factor de risc în apariția și progresiunea bolii, deși mecanismul privind efectele sale nu se cunoaște.

Aspectele histopatologice ale bolii Buerger sunt cele ale panangeitei, care implică toate straturile peretelui vascular. În stadiile precoce ale bolii, limfocitele și fibroblaștii infiltrează media și adventicea arterei. De asemenea, împreună cu procesul inflamator este implicat trombusul obstruant, cu celule multinucleate gigante și leucocite care dau aspectul de microabces în cheag. Leziunea tardivă a bolii Buerger se caracterizează printr-o arteră obstruată, contractată, cu o reacție fibroasă marcată în adventice, medie și intimă. Leziunea tinde să apară într-o manieră localizată, segmentară, cu segmente de vas normal intercalate între segmentele afectate. În acest proces fibros dens vena și nervul adiacent pot fi strâns legate de arteră. Arterele tibiale și vasele piciorului constituie locurile predominant afectate din extremitatea inferioară. Aproximativ 30% din pacienții cu boală Buerger au afectate extremitățile superioare, aceste leziuni apărând în principal în vasele antebrațului și mâinii.

Tabloul clinic al pacienților cu boală Buerger este diferit de cel al pacienților cu boală aterosclerotică. Implicarea arterelor mai mici poate să determine simptomele durerii de repaus și gangrenei, fără claudicație precedentă. La vârfurile degetelor de la mâini și picioare apar în mod obișnuit leziuni necrotice. La nivelul extremității superioare sau inferioare poate apărea tromboflebita superficială recurentă. Tratamentul este direcționat spre efectele excitante ale tutunului, cu oprirea completă a procesului o dată ce fumatul a fost abandonat. Intervențiile de reconstrucție vasculară nu sunt întotdeauna posibile, deoarece implicarea vaselor mici ale extremității face dificil de localizat locurile de eflux potrivite pentru by-pass cu grefă. Simpatectomia chirurgicală este utilizată cu oarecare succes. Frecvent sunt necesare amputații digitale, dar de obicei amputațiile majore sunt evitabile, deoarece vasele mari nu sunt afectate.

Periarterita nodoasă. Periarterita nodoasă este un proces inflamator care implică arteriolele de calibru mic și mediu din toate organele. Uneori, afectarea arterelor digitale produce simptome Raynaud și poate progresa spre ulcerație și gangrenă. Boala afectează bărbații mai frecvent decât femeile, cu un raport de 2:1. Pot fi afectați indivizi de orice vârstă, dar majoritatea pacienților au vârstă medie în momentul diagnosticării. Procesul patologic este cel al inflamației care progresează spre obstrucție sau formare de anevrism. În stadiile precoce de boală apar complicații renale și gastrointestinale care includ insuficiență renală, perforație intestinală și hemoragie intraabdominală. Mortalitatea tardivă apare ca rezultat al fenomenelor cerebrale și cardiovasculare. Steroizii au crescut rata de supraviețuire la 5 ani la peste 50%, iar terapia adjuvantă cu ciclofosfamidă este utilizată cu succes în cazurile severe. Operația este rezervată tratamentului complicațiilor hemoragice sau gangrenoase.

Angeita alergică. Angeita alergică cuprinde un grup divers de afecțiuni care implică arterele mici, cu îngroșarea membranei bazale, fragmentarea fibrelor elastice și inflamarea structurilor colagenoase, terminându-se cu obstrucția vasculară. Cu excepția sclerodermiei, toate mecanismele determinante implică expunerea antigenului și formarea complexelor antigen – anticorp care lezează vasele mici. Dintre antigene fac parte virusul hepatitei B, antigenele tumorale și medicamentele. Manifestarea clinică principală a angeitei alergice este obstrucția arterei digitale cu ischemie digitală, simptome Raynaud, ulcerație și gangrenă. Vasodilatatoare de tipul blocanților canalelor de calciu și guanetidinei sunt utile, contrar lipsei vasospasmului demonstrabil. Rezultatele simpatectomiei chirurgicale sunt descurajante.

Lupusul eritematos sistemic. Lupusul eritematos sistemic (LES) este o boală autoimună cu anticorpi direcționați împotriva ADN și a altor constituenți celulari. O componentă proeminentă a LES este arterita care implică vasele de calibru mediu din tegument, intestin, rinichi, plămâni și inimă. Arterele și venele mai mari sunt afectate de un proces trombotic diferit de arterită, secundar prezenței unei substanțe circulante cunoscută ca „lupus anticoagulant". Această substanță nu este specifică LES, întâlnindu-se și în alte vasculite. Deși timpul tromboplastinei parțiale crescut se asociază cu lupus anticoagulant, nu apare o tendință hemoragică. Poate apărea tromboza arterelor extremității superioare și inferioare, a arterelor carotide și arterelor coronare, ca și multe tromboze venoase afectând vena cavă inferioară, venele extremității superioare și inferioare și venele retiniene. Tratamentul steroidian și citotoxic este direcționat împotriva arteritei; terapia anticoagulantă pe termen lung cu warfarină este îndreptată spre diateza trombotică.

Afecțiuni moștenite ale țesutului conjunctiv. Sindromul Marfan și Ehlers-Danlos sunt două boli moștenite autosomal dominant ale țesutului conjunctiv, relativ rare. Ele nu sunt vasculite. Caracteristicile clinice majore sunt cele ale formării anevrismelor și disecției aortei și a ramurilor sale majore. Aceste complicații produc frecvent hemoragie exsangvinantă și deces rapid la pacienții afectați în a doua până la a cincea decadă de viață.

Sindromul Marfan se caracterizează printr-un defect în lanțurile de colagen. Prolapsul valvei mitrale, anevrismul aortei ascendente și disecția aortei reprezintă manifestările cardiovasculare principale. Tratamentul este îndreptat spre scăderea presiunii sangvine prin utilizarea beta blocanților și rezecția electivă a anevrismelor aortice când diametrul aortei atinge 6 cm sau mai mult.

Sindromul Ehlers-Danlos cuprinde un grup de cel puțin zece boli identificate prin defecte în conversia procolagenului în colagen. Hiperelasticitatea tegumentului, ruptura spontană a arterelor mari, anevrismul aortic și disecția aortei reprezintă manifestările clinice majore. Arteriografia și operațiile de by-pass se asociază cu un risc substanțial de hemoragie, iar ligaturarea este procedura de ales când ruptura unui vas se întâlnește la pacienții Ehlers Danlos.

Sindromul antifosfolipidic

Sindromul antifosfolipidic (SAF) este o stare de hipercoagulabilitate caracterizată prin manifestările clinice ale trombozei, avort habitual și trombocitopenie care apar în combinație cu anticorpi antifosfolipidici. Cele două metode utilizate în prezent pentru a detecta anticorpii antifosfolipidici sunt testele lupusului anticoagulant și anticorpilor anticardiolipină, iar unul sau ambii anticorpi pot fi prezenți la pacienții cu SAF. Alte modificări de laborator întâlnite frecvent la pacienții cu SAF sunt trombocitopenia, creșterea vitezei de sedimentare a eritrocitelor și prelungirea timpului de tromboplastină parțială. Manifestările clinice ale SAF se pot observa la pacienții cu anticorpi antifosfolipidici, fără altă boală concomitentă; acesta este cunoscut ca SAF primar. Alternativ, anticorpii antifosfolipidici pot apărea în asociație cu lupusul eritematos sistemic sau cu alte afecțiuni autoimune, infecțioase, maligne și inflamatorii; acesta este definit ca SAF secundar. La pacienții cu SAF, tromboza sistemului venos este mai frecventă decât cea a sistemului arterial, dar ultima este de departe mai gravă. În plus, tromboza arterială datorată SAF primar poate fi dificil de diferențiat de ateroscleroză, deoarece circulația spre extremități, creier și miocard este frecvent afectată în ambele afecțiuni, iar simptomele ischemice rezultate sunt identice. Totuși, anumite aspecte clinice trebuie să ridice suspiciunea diagnosticului. În comparație cu populația de pacienți ateroscleroticі, pacienții cu manifestări arteriale ale SAF sunt mai frecvent femei, sunt semnificativ mai tineri și mai frecvent au afectată extremitatea superioară. By-passul leziunilor arteriale la pacienții cu SAF se asociază cu o incidență foarte mare a trombozei precoce a grefei (75-80%), cu toate că există unele dovezi că tratamentul pre- și postoperator cu steroizi, agenți citotoxici și warfarină îmbunătățește rezultatele reconstrucției vasculare.

DEGERĂTURA

Au fost descrise câteva forme de leziuni induse de frig, printre care pernio acut sau inflamația dureroasă a extremităților, urmată de iritația pruriginoasă a acestora, pernio cronic, piciorul de tranșee și degerătura. Pernio acut sau cronic reprezintă leziunea focală, relativ ușoară a tegumentului și țesutului subcutanat care rezultă prin expunerea la frig de severitate moderată. Leziunile tind să se vindece rapid și constituie rar o problemă pentru chirurg. Piciorul de tranșee este în principal o leziune militară produsă prin expunerea prelungită la un mediu rece, umed. Piciorul de tranșee apare frecvent la temperaturi peste îngheț, dar la o imobilitate prelungită. Piciorul de imersie este corespondentul piciorului de tranșee la marinari.

Degerătura reprezintă leziunea la frig cel mai frecvent întâlnită în practica civilă. Degerătura apare prin expunerea țesuturilor pentru o perioadă de câteva ore la temperaturi sub zero grade. Expunerea pe termen scurt la temperaturi sub zero grade determină o formă diferită de degerătură, care apare obișnuit în avioane la altitudini înalte și se caracterizează prin termenul de degerătură „de altitudine înaltă". S-a demonstrat experimental că leziunea indusă de frig a țesuturilor mamiferelor începe când temperatura tisulară atinge 10°. La -5°C celulele își pierd capacitatea de a își reveni din procesul de înghețare. Observațiile din timpul războiului coreean au relevat că degerătura apare caracteristic prin expunerea la temperaturi ambientale de –7°C timp de 7-18 ore.

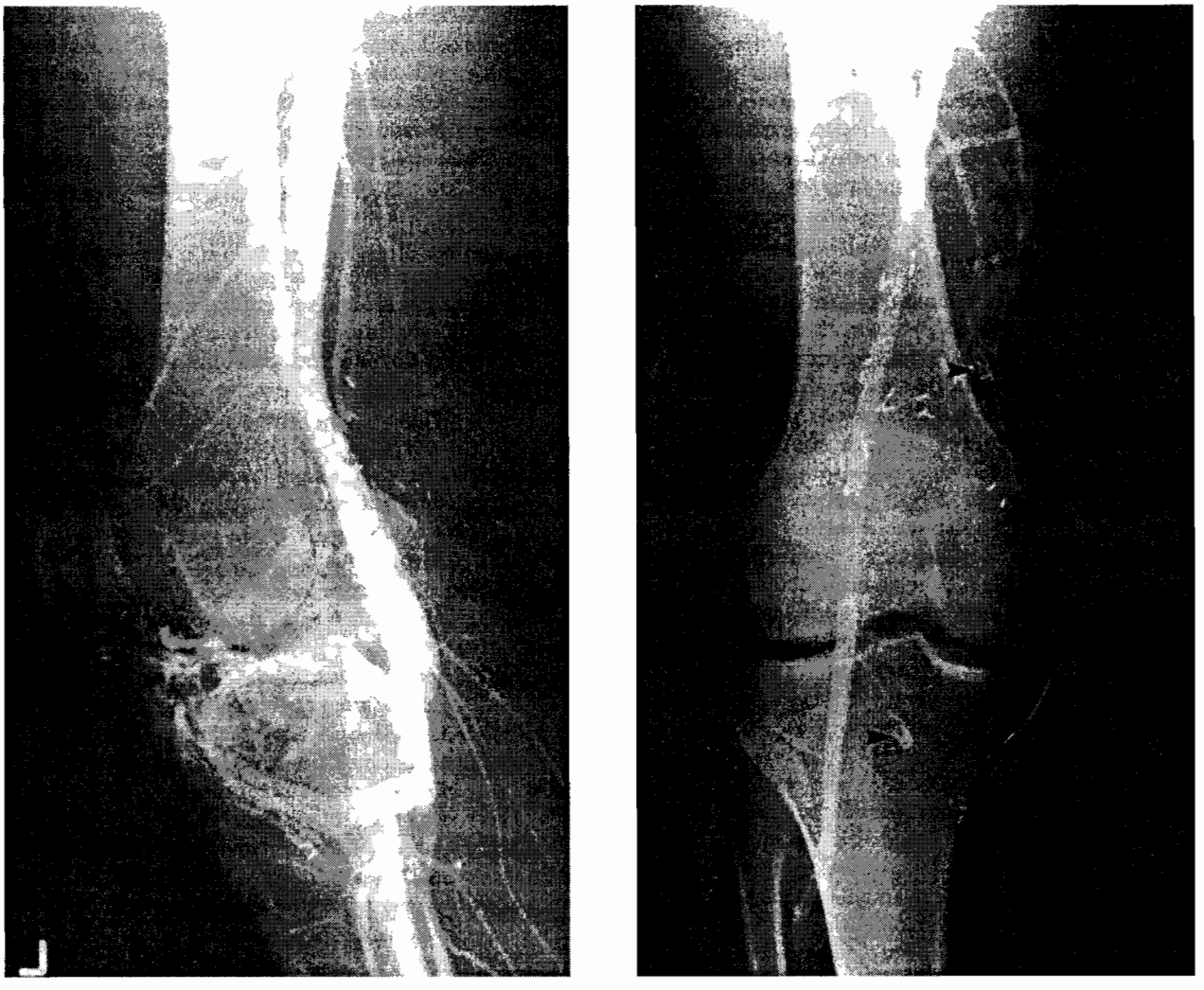
Câțiva factori influențează efectul traumatizant al expunerii la frig, printre care umiditatea și vântul. Observațiile clinice au arătat că cele mai severe leziuni la frig apar la pacienții care au avut contact prelungit cu suprafețe umede sau metalice, ambele funcționând ca buni conductori de căldură. Și vântul accelerează pierderea de căldură, probabil prin evaporarea crescută a transpirației și întreruperii căldurii radiante din jurul corpului. Boala obstructivă arterială periferică coexistentă poate contribui la apariția rapidă a leziunii tisulare induse de frig. Ori de câte ori se observă degerătură severă la un pacient adult civil trebuie exclusă boala arterială cronică ca factor contribuant.

Caracteristicile fiziopatologice ale degerăturii depind de gradul leziunii induse de frig. Inițial, prin expunerea la frig apare vasoconstricția. Aspectul histologic în degerătura ușoară constă într-o vasculită de grad mic; procesul progresează spre o reacție inflamatorie intensă a intimei cu degerătură severă. Endoteliul capilar devine permeabil, iar acumularea rezultată extravasculară a fluidului produce edemul țesuturilor moi. Se formează trombi în arteriolele terminale și capilare și se dezvoltă necroza tisulară ireversibilă. Nu se știe dacă leziunea de bază la frig apare ca rezultat al înghețului direct, cu ruptura membranei celulare sau prin necroza ischemică secundară trombozei extinse în arteriole și capilare.

Degerătura se clasifică în patru grade de severitate, analog clasificării arsurii. Leziunea de gradul întâi constă în edem și eritem, fără necroză; în leziunea de gradul doi devin evidente veziculele; necroza tegumentului constituie leziunea de gradul trei; în leziunea de gradul patru apare gangrena care necesită amputarea extremității afectate. O clasificare simplă a degerăturii împarte leziunile în superficiale și profunde. Degerătura superficială implică tegumentul și țesutul subcutanat superficial; degerătura profundă implică țesutul subcutanat mai profund, mușchiul și chiar osul.

Tratament. Tratamentul degerăturii începe cu încălzirea rapidă a țesutului afectat. Partea afectată a corpului trebuie imersată în apă fierbinte, la o temperatură de 40-44°C. Reîncălzirea completă necesită, în general, aproximativ 20 minute. Pentru a minimaliza formarea edemului, odată încălzită, extremitatea afectată trebuie ridicată și se instituie tratament antibiotic și antitetanos. Extensia gangrenei este dificil de evaluat precoce în evoluția degerăturii. Gradul de afectare ireversibilă este frecvent mult mai mic decât teama inițială, deoarece tegumentul este implicat cu o extensie mult mai mare decât țesutul subcutanat. Din acest motiv, amputația trebuie amânată câteva săptămâni, până când se determină corect extensia precisă a gangrenei.

Dovezi experimentale și clinice au demonstrat efectul benefic al simpatectomiei precoce în tratamentul degerăturii severe. Simpatectomia chirurgicală trebuie efectuată în primele câteva zile de la afectare, dacă leziunea este destul de severă pentru a produce necroza tisulară. Simpatectomia este utilă, de asemenea, pentru ameliorarea sechelelor tardive ale leziunii la frig, cuprinzând hiperhidroza, sensibilitatea la frig



A *B*

Fig. 20-41. O serie de arteriograme la un bărbat cu o fistulă arteriovenoasă congenitală în jurul genunchiului său stâng care demonstrează inutilitatea tratamentului paliativ. *A.* În momentul prezentării s-a făcut o tentativă de control chirurgical prin ligaturarea doar a vasului respectiv. Se pot observa hemoclipuri în jurul arterei poplitee. Extensia implicării articulației este evidentă, și aceasta fiind confirmată prin artroscopie diagnostică. *B.* S-au plasat două spirale (*săgeți*) care obstruează influxul spre fistulă. Pacientul s-a simțit bine câteva luni, până când a apărut durere acută la nivelul genunchiului, cu tumefiere și sensibilitate marcate. O artroscopie repetată a relevat o hemartroză mare. *C.* Arteriograma ulterioară a arătat spiralele la locul lor (*săgeți*), dar o recurență semnificativă a malformației.

și durerea. Tratamentul direcționat împotriva trombozei intravasculare are avantaje teoretice; totuși, nu s-a obținut un beneficiu consecvent prin utilizarea agenților de tipul heparinei sau dextranului.

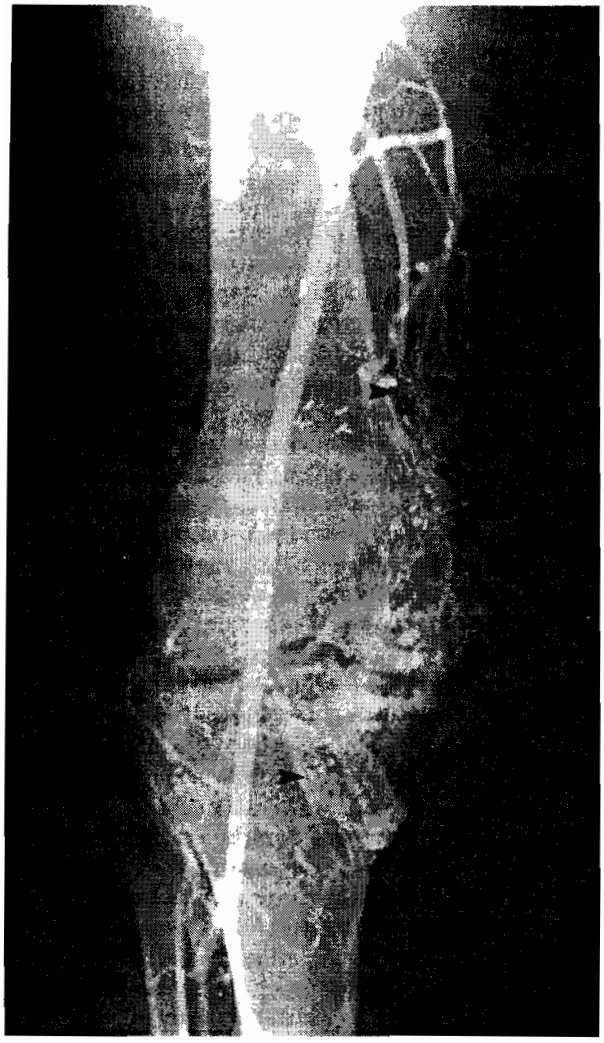
Sechelele tardive ale degerăturii au fost bine documentate de Ervasti într-un studiu pe 812 cazuri, cu o urmărire de la 5 la 18 ani. Sensibilitatea la frig pe termen lung a fost prezentă la 82% din pacienți, modificări de culoare a tegumentului la 73%, hiperhidroza la 59%, durere la utilizarea extremității la 39% și pierderea senzorială la 23%. La peste 80% din pacienții la care s-a efectuat simpatectomia, aceasta s-a asociat cu ameliorarea sechelelor simptomatice ale degerăturii.

FISTULE ARTERIOVENOASE

O fistulă arteriovenoasă este o comunicare directă între circulația arterială și venoasă care șuntează patul capilar. Varietatea congenitală este prezentă la naștere și crește sau regresează. Deși fistulele determină rar simptome hemodinamice, ele pot produce probleme locale severe care sunt frecvent refractare la tratament. Din fericire, majoritatea fistulelor congenitale nu necesită tratament chirurgical. Fistula arteriovenoasă dobândită constituie cel mai frecvent rezultatul unui traumatism penetrant; ea poate să producă disfuncție cardiacă severă și, de obicei, necesită reparare.

Fistule congenitale

Clasificare. Fistulele arteriovenoase congenitale pot fi circumscrise sau difuze și constituie rezultatul unei dezvoltări anormale a sistemului vascular primitiv. Szilagyi și colaboratorii au propus o clasificare embriologică care împarte aceste malformații în hemangioame și fistule. Fistulele circumscrise, denumite hemangioame cavernoase sau simple, constituie 19% din aceste leziuni. Există două forme ale acestei entități: o leziune nonneoplazică care apare la naștere și crește cu copilul și o leziune neoplazică care debutează ca o mică leziune imediat după naștere, crește rapid și apoi



C

Fig. 20-41. *C.* Continuare.

involuează, de obicei, spontan. Diferențierea este importantă datorită tendinței ultimei de a involua.

Grupul difuz constituie 81% din aceste leziuni și se caracterizează prin comunicații anormale micro sau macro arteriovenoase. Aceste leziuni sunt complexe și au elemente hemangiomatoase, fistuloase și anevrismale. Deși prezente la naștere, ele pot să nu devină aparente până în a doua sau a treia decadă de viață.

Manifestări clinice. Multe dintre aceste leziuni sunt deranjante doar din cauza aspectului lor estetic, care variază de la prezența inocentă a venelor varicoase până la formațiuni ulcerate, sângerânde, pulsatile. Totuși, modificările cutanate constituie doar o mică parte a afecțiunii. TC și RMN oferă informații diagnostice mai complete despre extensia malformației și necesitatea rezecției. Arteriografia și venografia au multe limite ca proceduri diagnostice, deoarece ele nu definesc extensia implicării musculare și osoase și nu permit vizualizarea conexiunilor fistuloase. Principalul rol al arteriografiei este în localizarea preoperatorie a vascularizației arteriale aferente, dar poate fi utilizată și pentru a emboliza leziunea localizată înainte de rezecție.

Insuficiența cardiacă cu debit crescut este rară în malformația arteriovenoasă congenitală. Malformațiile congenitale determină simptome care variază de la efectul de masă și tromboză până la hemoragia din varicozități. Ulcerația tegumentului subiacent, cu durere și infecție nu este neobișnuită, datorită hipertensiunii venoase concomitente. Creșterea progresivă constituie regula, deoarece rezistența scăzută la nivel venos produce fluxuri mari și dilatarea vaselor arteriale de influx. Malformațiile cu modificări hemangiomatoase extinse se pot asocia cu trombocitopenie și purpură, sindromul Kasabach-Merritt. O formă a fistulei congenitale este sindromul Klippel-Trenaunay, caracterizat prin hemangioame cutanate de culoarea vinului, vene varicoase și hipertrofia extremității implicate. Pacienții cu acest sindrom pot să nu aibă un sistem venos profund și este o greșeală de a exciza venele superficiale anormale fără evidența unui sistem profund intact.

Tratament. Hemangioamele sunt mai circumscrise și pot fi complet îndepărtate când simptomele locale o cer. Dacă se observă modificări de consistență sau aspect sunt indicate biopsii selectate, deoarece există potențial de creștere malignă. Tentativele de a controla malformațiile fistuloase sunt mai dificile, iar intervenția chirurgicală nu trebuie luată în discuție, decât dacă leziunea este periculoasă pentru viață sau membru. Simplul suport elastic poate fi suficient pentru o leziune a extremității cu flux scăzut.

Embolizarea intraarterială și procedurile chirurgicale realizate pentru leziuni simptomatice sunt foarte ineficiente, exceptându-le ca metode de paliație pe termen scurt (Fig. 20-41). Când este necesară intervenția chirurgicală ca ultimă resursă, o echipă multidisciplinară de chirurgi vasculari, ortopedici și plastici oferă o mai bună șansă de vindecare. Inițial se ligaturează vasele majore care intră și pleacă din tumoră, iar formațiunea se rezecă împreună cu țesutul afectat, cuprinzând mușchi, os, țesut subcutanat și tegument. Apoi se realizează reconstrucția prin utilizarea transferului tisular corespunzător. Leziunile din torace, abdomen și pelvis pot necesita suport circulator și hipotermie profundă.

Fistule dobândite

Etiologie și diagnostic. Fistulele dobândite sunt, de obicei, rezultatul unui traumatism penetrant sau iatrogen, dar pot apărea spontan, ca în fistula aortocavă. Deși se presupunea odată că fistula va continua să se mărească, acum se pare că uneori apare închiderea spontană. La examinare sunt vizibile, în general, vene care înconjoară fistula care pot avea un tril palpabil și un murmur de tip mecanic pe toată durata ciclului cardiac. La compresiunea fistulei scade frecvența cardiacă (semnul Branham). Scanarea Duplex permite vizualizarea vitezelor crescute ale fluxului prin vasele de eflux cu rezistență mai redusă, dilatate și a unui anevrism fals, frecvent asociat. Arteriografia este o metodă de diagnostic esențială pentru identificarea locului de comunicare și planificarea abordării chirurgicale.

Fiziopatologie. Când se produce brusc o comunicare arteriovenoasă, există o scădere a fluxului sanguin distal de leziune și o creștere a presiunii venoase (Fig. 20-42). Rezistența vasculară periferică este mai mică decât cea a sistemului venos și apare o creștere a debitului cardiac. Pe măsură ce fistula evoluează, circulația colaterală crește, perfuzia distală se apropie de normal și fiecare componentă se dilată. Peste mai mult timp, se poate dezvolta hipertensiune venoasă la nivelul extremității. Copiii în creștere pot prezenta discrepanțe ale lungimii membrelor și poate apărea insuficiență cardiacă.

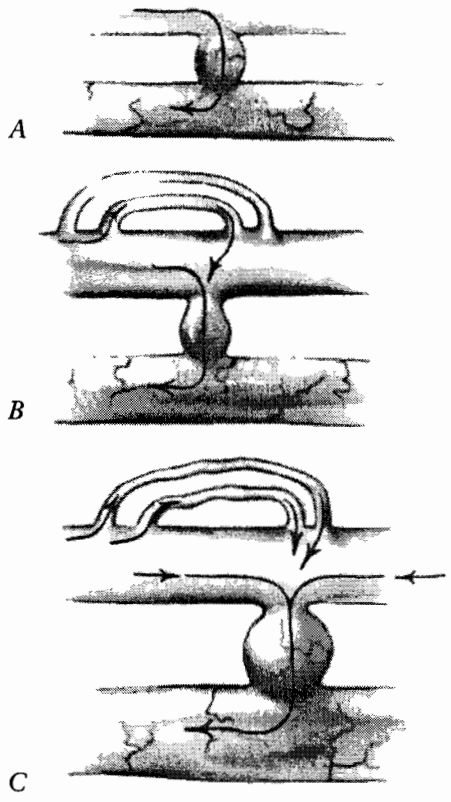


Fig. 20-42. *A.* Imediat după apariția unei fistule arteriovenoase se produce o șuntare a sângelui din arteră, prin fistulă, în venă. Distal de fistulă presiunea venoasă crește, iar fluxul sangvin scade. *B.* În jurul fistulei se dezvoltă circulația colaterală, iar artera și vena proximală se dilată pe măsură ce fluxul prin fistulă crește. *C.* Se produce dezvoltarea continuă a circulației colaterale și mărirea drenajului venos. Pot apărea varicozități superficiale. În unele cazuri se dezvoltă insuficiența cardiacă congestivă cu debit crescut.

Tratament. Fistulele arteriovenoase dobândite trebuie reparate, datorită riscului de complicații periculoase pentru viață sau membru. Repararea este mai ușoară tehnic când se practică într-un stadiu precoce al dezvoltării fistulei. Succesul reparării necesită ca toate cele patru ramuri ale fistulei să fie controlate. Un balon plasat angiografic care obstruează ramura arterială aferentă poate constitui un auxiliar util. O dată ce s-a obținut controlul, fistula trebuie expusă și secționată și suturată direct. Conexiunea poate fi foarte mică când se repară prin câteva suturi. Defectele mai mari necesită o angioplastie cu lambou sau interpoziția unei grefe. Prognosticul pe termen lung după repararea directă este excelent. Tentativele precoce de control prin ligaturarea proximală a arterei sunt atât inutile, cât și periculoase. Ligaturarea celor patru vase, fără expunerea directă a comunicării a condus la o incidență semnificativă a recurențelor și la ischemie arterială distală. Fistulele inaccesibile se pot trata angiografic cu o varietate de spirale sau tampoane din burete de gelatină. Recurențele sunt mari prin această tehnică, deoarece ea necesită o mare îndemânare din partea angiografistului.

TRAUMATISME VASCULARE

În tratamentul leziunilor arteriale s-au făcut progrese majore, pe baza lecțiilor învățate din leziunile de război și din managementul bolii aterosclerotice. Rata de amputație după un traumatism vascular al extremității era de 50% în timpul celui de-al doilea război mondial și de 13% în cursul războiului coreean; în prezent, este de 2% pentru traumatismele civile.

Considerații generale

O dată ce s-au stabilizat căile aeriene și a început reechilibrarea volemică, pacienții cu traumatisme vasculare majore sunt triați într-unul din cele trei grupuri: (1) cei ale căror leziuni sunt periculoase pentru viață și necesită intervenție imediată; (2) cei ale căror leziuni vasculare sunt evidente, dar ale căror semne vitale permit o arteriogramă; și (3) cei ale căror leziuni, deoarece nu sunt evidente, necesită evaluare datorită vecinității lor cu structuri vasculare. Dintre semnele lezării arteriale fac parte un hematom pulsatil sau expansiv, hemoragie pulsatilă, un suflu sau tril sau ischemia organului terminal. Aspecte sugestive sunt șoc inexplicat, localizare probabilă, un hematom stabil, o leziune a unui nerv adiacent sau o suspiciune anamnestică de sângerare arterială (tabel 20-8). Pot fi prezente pulsuri palpabile chiar dacă există o leziune arterială semnificativă. Arteriografia constituie testul standard esențial pentru diagnosticul unei leziuni arteriale și trebuie efectuată ori de câte ori este posibil.

O prioritate majoră a tratamentului este controlul hemoragiei. Presiunea digitală directă constituie manevra cea mai eficientă la locul traumatismului sau în departamentul de urgență. Bandajele compresive trebuie utilizate doar ca ultimă resursă, deoarece ele pot obstrua fluxul colateral și cresc afectarea tisulară. Trebuie evitate tentativele de pensare oarbă cu pense hemostatice, deoarece acestea pot afecta în plus vasul traumatizat. Nici arma fixată, nici hematomul nu trebuie îndepărtate până când nu s-a obținut controlul proximal, deoarece poate urma accelerarea sângerării.

Deoarece mulți dintre acești pacienți sunt operați înainte de a fi disponibile date complete, în planificarea abordării operatorii este necesară o flexibilitate maximă. Dacă există orice probabilitate de a fi necesară o grefă de venă safenă, ambele picioare trebuie pregătite pentru intervenție. În eventualitatea ca vasele arcului să fi fost rănite sau ca hemoragia intraabdominală să nu poată fi controlată transabdominal, trebuie pregătit toracele. Trebuie făcute pregătiri pentru a administra sânge cu un dispozitiv de infuzie rapidă.

Înainte de abordarea leziunii trebuie obținut controlul arterial proximal și distal. Dacă este prezent un trombus intraluminal, el poate fi îndepărtat, în general, printr-un cateter cu balon. Pacienților cu traumatism multisistemic nu li se administrează heparină sistemică, iar artera trombectomizată poate fi irigată cu soluție salină heparinizată. O dată ce s-a

Tabel 20-8
Semne ale traumatismului arterial

Semne concrete	*Semne probabile*
Hematom pulsatil sau expansiv	Șoc inexplicat
Hemoragie pulsatilă	Apropiere
Suflu sau tril	Hematom stabil
Ischemie a organului terminal	Leziunea unui nerv adiacent
	Suspiciune anamnestică de sângerare arterială

identificat leziunea, se efectuează debridarea largă a vasului. Aceasta este importantă în special în plăgile prin împușcare cu viteză mare, în care trauma se poate extinde dincolo de leziunea evidentă. Nu trebuie compromisă debridarea în încercarea de a simplifica repararea arterială.

Tipul de reparare arterială depinde de natura și extensia leziunii. Deși unele plăgi înțepate, penetrante se pot repara prin arteriorafie laterală sau printr-o angioplastie cu lambou venos, majoritatea plăgilor arteriale necesită rezecție segmentară. Dacă nu poate fi efectuată anastomoza termino-terminală, se utilizează interpoziția unei grefe prin folosirea de venă autologă de mărime potrivită. Vena safenă controlaterală este recomandată pentru repararea extremității, pentru a păstra drenajul venos superficial în membrul afectat. Utilizarea grefelor protetice este controversată. Rich și colaboratorii au raportat complicații când au folosit material protetic la 20 din 26 de pacienți la Biroul de Înregistrare Vasculară din Vietnam, în timp ce Mattox și asociații din Houston au raportat o experiență civilă contrară. În studiul lor, 10% din reparările vasculare s-au infectat când s-a utilizat venă autogenă sau poliester și nu s-au înregistrat infecții prin utilizarea de ePTFE. Este recomandată obținerea arteriografiei; nu întotdeauna se pot simți pulsațiile distale, chiar dacă repararea este satisfăcătoare, din cauza spasmului arterial.

Traumatismul vascular extracranian

Artera carotidă. Traumatismul penetrant, ca și cel nepenetrant poate leza artera carotidă. În primul, de departe mai frecvent și mai ușor de diagnosticat, artera este parțial sau complet secționată. Traumatismele nepenetrante sunt rezultatul hiperextensiei sau loviturii directe și sunt diagnosticate de obicei când apar semne neurologice, uneori la ore sau zile de la afectare (Fig. 20-43). Această leziune se caracterizează prin rupturi ale intimei sau mediei care determină disecția, stenoza sau tromboza arterei. La orice pacient stabil, cu un traumatism nepenetrant suspectat este necesară arteriografia carotidiană.

Pacienții cu leziuni penetrante ale arterei carotide se pot prezenta cu șoc sau disfuncție respiratorie printr-un hematom extins cervical. Presiunea poate afecta nervii cranieni IX, X, XI sau XII. Traumatismele carotidiene penetrante sunt împărțite anatomic în trei zone. Zona I este aria de sub vârful incizurii sternale; zona II se întinde de la incizura sternală la unghiul mandibulei; zona III este regiunea de deasupra unghiului mandibulei. Arteriografia este mai utilă în leziunile zonei I, pentru stabilirea inciziei potrivite și în leziunile zonei III, unde localizarea specifică și extensia leziunii pot influența strategia chirurgicală.

Dacă este necesar, pentru a obține controlul arterei carotide proximale pregătirea trebuie făcută fie pentru toracotomia anterioară stângă, fie pentru sternotomia mediană. O incizie oblică, anterior de mușchiul sternocleidomastoidian, oferă expunerea arterei și poate fi prelungită caudal printr-o sternotomie mediană sau cranial, în spatele urechii. Majoritatea traumatismelor carotidiene penetrante pot fi tratate printr-o sutură laterală sau anastomoză termino-terminală. Dacă este necesară interpoziția unei grefe, se pot utiliza fie artera carotidă externă, fie vena safenă. Leziunile arterei carotide externe se tratează prin ligaturare proximală și distală.

Există două domenii controversate în managementul leziunilor arterei carotide. Primul privește conduita potrivită a plăgii penetrante a gâtului asimptomatică. Recomandările variază de la explorarea obligatorie a oricărei plăgi penetrante a mușchiului platisma până la arteriografie și observație. Este rațional doar să observăm acești pacienți, dacă ei rămân asimptomatici și arteriograma este suficient de bună pentru a exclude o leziune a arterei carotide. A doua controversă privește implicațiile unui deficit neurologic. Deși se acceptă că leziunile arterei carotide trebuie reparate la un pacient neafectat neurologic, atunci când există un deficit, opiniile variază asupra indicațiilor pentru operație. Cea mai bună recomandare indică repararea la pacienții cu deficite ușoare și la cei cu un deficit sever care au flux prograd preoperator. Ligaturarea este recomandată pentru pacienții cu un deficit sever și absența fluxului prograd și pacienților cu un trombus distal care nu poate fi extras. Când se efectuează repararea și nu ligaturarea, ratele de morbiditate și mortalitate sunt mai mici pentru toate grupele de pacienți, cu excepția celor în comă.

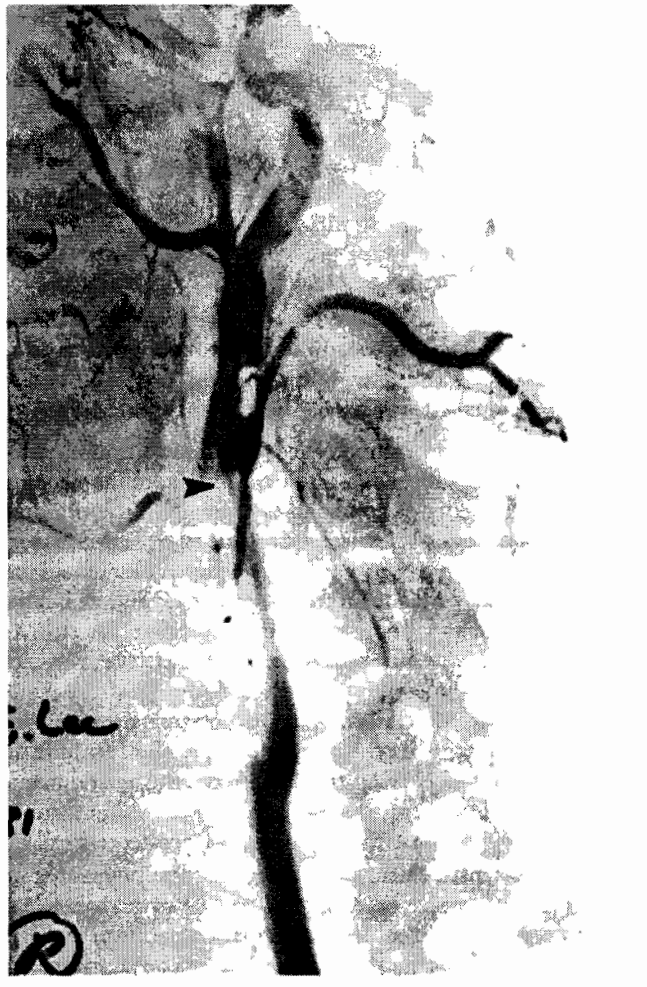


Fig. 20-43. Arteriograma carotidiană la un jucător de fotbal de liceu care a suferit o leziune prin hiperextensia gâtului. La puțin timp după lezare a dezvoltat o hemipareză stângă, care s-a remis în 10 minute. Fenomenul s-a repetat și el a fost dus în departamentul de urgență pentru evaluare. La sosire, evaluarea neurologică a fost complet normală, dar s-a cerut o arteriogramă pe baza istoricului său. Săgeata arată o zonă de afectare intimală la nivelul C2, cu un cheag retrograd (umplere slabă). La operație s-a constatat că avea o secțiune a intimei cu tromboză retrogradă. Leziunea era la 1 cm de baza craniului, iar circulația distală a fost controlată printr-un șunt cu balon. Intima a fost debridată și trombusul retrograd a fost îndepărtat. Apoi s-a efectuat o reconstrucție autogenă. Nu au mai apărut episoade neurologice.

Arterele vertebrale. Aceste traumatisme sunt de obicei traume penetrante (95%). Utilizarea crescută a arteriografiei a mărit cunoașterea problemei. Leziunea arterei vertebrale determină rar simptome neurologice, datorită vascularizației sangvine duble prin artera bazilară, însă poate apărea hemoragia masivă. În majoritatea obstrucțiilor demonstrate angiografic există secționarea completă (52-81%) care, dacă este lăsată în pace, evoluează spre fistulă arteriovenoasă sau fals anevrism (5-30%).

Deși există câțiva partizani ai obstrucției ghidate radiologic a arterei vertebrale lezate cu baloane detașabile, această tehnică nu controlează vasul distal și poartă riscul ca sârma ghidantă să fie împinsă printr-un fals lumen în foramina osoasă a proceselor transverse cervicale. Terapia chirurgicală care constă în ligaturarea proximală și distală a vasului lezat, rămâne procedura de ales.

Dacă artera proximală pare obstruată pe arteriogramă și nu este prezent un hematom pulsatil, artera proximală poate fi abordată la originea sa din artera subclaviculară printr-o incizie cutanată oblică la nivelul gâtului, cu retragerea medială a tecii carotidei și laterală a mușchiului scalen anterior. Ligaturarea distală poate necesita controlul porțiunii interosoase a vasului. Acesta se realizează prin extinderea inciziei tegumentului spre procesul mastoid, expunând fascia prevertebrală și îndepărtând ușor osul care formează marginea anterioară a canalului interosos. Dacă există un hematom pulsatil determinat de un traumatism al arterei vertebrale proximale, controlul trebuie obținut în torace. Uneori, repararea vasului lezat este indicată când secțiunea proximală poate fi ușor modificată spre artera carotidă comună sau când artera vertebrală controlaterală este afectată sau absentă.

Traumatismele brahiocefalice proximale. Leziunile arterelor nenumită, subclaviculară și carotidă comună necesită diagnosticul imediat și controlul hemoragiei. Tabloul inițial poate varia de la un pacient asimptomatic cu o plagă de aspect inofensiv, până la un pacient în șoc hipovolemic, cu un hemotorax masiv. Plăgile nu trebuie explorate digital. Pentru pneumotorax sau hemotorax este necesar un tub de toracostomie. Nu trebuie plasate sonde nazogastrice. Pacienții în șoc necesită o intervenție imediată. Arteriografia se poate efectua la un pacient stabil cu o plagă penetrantă, dar rezultatul negativ nu înlocuiește explorarea, deoarece el nu exclude un traumatism major (22%), și este posibil colapsul hemodinamic brusc (5%). Din contră, arteriografia este obligatorie în evaluarea unui traumatism nepenetrant al acestei regiuni.

În tratamentul chirurgical, pacientul este poziționat cu fața în sus, cu ambele brațe în abducție, iar gâtul, toracele și umerii se pregătesc pentru intervenție. La pacienții instabili hemodinamic, leziunile de pe partea dreaptă pot fi controlate printr-o sternotomie mediană, iar leziunile de pe partea stângă printr-o toracotomie anterolaterală. Incizia cervicală oblică care evită mediastinul oferă o expunere pentru majoritatea leziunilor cervicale, dar uneori este necesară prelungirea pentru a îndepărta porțiunea medială a claviculei. Lamboul musculoscheletal al peretelui toracic, așa numita incizie în trapă, se utilizează pentru traumatismele arterei subclaviculare proximale stângi sau carotidei comune. Principiile standard ale reparării arteriale urmăresc controlul sângerării. Debridarea plăgii și închiderea laterală sunt posibile frecvent în aceste vase mari. Uneori este necesar un lambou autolog. Ligaturarea și by-passul protetic la distanță sunt rezervate leziunilor cu contaminare.

Traumatismele extremităților

Traumatismele asociate ale oaselor, mușchilor, venelor și nervilor complică managementul leziunilor arteriale ale extremității. Semnele afectării arteriale pot fi mascate de aceste leziuni asociate, și astfel arteriografia devine investigația diagnostică cea mai importantă pentru stabilirea diagnosticului și definirea extensiei leziunii.

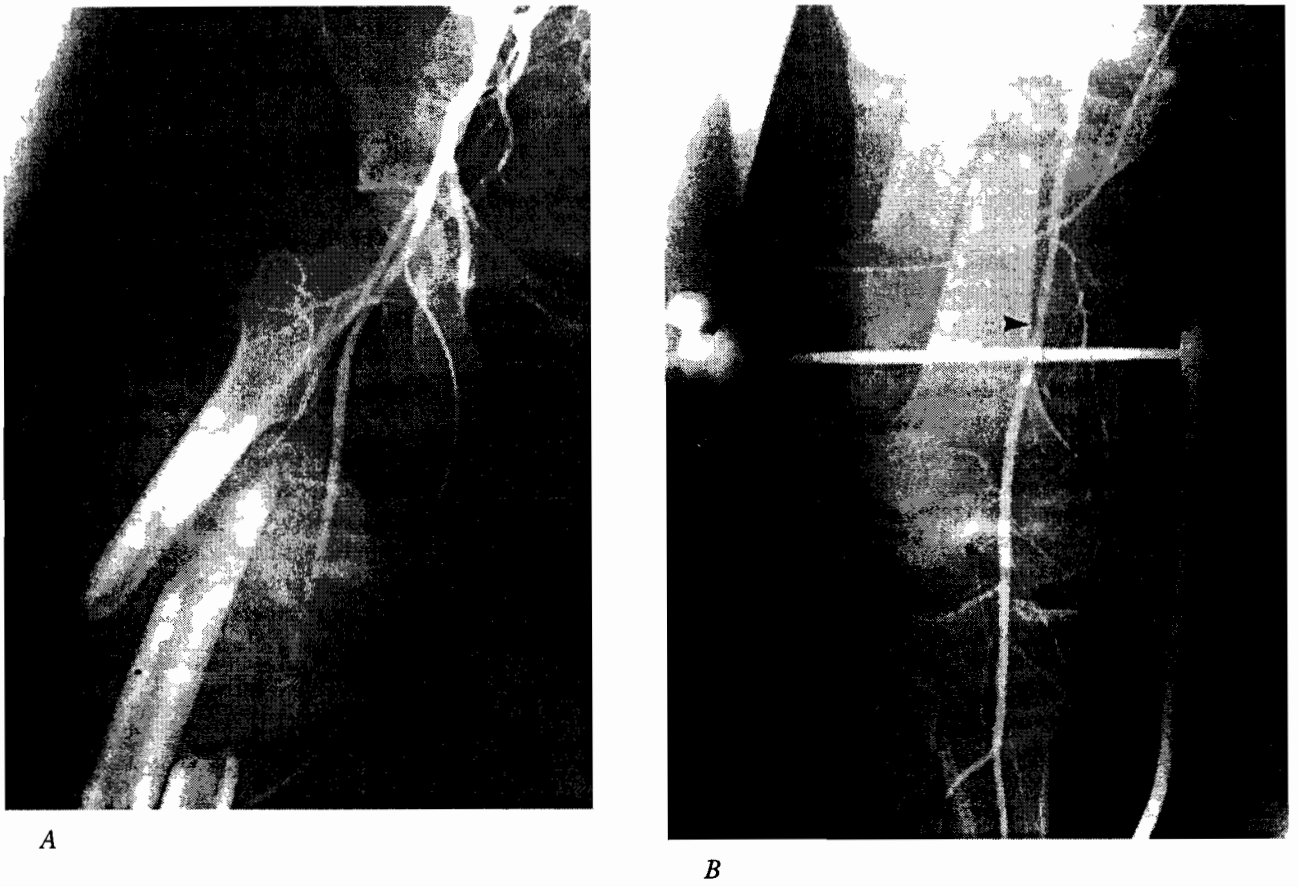
Leziunile extremității superioare. Leziunile arterei subclaviculare sunt cel mai dificil de tratat. Ele se asociază frecvent cu traumatisme ale plexului brahial – fie leziuni directe, fie indirecte prin presiunea unui hematom acompaniant. Pentru traumatismele părții stângi, expunerea proximală necesită toracotomie, iar pentru leziunile de pe dreapta, sternotomie mediană. Rezultatele reparării arteriale sunt bune, dar incapacitatea pe termen lung urmează, de obicei, lezării nervoase.

Traumatismele arterelor axilară și brahială sunt abordate prin incizii direct peste plaga penetrantă. În general sunt posibile anastomozele termino-terminale. Cele mai frecvente traume vasculare ale extremității superioare sunt leziunile iatrogene, prin arteriografie coronariană și angioplastie transluminală și leziunile realizate prin abuzul de droguri intravenoase. Este indicată repararea precoce a acestor leziuni. Deși doar o treime din pacienții cu obstrucție a arterei brahiale vor dezvolta simptome ale brațului, din cauza rețelei colaterale bogate din jurul cotului, repararea întârziată va necesita o operație mai complicată.

Leziunile extremității inferioare. Majoritatea leziunilor penetrante ale extremității inferioare implică artera femurală superficială; obținerea controlului proximal și distal este similară efectuării unui by-pass electiv arterial femural-popliteal. Când diagnosticul este discutabil trebuie efectuată arteriografia. Plăgile penetrante pe partea laterală a coapsei și extinse posterior nu necesită investigații suplimentare, decât dacă sunt prezente semne sugestive pentru lezarea arterială. Pentru plăgile părții laterale sau cele din apropierea unei artere majore trebuie efectuată arteriografia.

Ratele de pierdere a unui membru prin traumatisme arteriale asociate cu fracturi și alte traume ale țesuturilor moi, sunt de până la 44% în practica civilă și mai mari în cazurile militare. Mulți dintre pacienții cu membre salvate au o funcție redusă prin afectarea musculară sau lezarea nervoasă. Fracturile oaselor lungi pot să determine afectare arterială prin angulare acută, laceрație sau întindere longitudinală cu tromboză ulterioară (Fig. 20-44). Arterele extremității inferioare cel mai frecvent implicate sunt arterele femurale superficiale distale și poplitee și arterele tibiale proximale în jurul genunchiului; la nivelul extremității superioare este artera brahială, imediat deasupra și dedesubtul fosei antecubitale. Aceste leziuni pot cauza obstrucția arterială imediată sau tardivă, iar pentru fracturile cu risc crescut din aceste regiuni, este indicată arteriografia ori de câte ori este prezent un semn al afectării arteriale.

Stabilizarea fracturii în secvența reparării leziunilor concomitente osoase și arteriale este controversată. Stabilizarea inițială a osului poate corecta anormalitățile de perfuzie și protejează repararea vasculară ulterioară de lezarea datorată mișcării, însă ea întârzie restabilirea fluxului dacă nu se plasează un șunt temporar, care poate să împiedice accesul la vasul implicat. Pe de altă parte, stabilizarea inițială a fracturii poate să determine afectarea unei reparări vasculare care a fost efectuată prima. În general este preferabil să stabilizăm



A *B*

Fig. 20-44. *A.* O arteriogramă efectuată în drum spre sala de operații la o femeie de 20 de ani implicată într-un accident rutier. Ea a suferit fracturi cominutive ale femurului și avea un picior rece, fără pulsuri. Arteriograma indica o secționare abruptă a arterei femurale superficiale. *B.* Pacienta a fost anesteziată, iar fractura redusă și stabilizată cu un fixator extern. S-a repetat arteriograma care a indicat un defect intimal (*săgeată*) și un sistem permeabil. Piciorul a fost examinat prin ultrasonografie Doppler, fiind prezent un semnal bifazic. Pacienta a fost monitorizată prin măsurări seriate neinvazive ale presiunii. Indexul gleznă/braț (IGB) a atins 1,0 în a doua zi postreducție, iar pe măsură ce tumefierea piciorului s-a redus, pulsul pedios a devenit palpabil. Aceasta a accentuat importanța reducerii și stabilizării fracturii în tratamentul leziunilor combinate musculoscheletale și vasculare.

fracturile înainte de repararea vasculară, dar această secvență trebuie determinată la fiecare caz în funcție de gradul de ischemie distală și prezența hemoragiei. Dintre considerațiile tehnice importante în repararea traumatismelor combinate fac parte: (1) fasciotomia precoce, înaintea reparării ortopedice; (2) utilizarea preferențială a venei safene controlaterale; (3) repararea leziunilor venoase majore; (4) realizarea arteriografiei; și (5) acoperirea adecvată a țesuturilor moi prin utilizarea de lambouri musculare corespunzătoare.

Utilizarea largă a fasciotomiei la nivelul unei extremități traumatizate este importantă în reducerea edemului postoperator și a hipertensiunii compartimentale care poate să conducă la mionecroză și afectare nervoasă. Leziunea de reperfuzie a mușchiului scheletic ischemic este legată de afectarea prin radicalii liberi de oxigen. Aceste componente cresc permeabilitatea vasculară, care permite pierderea fluidului intravascular din capilare în spațiul interstițial. Astfel, manitolul, un captant de radicali liberi trebuie administrat înainte de revascularizarea membrului. Măsurătorile obiective ale presiunilor compartimentale se fac prin determinarea presiunii dintr-un sistem închis care este necesară pentru a depăși presiunea din compartiment. Presiunile mai mari de 40 mmHg obligă la decompresiunea imediată dacă sunt prezente semnele clinice ale unei presiuni compartimentale crescute. Dintre acestea fac parte pierderea sensibilității în primul spațiu metatarsian, incapacitatea de dorsoflexie a degetului mare sau piciorul căzut. La pacienții la care presiunea este mai mare de 50 mmHg trebuie efectuată imediat decomprimarea, indiferent de semnele clinice. Dacă este posibil, fasciotomia trebuie realizată printr-o incizie cutanată limitată, deoarece fascia reprezintă un țesut limitant.

Progresele în transferurile tisulare microvasculare și îmbunătățirile fixării scheletice din ultimii ani au crescut numărul de extremități salvate. Uneori, datorită magnitudinii traumatismului este necesară amputația precoce. Nervii avulsați și distrugerea extinsă a țesuturilor moi și a osului fac membrul inutilizabil, chiar după succesul reparării arteriale. Termenul de „sindrom de strivire" era atribuit sindromului indus de ischemie cu mionecroză, mioglobinurie și insuficiență renală, în timpul bombardării Londrei în al doilea război mondial. Complicațiile din perioada postoperatorie de tipul anormalităților metabolice prin mușchiul scheletic afectat, sepsis sau eșecul reparării arteriale, pot de asemenea, să conducă la amputație. Principiul „viața înaintea membrului" trebuie întotdeauna urmat când tratăm aceste traumatisme complicate.

Traumatisme vasculare abdominale

Majoritatea leziunilor vasculare abdominale urmează traumatismelor penetrante. Aproximativ 20% din pacienții

cu plăgi abdominale împușcate au leziuni vasculare majore. Cel mai frecvent sunt implicate aorta, vena cavă inferioară și vasele iliace, iar problema clinică la prezentare este, de obicei, hemoragia exsangvinantă. Arteriografia diagnostică, deși utilă, este rar indicată. Traumatismul abdominal nepenetrant este mai puțin comun și implică de obicei avulsia venelor hepatice și a arterelor viscerale. Majoritatea acestor leziuni se asociază cu traumatizarea altor organe sistemice, astfel încât chirurgul este pus în fața a două probleme: controlul sângerării și managementul organului solid sau al plăgii viscerului cavitar care poate fi contaminată.

Principii de tratament. Hemostaza constituie o parte esențială a efortului de resuscitare, astfel că operația nu trebuie întârziată pentru o evaluare diagnostică detaliată. Nu trebuie uitat efectul benefic de tamponare a unei cavități abdominale intacte. În cazurile de hipotensiune severă controlul aortic se obține prin realizarea unei toracotomii anterolaterale stângi, prin interspațiul șase sau șapte. Trebuie să fie disponibil un dispozitiv de autotransfuzie, dar sângele recuperat nu trebuie infuzat până când nu s-a exclus o leziune intestinală. Se pregătesc pentru intervenție toracele, abdomenul și regiunile inghinale. Pentru o expunere rapidă și largă se practică o incizie abdominală mediană. Dacă sângerarea arterială este difuză și nu poate fi controlată prin tamponare se pensează aorta la nivelul diafragmului. Sângele și cheagurile se îndepărtează rapid, abdomenul se tamponează cu câmpuri mari și se restabilește volumul sanguin. Se identifică și controlează orice contaminare intraperitoneală, iar apoi se explorează leziunile specifice.

Traumatismele aortice au rate de mortalitate de la 50 la 90%, depinzând parțial de localizarea leziunii. Ele se asociază cu un hematom retroperitoneal pe linie mediană și trebuie abordate inițial prin controlul aortei la nivelul diafragmului. Se deschide apoi hematomul și pensa se deplasează distal. Leziunile venei cave inferioare și ale arterei renale necesită mobilizarea colonului drept sau stâng. Leziunile aortei suprarenale se izolează prin utilizarea unei tehnici de rotație viscerală medială. Uneori, în cazul unei hemoragii necontrolate incizia trebuie prelungită spre torace, pentru controlul aortic proximal. Majoritatea pacienților cu traumatisme aortice care ajung la spital au leziuni care se pot repara prin tehnici de sutură laterală. Uneori este necesară o grefă, iar decizia de a o utiliza depinde de gradul de contaminare prezentă. Grefele protetice sunt utilizate cu succes în situațiile cu contaminare minimă. Totuși, în cazurile în care contaminarea este severă este preferată ligaturarea și by-passul extraanatomic. Traumatismele arterei iliace necesită de obicei înlocuirea cu grefă, iar în privința contaminării se aplică aceleași reguli. Un by-pass arterial femural-femural constituie, de obicei, o înlocuire satisfăcătoare pentru o arteră iliacă lezată. Trunchiul celiac și ramurile sale pot fi ligaturate la majoritatea pacienților, fără efecte adverse. Traumatismele arterei sau venei mezenterice superioare proximale trebuie reparate prin sutură laterală sau by-pass cu venă safenă. Leziunile mai distale se ligaturează și poate fi indicată rezecția intestinală. Acești pacienți necesită o intervenție second-look.

Traumatisme pediatrice. Traumatismele arteriale la copii sunt rare, iar tehnicile standardizate sunt inadecvate, în special pentru grupul de leziuni iatrogene ale copilului, care constituie, în principiu, toate leziunile la copiii sub vârsta de 2 ani. Aceste traumatisme prezintă probleme speciale, datorită dimensiunii mici a vasului și a implicațiilor diferite asupra ischemiei nepericuloase pentru membru. Manifestările ischemiei arteriale acute la un copil sunt similare celor de la adult. Ischemia cronică determină o creștere mai mică a membrului afectat și nu claudicație sau pierdere tisulară. În general, leziunile arteriale pediatrice trebuie reparate prompt. Singura excepție o constituie obstrucția iatrogenă a arterei femurale la copil, caz în care tratamentul cu heparină și observația unei extremități a cărei viabilitate nu constituie o problemă poate realiza rezultate pe termen lung mai bune decât operația precoce.

AMPUTAȚII

Dintre indicațiile pentru amputația unei părți sau a întregii extremități fac parte: (1) pierderea viabilității secundară ischemiei nereconstructibile; (2) un traumatism care este suficient de extins pentru a exclude repararea; (3) tumoră osoasă, a țesutului moale, mușchi, vase sangvine sau nervi; și (4) infecție extinsă care nu răspunde la măsurile conservatorii sau care contribuie la septicemie. Peste două treimi din amputațiile la populația civilă din vest sunt efectuate pentru boala vasculară periferică, de obicei ca urmare a obstrucției aterosclerotice extinse a extremității inferioare.

Procedurile utilizate cel mai frecvent sunt amputațiile deasupra genunchiului (DG) și sub genunchi (SG), cu toate că a fost aplicată o varietate de denumiri nivelurilor specifice ale amputației și progreselor tehnicii. Amputațiile transmetatarsiene și digitale sunt mai puțin frecvent indicate la pacienții cu boală vasculară periferică. Amputația Syme, dezarticularea genunchiului, dezarticularea șoldului și hemipelvectomia sunt rezervate, în general, pentru leziunile maligne și traumatice. La fiecare nivel, procedura chirurgicală și conduita postoperatorie sunt direcționate spre obținerea vindecării primare, unui bont fără durere care se va opune presiunilor unei proteze, și mersului relativ nerestricționat.

Selectarea nivelului. Câțiva factori contribuie la decizia privind nivelul amputației (Fig. 20-45). Când amputația se efectuează pentru o afecțiune malignă, factorul principal este excizia largă a tumorii evidente macroscopic. În cazul amputației consecutive unui traumatism sau pentru boala vasculară periferică, factorul major care determină nivelul optim este, de obicei, extensia țesutului sănătos. Alți factori cuprind lungimea suficientă a bontului pentru funcționarea unei proteze și efectul estetic al protezei.

Cu cât bontul amputat este mai lung, cu atât membrul va fi mai funcțional și pacientul va avea un control mai bun asupra protezei. Pentru amputațiile traumatice cu afectarea neregulată a tegumentului, sunt indicate procedurile de grefare și mobilizare de lambouri pentru a menține cât mai mult posibil din lungimea osului. Amputațiile DG cheltuiesc o energie de două ori mai mare pentru mers față de amputațiile SG.

Există excepții de la regula generală „mai lung, mai bun". Pentru extremitatea inferioară, proximal de amputația Syme, cel mai bun nivel sub genunchi în ceea ce privește acomodarea protetică este la joncțiunea musculotendinoasă distal de mușchiul gastrocnemian. Trebuie făcute toate eforturile pentru a păstra articulația genunchiului. O proteză sub genunchi se poate potrivi unui bont de până la 5 cm, îmbunătățind șansele de succes al mersului. La copii, dezarticularea constituie frecvent procedura de ales pentru a salva epifiza în creștere și pentru a minimaliza problema creșterii excesive a osului distal. În extremitatea superioară, trebuie salvat

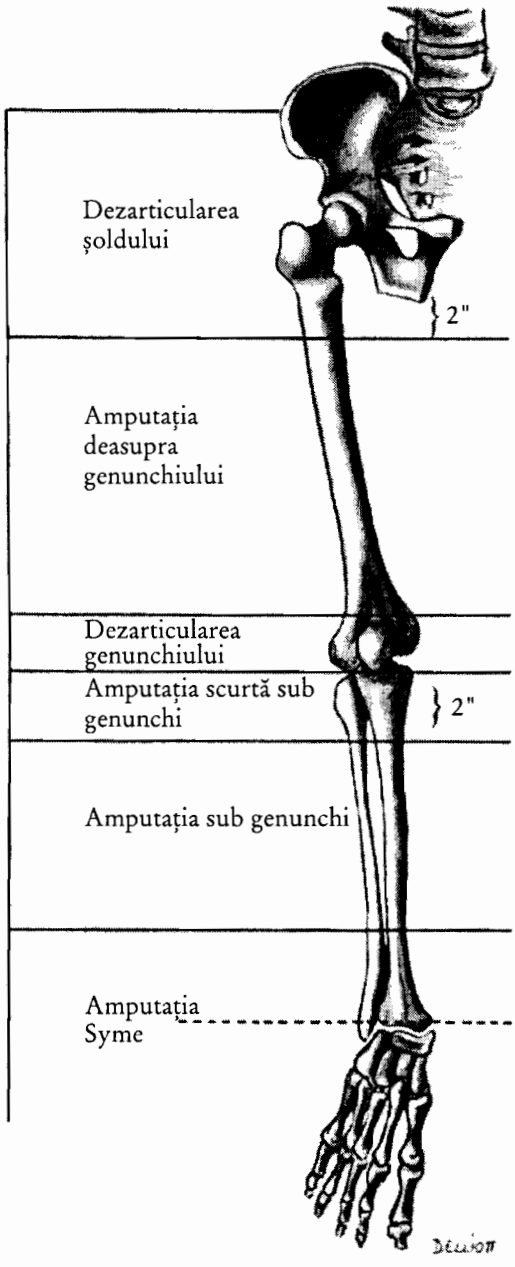


Fig. 20-45. Nivelurile amputației în extremitatea inferioară.

întotdeauna cât mai mult posibil, chiar dacă există doar un bont foarte scurt sub cot sau humeral.

Alți factori care contribuie la selectarea locului de amputare sunt starea generală a pacientului și, în special, posibilitatea de reabilitare. Amputațiile DG sunt indicate pentru pacienții țintuiți la pat care necesită îngrijire medicală, deoarece aceste proceduri se asociază cu o incidență mai mare a vindecării primare. O amputație SG la un pacient care nu se deplasează va determina o contractură în flexie a coapsei și de aceea nu trebuie efectuată. Dacă este prezentă o contractură stabilizată, întotdeauna este preferată amputația piciorului deasupra nivelului contracturii.

A fost raportată o corelație între vindecarea amputațiilor digitale și transmetatarsiene și prezența pulsurilor periferice. La pacienții cu un puls popliteal palpabil vindecarea la acest nivel a fost de două ori mai eficientă decât la cei la care a fost demonstrat doar un puls femural. Prezența pulsului popliteal s-a asociat cu o rată de succes de 97% pentru amputațiile SG, comparativ cu 82% la pacienții cu pulsuri popliteale absente. În alt studiu, 79% din amputațiile SG au eșuat când pulsul femural era absent, comparativ cu 29% dehiscența plăgii când pulsul femural era palpabil. Când pulsul popliteal a fost prezent, rata de eșec era de 10%.

A fost evaluată valoarea presiunii sangvine sistolice Doppler și a analizei undelor arteriale prin utilizarea pletismografiei segmentare în selectarea locurilor de amputație SG și a labei piciorului. O presiune sistolică în gambă mai mare de 70 mmHg s-a asociat cu o rată de succes de 97% pentru amputațiile SG. Totuși, din cauza unei rate fals-negative înalte, pacientul nu trebuie privat de o amputație SG pe baza acestei determinări. Presiunea sistolică de la nivelul gleznei nu s-a dovedit a fi valoroasă în prezicerea vindecării unei amputații a labei piciorului. Evaluarea ecografiei Doppler și a pletismografiei digitale a conchis că ele sunt indici imprecișii ai vindecării unei amputații pentru insuficiență arterială.

La toate nivelurile, capacitatea de vindecare este o funcție a fluxului sangvin cutanat nutritiv. Starea circulației membrului se poate evalua prin analizarea circulației cutanate. S-a constatat că eliminarea xenonului radioactiv, măsurată la linia de incizie anterioară, este bine corelată cu vindecarea amputațiilor. Cuantificarea eliminării cutanate a fluoresceinei, prin fluorometrie cu fibră optică este, de asemenea, predictivă a vindecării locului amputației. Pentru a determina nivelurile de amputație se utilizează măsurarea transcutanată a P_{O_2}; saturația înaltă este elocventă pentru o vindecare potențială bună, însă nu se poate defini nivelul sub care nu va apărea vindecarea. Termografia are tendința de a supraestima gradul de ischemie și de a indica un nivel al amputației mai înalt decât este necesar. În ciuda disponibilității acestor teste obiective, majoritatea nivelurilor de amputare sunt alese în funcție doar de manifestările clinice. Când este neclar, se acționează greșit conservator, motivând pacientului și familiei posibilitatea de corectare ulterioară.

Cele două clase generale de amputație efectuate pentru ischemia membrului inferior sunt amputația standard sau convențională și amputația temporară sau deschisă (ghilotină). Amputația convențională se efectuează prin construirea de lambouri cutanate și fasciale curbe care își au baza la nivelul amputației. Mușchii, vasele sangvine majore și osul se secționează la nivelul amputației, iar nervii majori sunt puși în ușoară tensiune și secționați astfel încât se retractă proximal. Mușchii sunt îngustați progresiv, astfel încât să nu rămână prea mult țesut moale peste capătul osos, iar partea distală a periostului se îndepărtează pentru a evita lăsarea unui segment detașat care poate determina formarea de pinteni osoși. După ce amputația s-a finalizat, fascia profundă și superficială se apropie peste os, iar pielea se închide liber. Plaga se poate închide cu sau fără drenaj cu un cateter conectat la un aparat de aspirație închisă. Amputațiile ghilotină trebuie privite ca proceduri provizorii efectuate în cazul sepsisului, când infecția împiedică închiderea primară a plăgii. Ele sunt de interes istoric ca procedurile cele mai frecvent utilizate înainte de era chirurgiei moderne. Procedura se efectuează mult sub nivelul planificat pentru o amputație ulterioară, definitivă. Se practică o incizie circumferențială care se prelungește spre oase. Oasele sunt secționate și plaga se pansează deschis. Pansamentele se schimbă frecvent, iar amputația definitivă se efectuează când procesul septic s-a remis.

Postoperator, se aplică peste bont un pansament ușor compresiv, de obicei sub forma unei „șosete a bontului". Dacă nu apar semne de infecție, plaga nu se examinează timp de patru sau cinci zile. Contracturile sunt prevenite prin exercițiile bontului și întinderea articulației proximale în speranța obținerii unei mișcări complete a articulațiilor restante ale extremității amputate. Reabilitarea necesită serviciile unui fizioterapeut experimentat, unui terapeut ocupațional și ale unui protezist. Protezele postoperatorii imediate (PPOI) sunt din ce în ce mai utilizate în managementul extremităților amputate. În această situație, pe masa de operație se aplică un pansament rigid. Bontul se acoperă cu o șosetă sterilă și cu un mulaj de plastic, iar unitatea protetică care include lambouri capsulare atașate se poate aplica imediat după ce pansamentul rigid s-a uscat. Pacientul este încurajat apoi să meargă între bare paralele la 24 de ore după operație, iar greutatea purtată se crește zilnic. Pansamentul rigid se menține pentru aproximativ 2 săptămâni, timp în care se îndepărtează firele și se aplică fără întârziere o nouă capsulă. Zece zile mai târziu a doua capsulă se îndepărtează, iar în acel moment se fac măsurători ale bontului și un mulaj pentru o proteză permanentă. Până când este disponibilă proteza permanentă, se oferă altă capsulă temporară. Prin ambele conduite, PPOI și convențională, apare în timp contractura bontului care necesită o nouă capsulă pentru utilizarea împreună cu o proteză permanentă.

Morbiditate și mortalitate. Mortalitatea operatorie pentru amputațiile efectuate pentru tumori izolate, traumatisme sau infecții este mai mică de 3%. Rata de mortalitate crește de zece ori la pacienții care prezintă semnele bolii aterosclerotice. Diabetul nu afectează semnificativ rata de mortalitate. Ratele de mortalitate sunt în general mai mari pentru amputațiile proximale ale extremității inferioare. Cauzele cele mai frecvente ale morbidității cuprind complicații cardiace (52%) și pulmonare (26%). Durerea membrului fantomă constituie o problemă la mulți pacienți, cu durere invalidantă în distribuția extremității amputate.

Într-un studiu pe 130 de pacienți cu amputație unilaterală, 70 (54%) au primit proteze, dintre care 84% s-au reabilitat ulterior cu succes. Dintre cei care au avut amputație unilaterală, doar 30% din grupul DG s-au reabilitat cu succes, în timp ce 66% din grupul SG au fost capabili să meargă cu proteze. La pacienții cu amputații bilaterale, 30% au avut reabilitare cu succes, care a necesitat ca cel puțin unul din locurile amputației să fie la nivel SG. Pentru grupul PPOI timpul de la amputație la acomodarea unei proteze permanente a fost mai scurt, iar rata de reabilitare a fost mai mare.

Amputațiile extremității inferioare

Amputația digitală. Amputația unuia sau mai multor degete se poate efectua pentru gangrenă sau osteomielită. Nivelul transfalangian poate fi utilizat dacă necroza este distal de articulația interfalangiană proximală (IFP) și dacă nu există celulită, necroză și edem cutanat pentru a fi utilizat pentru lambouri. Dacă este necesară amputația mai proximală, rezecția transmetatarsiană cu îndepărtarea capătului metatarsian este preferabilă dezarticulării (Fig. 20-46). Ultima se asociază cu o incidență crescută a dehiscenței, deoarece bontul este voluminos, iar în fața infecției sau vascularizației slabe cartilajul expus rezistă mai puțin eficient decât osul. Incidența vindecării la ambele niveluri, transfalangian și transmetatarsian este relativ slabă, cu raportări între 40 și 60%. A fost demonstrată o relație directă între vindecarea la aceste niveluri și prezența pulsurilor popliteal și pedios, sugerând că rezultatele slabe sunt legate de selecția necorespunzătoare a locului de amputare.

Amputația transmetatarsiană. Indicațiile pentru această procedură includ necroza proximal de articulația IFP, dar distal de nivelul inciziei transmetatarsiene. O indicație relativ frecventă o constituie necroza în pliurile interdigitale. Într-un studiu, vindecarea primară a fost obținută la 54% din pacienții cu puls pedios absent. Vindecarea amputațiilor transmetatarsiene la pacienții cu boală vasculară periferică este corelată cu potențialul de revascularizare. Vindecarea a apărut doar la 24% din pacienții cu boală nereconstructibilă și la peste 80% din pacienții cu afecțiune reconstructibilă. Simpatectomia lombară anterioară nu a modificat rata de vindecare. Dacă infecția sau gangrena compromit lamboul cutanat plantar standard, amputația deschisă sau ghilotină la nivel tarsian mediu poate obține un nivel mare de vindecare și un bont durabil. Închiderea plăgii apare prin contractura sau îngroșarea parțială a grefei cutanate.

Inciziile cutanate și lambourile subcutanate se stabilesc în așa fel încât lamboul plantar să fie lung, cu un foarte scurt lambou dorsal secționat direct peste linia de transsecțiune osoasă (Fig. 20-47). Această configurație permite plasarea cicatricii pe suprafața dorsală a piciorului, nepurtătoare a greutății. Metatarsienele secționate imediat proximal de nivelul inciziei dorsale sunt îndepărtate, iar pielea și fascia se închid stratigrafic.

Amputația Syme. Boala arterială terminală care implică partea distală a piciorului constituie una dintre cele câteva afecțiuni vasculare periferice pentru care este indicată amputația Syme. Într-un studiu, amputația Syme urmând după o amputație preliminară în rază sau transmetatarsiană pentru infecție la pacienții diabetici cu boală vasculară periferică a avut succes la aproximativ 85% din cazuri când pulsul tibial posterior a fost palpabil. Funcțional, această operație reprezintă un nivel acceptabil pentru amputație, deoarece ea menține lungimea extremității și păstrează tegumentul călcâiului, care oferă un excelent bont purtător de greutate (Fig. 20-48). Totuși, proteza este mai dificil de acomodat.

Amputația sub genunchi (SG). Nivelul sub genunchi este probabil alegerea inițială cea mai frecventă pentru pacienții cu un picior neviabil. Avantajele funcționale majore ale amputației SG față de nivelul DG sunt capacitatea de a oferi o proteză mai funcțională pentru reabilitarea completă, capacitatea pacientului de a se mișca mai ușor în și în afara patului și o reducere a energiei consumate la mers și a incidenței durerii membrului fantomă. Bonturile amputației SG se pot lungi prin osteogeneză pentru a îmbunătăți adaptarea protezei și a ameliora mersul. Amputația SG constituie nivelul de ales pentru leziunile ischemice ale piciorului care nu se extind deasupra maleolelor, dar în general nu este aplicabilă dacă gangrena se extinde în continuare deasupra gleznei. Rigorul ischemic al mușchilor gambei constituie o altă contraindicație. Contractura genunchiului sau a șoldului este o contraindicație relativă, deoarece ea anulează avantajele funcționale la acest nivel.

Alegerea între amputațiile SG și DG este determinată de starea generală a pacientului și potențialul de reabilitare și de evaluarea statusului vascular la nivelul propus al amputării. Nu s-au notat diferențe esențiale în ratele de vindecare la pacienții cu sau fără puls popliteal palpabil, dar absența unui

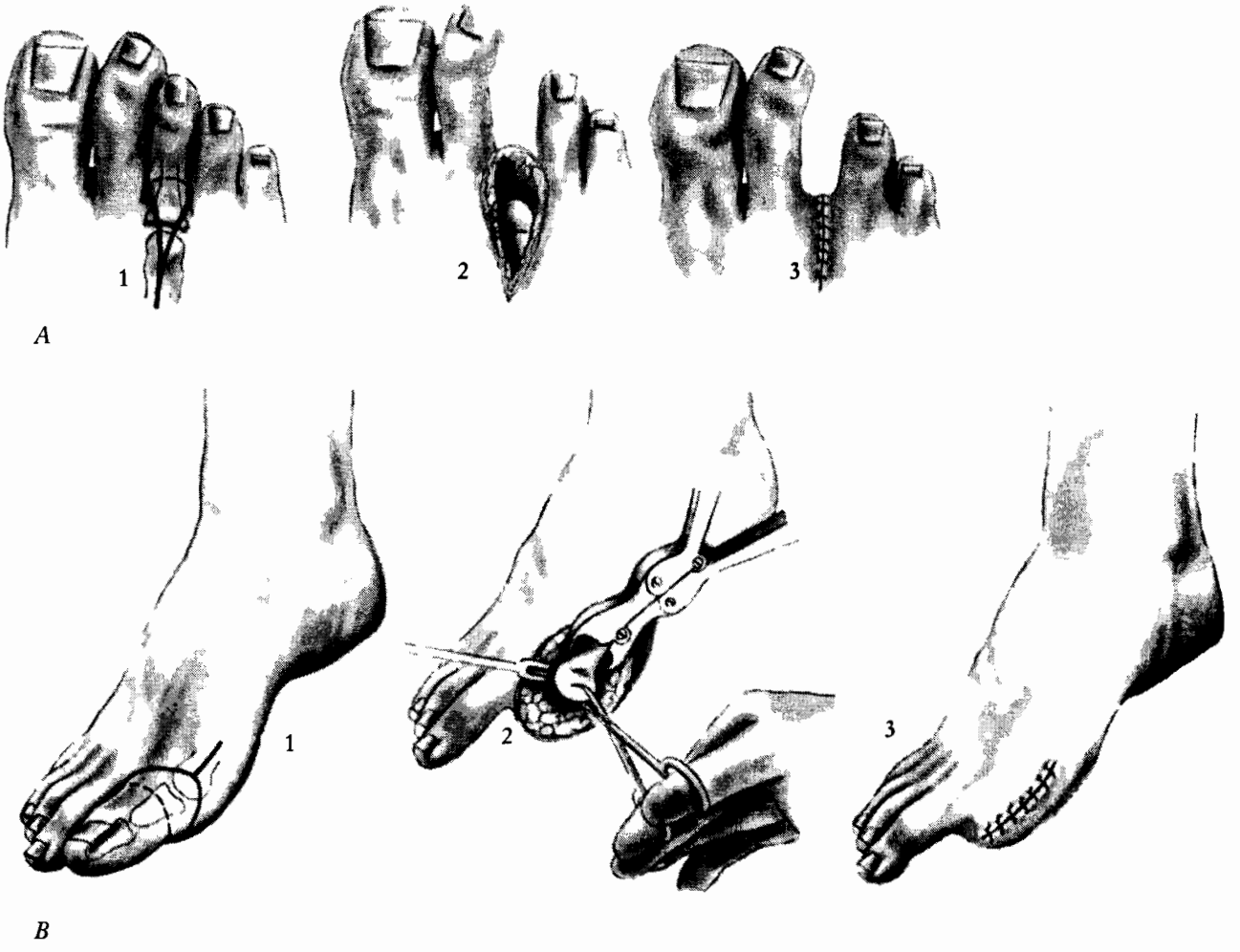


Fig. 20-46. Amputația transmetatarsiană a degetului. *A.* Incizia în rază pentru utilizarea în amputația oricăruia dintre cele trei degete mijlocii. *B.* Amputația transmetatarsiană a degetului mare, utilizând o incizie în formă de rachetă. Tehnica este aplicabilă și degetului al cincilea.

puls femural se asociază cu o rată mare de eșec pentru amputația SG. Vindecarea nu este influențată de prezența diabetului. Vindecarea amputațiilor SG s-a raportat la 68-90% din cazuri în studiile mari, comparativ cu ratele de vindecare de 82-98% pentru amputațiile DG. Din contră, un procent mai mare al amputațiilor SG a recâștigat capacitatea de deplasare cu o proteză. Ratele de reabilitare pentru pacienții cu ischemie care au avut amputații SG sunt cuprinse între 50 și 90%.

Amputația trebuie efectuată proximal de treimea inferioară a tibiei, deoarece preponderența structurilor tendinoase distal de această zonă predispune la o circulație slabă și un bont instabil, dureros (Fig. 20-49). În mod normal, se utilizează tehnica lamboului posterior lung. Tegumentul și țesutul moale se secționează perpendicular pe axul piciorului, de-a lungul a 180 grade anterioare ale circumferinței gambei. Incizia se prelungește distal pentru a crea un lambou posterior lung cu o dimensiune potrivită pentru închiderea defectului. Incizia posterioară este oblică pentru a reduce masa musculară și oferirea unui bont mai bun. Mușchiul solear trebuie excizat complet, deoarece nu contribuie la vascularizația sangvină a tegumentului care îl acoperă. Dacă circulația este compromisă sau dacă cicatrici recente distale împiedică inciziile obișnuite, se practică lambouri la fel de scurte anterior și posterior. Tibia se secționează, de obicei, la 5 cm deasupra nivelului distal al lamboului cutanat, iar fibula se secționează puțin deasupra nivelului tibial. Tibia poate fi oblică, la aproximaiv 45 de grade pentru a preveni ca o margine ascuțită a osului să erodeze în lamboul cutanat anterior subțire. Nervii sunt tracționați ușor în jos, se secționează și apoi sunt lăsați să se retracte, iar vasele se ligaturează deasupra nivelului capătului tibial. Fascia și tegumentul se închid cu materiale de sutură absorbabile, cu fire separate. Dacă dorim, poate fi utilizat drenajul aspirativ închis, îndepărtând drenul a doua zi postoperator.

Se pot utiliza PPOI, caz în care pacientul este încurajat să stea în picioare și să-și susțină greutatea din prima zi postoperator, activitatea crescând rapid după aceea. De obicei, se poate aplica o proteză permanentă în momentul schimbării celui de-al doilea mulaj, adică la 3 săptămâni, când bontul este suficient de matur (Fig. 20-50). Într-o serie de cazuri, utilizarea PPOI la acest nivel s-a arătat promițătoare în reducerea incidenței simptomelor membrului fantomă.

Amputația deasupra genunchiului (DG). Indicațiile pentru o amputație DG includ extensia gangrenei tegumentului deasupra nivelului care ar permite amputația SG și rigorul mușchilor gambei. Gangrena periferică asociată cu contractura genunchiului sau a șoldului constituie o indicație relativă, deoarece nu există avantajul unei amputații SG.

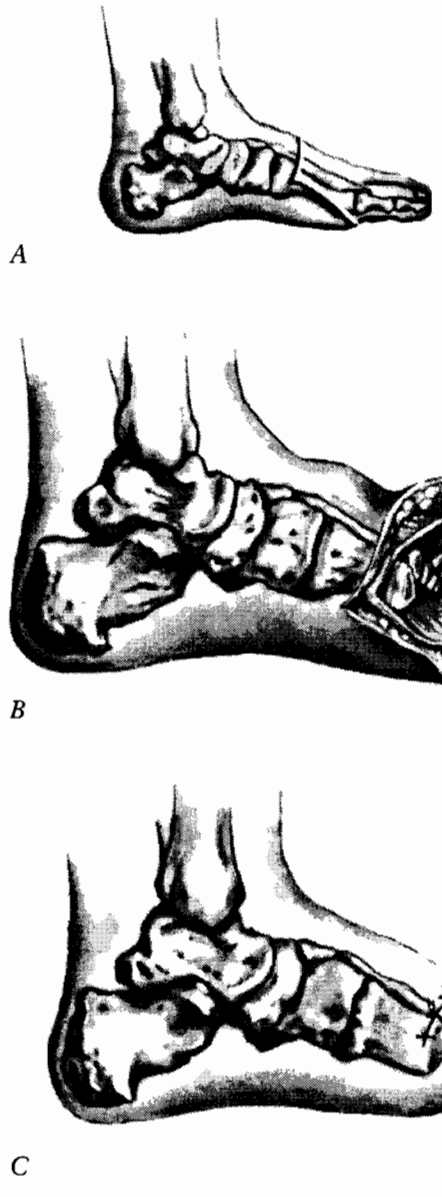


Fig. 20-47. Amputația transmetatarsiană a labei piciorului. *A.* Incizia cutanată cu un foarte scurt lambou dorsal și un lambou plantar lung. *B.* Excizia părții distale a piciorului, cu secționarea metatarsienelor. *C.* Închiderea plăgii cu o cicatrice dorsală pentru a evita suprafața purtătoare de greutate.

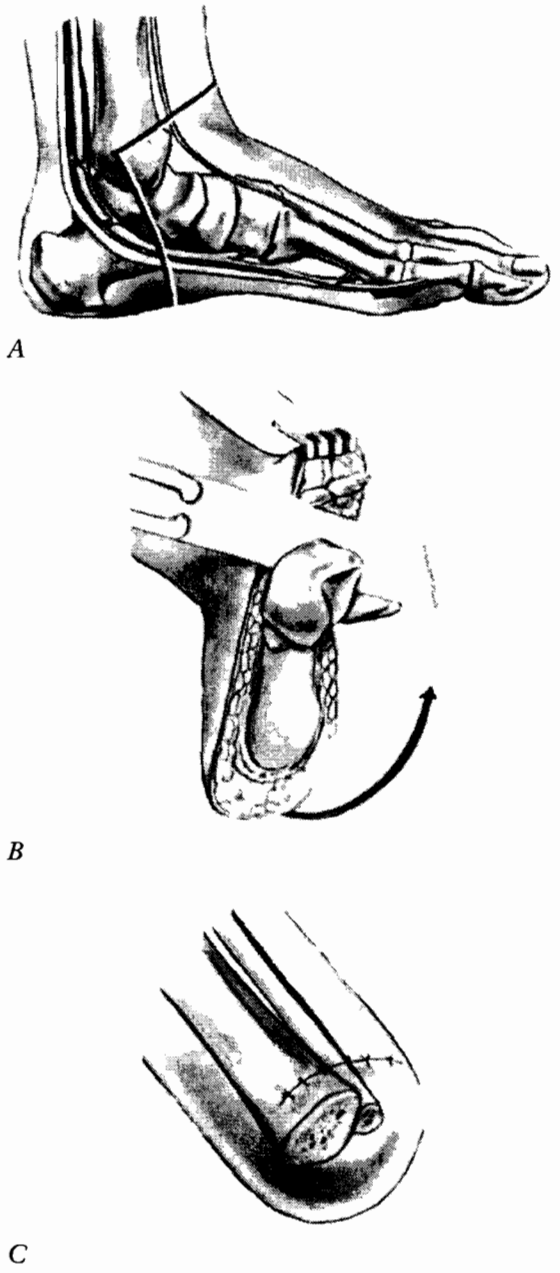


Fig. 20-48. Amputația Syme. *A.* Incizia tegumentului. *B.* Excizia suprafeței articulare a calcaneului. *C.* Închiderea plăgii prin suturarea lamboului plantar mai lung la porțiunea anterioară a inciziei.

Amputația DG are cele mai mari rate de vindecare, 90% sau mai mult la pacienții cu boală vasculară periferică. Rata de reamputare este scăzută, ceea ce reprezintă o considerație importantă la pacienții în vârstă și slăbiți. Rata de mortalitate mai mare a amputațiilor DG este legată de faptul că ele sunt mai frecvent efectuate la pacienții în vârstă și slăbiți.

Lambourile cutanate anterior și posterior sunt ajustate la lungimi egale, într-o configurație de „gură de pește" (Fig. 20-51). Mănunchiurile vasculare se secționează individual la nivelul inciziei propuse a femurului. Se aplică o ușoară tracțiune nervului sciatic înainte de a fi secționat, astfel încât să se retragă proximal de bontul femurului. Periostul femurului se răzuie cu un instrument periostal, iar femurul se secționează într-un punct mai proximal de rezecția țesutului moale. Marginea osului se secționează oblic și se șlefuiește pentru a oferi o suprafață netedă. Reluarea mersului necesită, de obicei, mai mult timp decât în amputațiile SG.

Dezarticularea șoldului. Indicațiile pentru dezarticularea șoldului cuprind, de obicei, ischemia extinsă a extremității inferioare, cu modificări gangrenoase proximale, tumori și leziuni traumatice extinse. Lambourile sunt ajustate astfel încât să se apropie anterior, iar lamboul posterior este construit în așa fel încât să formeze o unitate între tegument, fascie și mușchi care să se roteze anterior, astfel încât pacientul să stea mai confortabil în capsula protezei. Vasele femurale se ligaturează anterior și după ce s-a completat disecția posterioară, se dezarticulează femurul. Nervul sciatic se secționează sus și se leagă pentru a preveni sângerarea din vasa nervorum. Suprafața internă a mușchiului fesier se subțiază pentru a facilita apropierea țesutului spre peretele abdominal inferior.

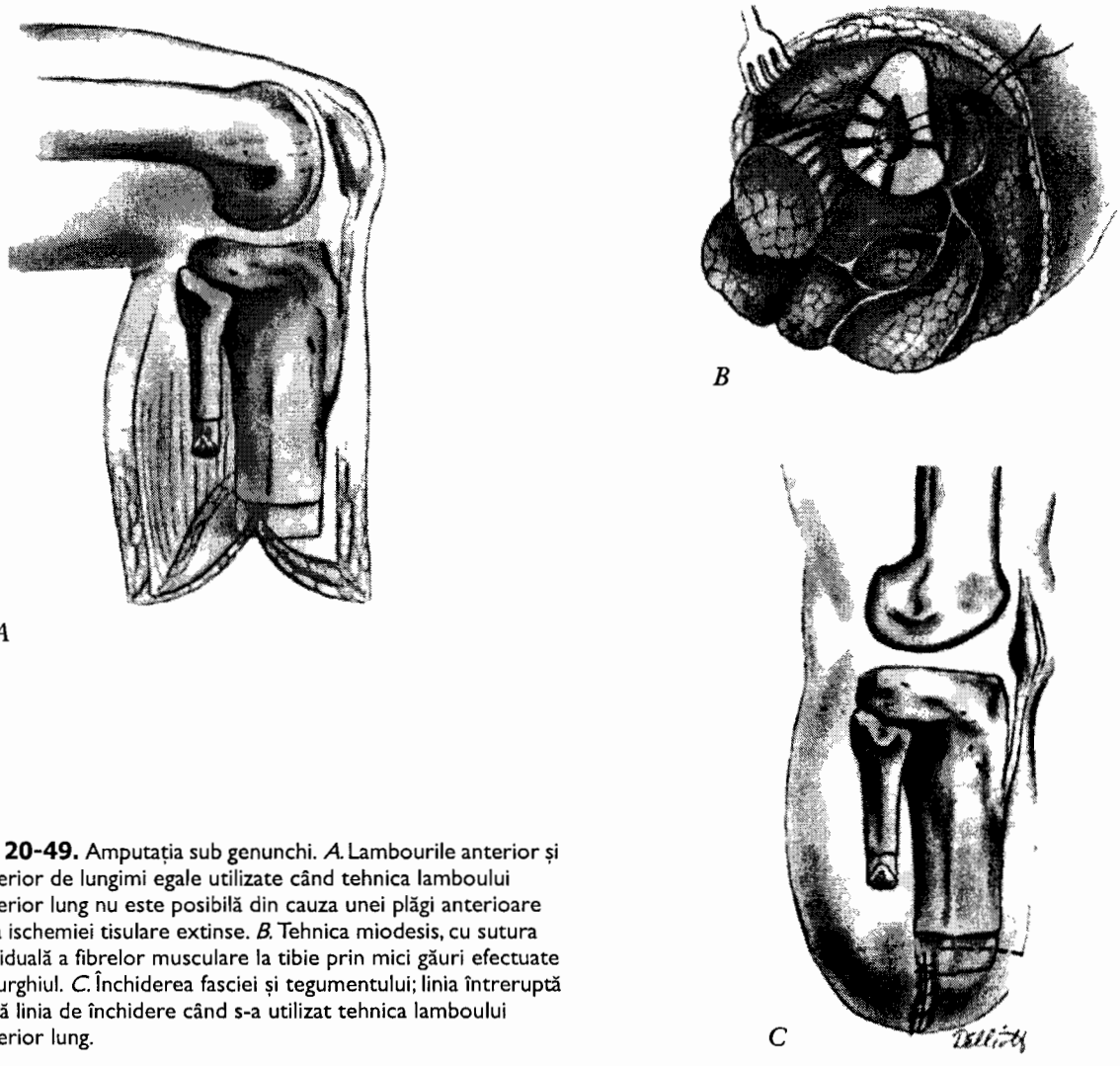


Fig. 20-49. Amputația sub genunchi. *A.* Lambourile anterior și posterior de lungimi egale utilizate când tehnica lamboului posterior lung nu este posibilă din cauza unei plăgi anterioare sau a ischemiei tisulare extinse. *B.* Tehnica miodesis, cu sutura individuală a fibrelor musculare la tibie prin mici găuri efectuate cu burghiul. *C.* Închiderea fasciei și tegumentului; linia întreruptă indică linia de închidere când s-a utilizat tehnica lamboului posterior lung.

Când dezarticularea șoldului se efectuează la pacienții cu boală vasculară periferică, rezultatele sunt sumbre. Acești pacienți au tipic o succesiune de amputații inferioare eșuate, frecvent complicate prin sepsisul grefei de by-pass periferic.

Amputaţiile extremităţii superioare

Amputațiile extremității superioare sunt efectuate de obicei pentru traumatisme. Cancerul este a doua indicație mai frecventă. Boala vasculară periferică, în special trombangeita obliterantă constituie o indicație rară. În toate circumstanțele, tratamentul este îndreptat spre conservarea a cât mai mult posibil țesut viabil, iar în amputațiile mai distale, spre menținerea funcției mâinii ca organ de prehensiune (Fig. 20-52). Ultima necesită prezervarea sistemului musculo-tendinos intrinsec al mâinii și a flexorilor și extensorilor mai lungi și mai puternici cu origine în braț. Tehnica utilizată pentru amputațiile de la nivelul extremității superioare este direcționată spre producerea unei cicatrici tisulare minime, iar procedura este planificată astfel încât cicatricea să fie într-o zonă cât mai departe posibil de oase, tendoane, nervi și punctele de contact extern. Deasupra nivelului metacarpienelor, tendoanele opozante trebuie fixate la altul pentru a prezerva lungimea și tonusul muscular.

Amputația digitală. Când o parte sau întreaga falangă distală necesită amputație, trebuie tentată crearea unui lambou volar mai lung și a unui lambou dorsal mai scurt, astfel încât cicatricea să fie poziționată dorsal, la distanță de presiune. Nu trebuie sacrificat nici osul, nici țesutul moale viabil pentru a produce un lambou ideal. Dacă amputația îndepărtează mai puțin de jumătate din unghie este preferabilă păstrarea patului unghial, dar dacă se îndepărtează mai mult de jumătate din unghie, trebuie excizată întreaga rădăcină. Când este necesară dezarticularea articulației interfalangiene distale, cartilajul trebuie îndepărtat de la capul falangei mijlocii, iar tendonul flexorului digital profund trebuie detașat, secționat și lăsat să se retracte.

Amputațiile degetelor distal de articulația IFP trebuie să păstreze mișcările de prehensiune și finețe. Amputațiile prin mijlocul falangei determină o mică modificare a extensiei, dacă se secționează doar porțiunea mai distală a prelungirii dorsale a tendonului comun al flexorilor digitali. Din contră, tendonul flexorului digital superficial are o inserție lungă pe fiecare parte a falangei și dacă nu se poate lăsa intactă o porțiune semnificativă a acestei inserții este necesară dezarticularea. Ori de câte ori este posibilă, amputația prin falanga proximală este preferată dezarticulării articulației metacarpofalangiene, deoarece bontul, deși scurt, funcționează. În cazul indexului, un bont mai mic decât o falangă și jumătate este, de obicei, stânjenitor și trebuie luată în considerare amputația la nivelul metacarpianului. Bonturile care pro-

Fig. 20-50. Aspectul postoperator tardiv al bontului amputației sub genunchi. *Stânga.* Bontul SG. *Dreapta.* Proteza acomodată.

emină când se strânge pumnul trebuie evitate. Degetul al cincilea este important pentru prehensiune și chiar un bont scurt, dar mobil este avantajos.

Când trebuie îndepărtate unul sau mai multe degete în întregime, atenția trebuie îndreptată spre mână ca o unitate de lucru. Când se îndepărtează atât mediusul, cât și inelarul, degetele alăturate pot continua să funcționeze perfect sau pot devia unul spre celălalt, iar deviația reduce flexia. Dacă se îndepărtează doar mediusul sau inelarul este cel mai bine să se îndepărteze și capul metacarpianului său pentru a permite metacarpienelor alăturate să se apropie reciproc. Aceasta tinde să prevină ca degetele alăturate să se roteze și încrucișeze unul cu celălalt. Ca procedură secundară, indexul (în cazul amputației mediusului) sau degetul mic (în cazul amputației inelarului) pot fi aduse peste metacarpianul rezecat al degetului lipsă prin treimea proximală a diafizei sale și transferarea degetului alăturat peste bont.

Când mediusul și fie indexul, fie degetul mic se îndepărtează împreună, capetele metacarpienelor trebuie secționate oblic pentru a produce o suprafață netedă. Dacă s-a dezarticulat indexul, metacarpianul trebuie excizat parțial pentru a îmbunătăți aspectul final al mâinii și pentru a preveni interferența sa cu funcția. În cazul degetului mic, este preferabil să nu rezecăm întregul metacarpian, deoarece tendoanele extensorilor și flexorilor carpieni ulnari sunt atașate la bază.

Degetul mare este cel mai important dintre degete și trebuie salvată orice porțiune posibilă, deoarece chiar cel mai mic bont este preferabil unei proteze. Când rămân doar degetul mare și cel mic se efectuează osteotomia de rotație a metacarpianului degetului mare pentru a permite apropierea și prehensiunea.

Amputația antebrațului. Pentru a evita cicatrizarea excesivă și imobilitatea tegumentului, lambourile cutanate nu trebuie disecate prea mult de pe fascie. Plaga trebuie să treacă peste și

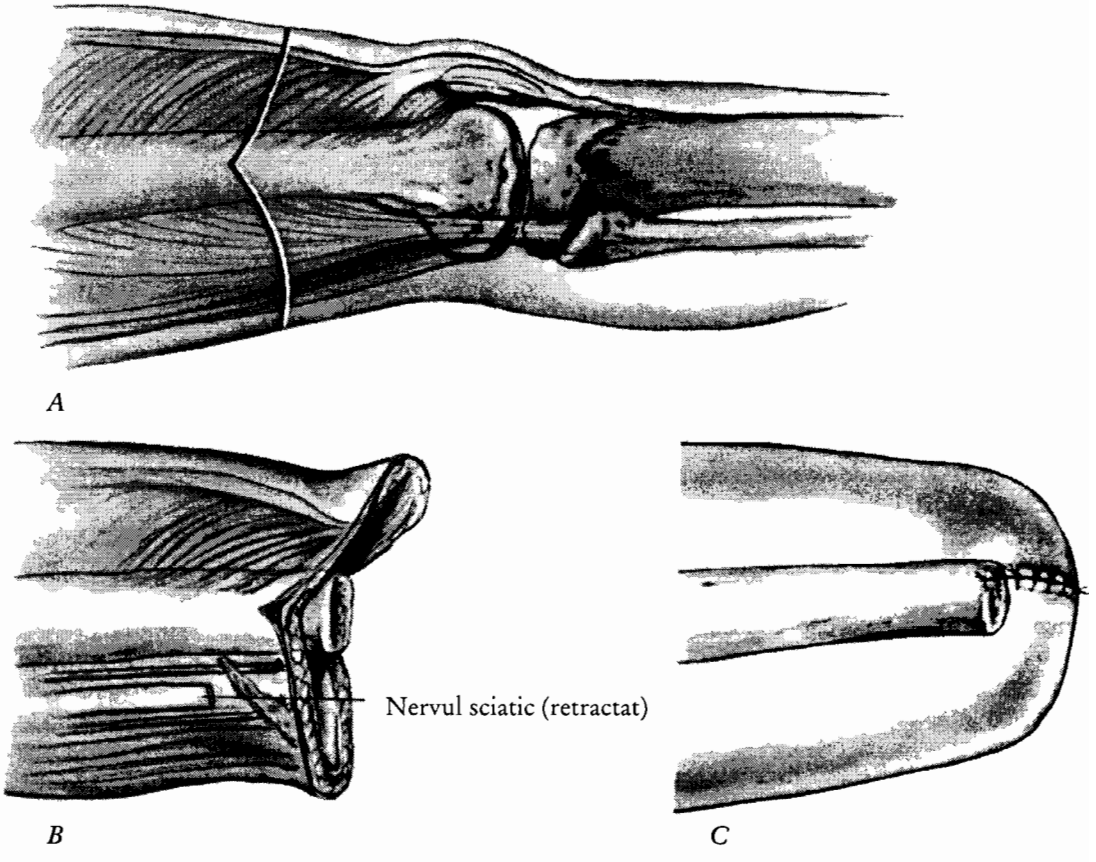


Fig. 20-51. Amputația deasupra genunchiului. *A.* Schițarea lambourilor tisulare moi. *B.* Amputația completă, cu nervul sciatic secționat sus. *C.* Închiderea tegumentului.

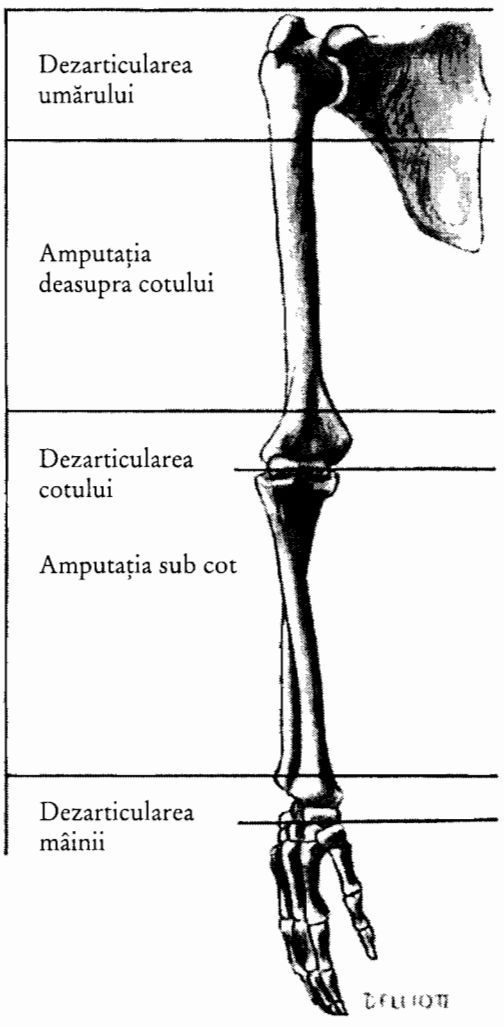


Fig. 20-52. Nivelurile amputației în extremitatea superioară.

nu între capetele radiusului și ulnei. Tendoanele și mușchii flexori și extensori lungi sunt disecate și ajustate astfel încât să adere la țesutul subiacent. După ce s-au secționat oasele, trebuie îndepărtată marginea periostului pentru a preveni formarea de osteofite, iar fascia trebuie închisă peste capătul osos, astfel încât să se mențină lungimea mușchiului.

Prin bonturi lungi, acțiunile de pronație și supinație se păstrează, iar mușchii tendinoși și oasele sunt tratate, astfel, atraumatic pentru a preveni fibroza. Dacă se obține doar un bont scurt, acesta este superior unei amputații deasupra cotului. Formarea unui bont funcțional prin antebrațul superior poate avea succes dacă există un segment scurt al radiusului sau ulnei care se păstrează distal de tuberozitate.

Amputația brațului superior. Trebuie făcută orice încercare pentru a păstra un bont cât mai lung posibil, deoarece cu cât bontul este mai lung, cu atât va fi mai mare aplicabilitatea unor intervenții plastice ulterioare pentru proteze funcționale. Dacă este necesară o amputație înaltă, este preferabilă păstrarea capului humeral; acesta menține lățimea umerilor și servește ca suport pentru o proteză.

După ce s-au practicat lambourile anterior și posterior, se secționează mușchii astfel încât să existe o lungime suficientă a tendoanelor bicepsului și brahialului și a mușchiului triceps ca aceste tendoane să fie legate peste capătul osos, pentru a evita retracția.

Când bontul este matur, el poate fi adaptat unei proteze cu un dispozitiv terminal acționat printr-un cablu la nivelul umărului și cu un cot care se poate fixa la grade variate de flexie. Tipul de articulație a cotului utilizat depinde de tipul de funcție necesară pacientului. Majoritatea dispozitivelor terminale funcționale sunt cârlige care se deschid voluntar. În cazul unui adult cu amputație unilaterală, proteza funcționează, de obicei, doar ca un ajutor pentru mâna controlaterală.

Replantarea extremității

Primul raport al reatașării unei mâini complet amputate cu reluarea funcției utile a fost în 1963. În anii următori, progresele în tehnicile microvasculare au dus la o creștere a ratei de succes. Un rezumat al experiențelor din China, Elveția și Statele Unite din 1981 nota că o treime din pacienți au avut o redobândire funcțională excelentă, o treime au avut rezultate bune și o treime rezultate medii spre slabe.

Nici o replantare a umărului nu a obținut rezultate funcționale excelente sau bune. O funcție bună a rezultat prin replantarea deasupra cotului la 0-40% din cazuri. Replantarea antebrațului proximal s-a asociat cu rezultate funcționale excelente spre bune la 0-70%. Rezultate mult mai bune s-au raportat când replantarea a fost realizată la antebrațul distal, cu rate de succes cuprinse între 50 și 83%. La articulația mâinii, ratele de succes sunt în jur de 80%; la palmă, 25-70%; la degetul mare 32-90%; la degete, proximal de articulația IFP aproximativ 70%; iar distal de articulația IFP, aproape 100%.

Leziunile ghilotină se asociază cu un grad mai mare de succes după replantare decât compresiunile sau traumatismele prin strivire, cu cele mai slabe rezultate apărând în traumatismele prin smulgere. Rate de succes moderate se obțin dacă durata anoxiei este mai mică de 20h; rata de succes scade drastic când perioadele anoxice sunt mai lungi de 20h.

În cazul în care se tentează replantarea, structurile esențiale ale extremității dezmembrate trebuie să fie intacte, iar membrul separat moderat de bine păstrat. După debridarea minuțioasă, oasele se repară înainte de restabilirea circulației. Vena principală se anastomozează înainte de repararea arterială. Apoi se refac mușchii, tendoanele și nervii care se acoperă cu tegument. Frecvent se indică fasciotomia decompresivă.

Bibliografie

Istoricul chirurgiei vasculare

Carrel A, Guthrie CC: Uniterminal and biterminal venous transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 2:226, 1906.

Cooley DA, Al-Naaman YD, et al: Surgical treatment of arteriosclerotic occlusion of common carotid artery. *J Neurosurg* 23:500, 1956.

Dubost C, Allary M, et al: Propos de traitment des aneurysmes de l'aorte ablauon de l'aneurysme: Rétablissement de la continuité. *Mem Acad Chir* (Paris) 77:381, 1951.

Eastcott HHG: *Arterial Surgery*. Philadelphia, JB Lipincott, 1969, p 235.

Eastcott HHG, Pickering GW, et al: Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet* 2:994, 1954.

Edwards WS, Edwards PD: *Alexis Carrel: Visionary Surgeon*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1974.

Murphy JB: Resection of arteries and veins injured in continuing end-to-end suture experimental and clinical research. *Med Rec* 51:73, 1897.

Rob CG: The classics of vascular surgery, in Reemtsma K (ed): *The Classics of Surgery Library, Classics in Vascular Surgery*. Medfort, NJ, Apollo, 1982.

Voorhees AB, Jaretski A, et al: The use of tubes constructed from Vinyon-N cloth in bridging arterial defects. *Ann Surg* 135:322, 1952.

Aterogeneza

Antiplatelet Trialists' Collaboration: Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *Br J Med* 296:320, 1988.

Aspirin Myocardial Infarction Study Research Group: A randomized, controlled trial of aspirin in persons recovered from myocardial infarction. *JAMA* 243:661, 1980.

Canadian Cooperative Study Group: Randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med* 299:53, 1978.

Couch NP: On the arterial consequences of smoking. *J Vasc Surg* 3:807, 1986.

Fuster V, Badimon L, et al: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 326:242, 1992.

Glagov S, Zarins C, et al: Hemodynamics and atherosclerosis: Insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Arch Pathol Lab Med* 112:1018, 1988.

Ip JH, Fuster V, et al: Syndromes of accelerated atherosclerosis: Role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J Am Coll Cardiol* 15:1667, 1990.

Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I: Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 251:351, 1984.

Marcus AJ: Recent progress in the role of platelets in occlusive vascular disease. *Stroke* 14:475, 1983.

Report of the National Cholesterol Education Program expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The Expert Panel. *Arch Intern Med* 148:36, 1988.

Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis. An update. *N Engl J Med* 314:488, 1986.

Stary HC: Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 99: (suppl I-19, I-32), 1989.

Trombogeneza

Badimon L, Badimon JJ, et al: Influence of arterial damage and wall shear rate on platelet deposition. *Arteriosclerosis* 6:312, 1986.

Bennet JS: Integrin structure and function in hemostasis and thrombosis. *Ann N Y Acad Sci* 614:214, 1990.

Blebea, Ouriel K, et al: Deposition of platelets and fibrinogen on ex vivo vascular segments: Dependence on shear rate. *Surg Forum* 41:357, 1990.

Francis CW, Marder VJ: Concepts of clot lysis. *Annu Rev Med* 37:187, 1986.

Fiziopatologia obstrucției arteriale

Berguer R, Hwang NHC: Critical arterial stenosis. *Ann Surg* 180:39, 1974.

Conrad MC, Green HD: Hemodynamics of large and small vessels in peripheral vascular disease. *Circulation* 29:847, 1964.

DeWeese JA: Pedal pulses disappearing with exercise: A test for intermittent claudication. *N Engl J Med* 262:1214, 1960.

DeWeese JA, Van deBerg L, et al: Stenoses of arteries of the lower extremity. *Arch Surg* 89:806, 1964.

Flanigan DP, Tullis JP, et al: Multiple subcritical arterial stenoses: Effect on post-stenotic pressure and flow. *Ann Surg* 186:663, 1977.

Fronek A, Johansen KH, et al: Non-invasive physiologic tests in the diagnosis and characterization of peripheral arterial occlusive disease. *Am J Surg* 126:205, 1973.

Hillestad LK: The peripheral blood flow in inetrmittent claudication. V. Plethysmographic studies: The significance of calf blood flow at rest and in response to timed arrest of the circulation. *Acta Med Scand* 174:23, 1963.

May AG, DeWeese JA, et al: Hemodynamic effects of arterial stenosis. *Surgery* 53:513, 1963.

Moore WS, Malone JM: Effect of flow rate and vessel caliber on critical arterial stenosis. *J Surg Res* 26:1, 1979.

Ouriel K, Donayre C, et al: The hemodynamics of thrombus formation in arteries. *J Vasc Surg* 14:757, 1991.

Rutherford RB, Valenta J: Extremity blood flow and distribution: The effects of arterial occlusion, sympathectomy, and exercise. *Surgery* 69:332, 1971.

Strandness DE, Bell JW: An evaluation of the hemodynamic response of the claudicating extremity to exercise. *Surg Gynecol Obstet* 119:1237, 1964.

Strandness DE, Sumner DS: *Hemodynamics for Surgeons*. New York, Grune & Stratton, 1975.

Sumner DS: Hemodynamics and pathophysiology of arterial disease, in Rutherford RB (ed): *Vascular Surgery*, 2d ed. Philadelphia, WB Saunders, 1984.

Sumner DS, Strandness DE: The effect of exercise on resistance and blood flow in limbs with an occluded superficial femoral artery. *Vasc Surg* 4:229, 1970.

Yao JST: Hemodynamic studies in peripheral arterial disease. *Br J Surg* 57:761, 1970.

Manifestări clinice

Boyd AM: The natural course of arteriosclerosis of the lower extremities. *Angiology* 11:10, 1960.

Criqui MH, Langer RD, et al: Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 326:381, 1992.

Cronenwett JL, Warner KG, et al: Intermittent claudication: Current results of nonoperative management. *Arch Surg* 119:430, 1984.

Goldman L: Assessment of the patient with known or suspected ischaemic heart disease for non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 61:38, 1988.

Hertzer NR, Beven EG, et al: Coronary artery disease in peripheral vascular patients. *Ann Surg* 199:223, 1984.

Imparato AM, Kim GE, et al: Intermittent claudication: Its natural course. *Surgery* 78:795, 1975.

Modalități de testare vasculară diagnostic

Barnes RW: Noninvasive diagnostic assessment of peripheral vascular disease. *Circulation* 83 (suppl I):20, 1991.

Bernstein EF (ed): *Noninvasive Diagnostic Techniques in Vascular Disease*. St. Louis, CV Mosby, 1978.

Dawson DL, Zierler RE, et al: The role of Duplex scanning and arteriography before carotid endarterectomy: A prospective study. *J Vasc Surg* 18:673, 1993.

Gee W, Oller DW, et al: Noninvasive diagnosis of carotid occlusion by ocular pneumoplethysmography. *Stroke* 7:18, 1976.

Green RM, McNamara J, et al: Comparison of infrainguinal graft surveillance techniques. *J Vasc Surg* 11:207, 1990.

Lang EK, Foreman J, et al: The incidence of contrast medium induced ATN following angiography: *Radiology* 138:203, 1981.

Messina LM: Vascular complications of the lower extremities after percutaneous arterial puncture for diagnosis and therapy, in Ernst CB, Stanley JC (eds): *Current Therapy in Vascular Surgery*. Toronto, BC Decker, 1991, p 630.

Owens RS, Carpenter JP, et al: Magnetic resonance imaging of angiographically occult run off vessels in peripheral vascular disease. *N Engl J Med* 326:1577, 1992.

Seldinger SI: Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography. *Acta Radiol* 39:368, 1953.

Sternberg EP, et al: Safety and cost effectiveness of high-osmolality as compared with low-osmolality contrast material in patients undergoing cardiac angiography. *N Engl J Med* 326:425, 1992.

Strandness DE Jr: Duplex scanning and the vascular surgeon. *J Cardiovasc Surg* 28:235, 1987.

Sumner DS: Presidential address. Noninvasive testing of vascular disease: Fact, fancy, and future. *Surgery* 93:664, 1983.

VanZee BE, Hoy WE, et al: Renal injury asociated with intravenous pyelography in nondiabetic and diabetic patients. *Ann Intern Med* 89:51, 1978.

Yao JST, Hobbs HT, et al: Ankle systolic pressure measurements in arterial disease affecting the lower extremities. *Br J Surg* 56:676, 1969.

Youlkey JR, Clagett GP, et al: Vascular trauma secondary to diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Surg* 146:788, 1983.

Anevrisme

Adar R, Rabbi I, et al: Left renal vein division in abdominal aortic aneurysm operations: Effect on renal function. *Arch Surg* 120:1033, 1985.

Bell DD, Gaspar MR: Routine aortography before abdominal aortic aneurysmectomy: A prospective study. *Am J Surg* 144:191, 1982.

Bernstein EF, Dilley RB, et al: Growth rates of small abdominal aortic aneurysms. *Surgery* 80:765, 1986.

Brewster DC, Retana A, et al: Angiography in the management of aneurysms of the abdominal aorta: Its value and safety. *N Engl J Med* 292(16):822, 1975.

Bush HL Jr, Huse JB, et al: Prevention of renal insufficiency after abdominal aortic aneurysm resection by optimal volume loading. *Arch Surg* 116:1517, 1981.

Cambria RP, Brewster DC, et al: Transperitoneal versus retroperitoneal approach for reconstruction on the infrarenal abdominal aorta. *J Vasc Surg* 5:19, 1987.

Chuter TA, Green RM, et al: Transfemoral endovascular aortic graft placement. *J Vasc Surg* 18:185, 1993.

Chuter TA, Green RM, et al: Infrarenal aortic aneurysm structure: Implications for transfemoral repair. *J Vasc Surg* 20:44, 1994.

Crawford ES, DeBakey ME, et al: Surgical considerations of peripheral arterial aneurysm. *Arch Surg* 78:226, 1959.

Crawford ES, Saleh SA, et al: Infrarenal abdominal aortic aneurysm: Factors influencing survival over a 25-year period. *Ann Surg* 193:699, 1981.

Crawford ES, Stowe CL, et al: Inflammatory aneurysms of the aorta. *J Vasc Surg* 164:935, 1966.

Cronenwett JL, Sargent SK, et al: Variables that affect the expansion rate and outcome of small abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 11:260, 1990.

Darling RC, Messina CR, et al: Autopsy study of unoperated abdominal aortic aneurysms: The case for early resection. *Circulation* 56 (suppl 2):161, 1977.

DeBakey ME, Crawford ES, et al: Aneurysm of abdominal aorta: Analysis of results of graft replacement therapy one to eleven years after operation. *Ann Surg* 160:622, 1964.

Dubost C, Allary M, et al: Resection of an aneurysm of the abdominal aorta: Reestablishment of the continuity by a preserved human arterial graft, with result after 5 months. *Arch Surg* 64:405, 1952.

Ernst CB: Prevention of intestinal ischemia following abdominal aortic reconstruction. *Surgery* 93:102, 1982.

Estes JE Jr: Abdominal aortic aneurysm: A study of one hundred and two cases. *Circulation* 2:258, 1950.

Evans WE, Vermillion BD: Popliteal and femoral aneurysms, in Rutherford RB (ed): *Vascular Surgery*, 2d ed. Philadelphia, WB Saunders, 1984, p 814.

Golden MA, Whittemore AD, et al: Selective evaluation and management of coronary artery disease in patients undergoing repair of abdominal aortic aneurysms: A 16-year experience. *Ann Surg* 212:415, 1990.

Graham LM, Zelenock GB, et al: Clinical significance of atherosclerotic femoral aneurysms. *Arch Surg* 115:502, 2980.

Green RM, Ricotta JR, et al: Results of supraceliac aortic clamping in the difficult elective resection of infrarenal abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 9:124, 1989.

Hertzer NR, Beven EG, et al: Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg* 199:223, 1984.

Hicks G, Eastland MW, et al: Survival improvement following aortic aneurysm resection. *Ann Surg* 181:863, 1975.

Hollier LH, Batson RC, et al: Femoral anastomotic aneurysms. *Ann Surg* 191:715, 1980.

Imparato AM: Abdominal aortic surgery: Prevention of lower limb ischemia. *Surgery* 93:112, 1983.

Johnston KW: Multicenter prospective study of nonruptured abdominal aortic aneurysms. Part II. Variables predicting morbidity and mortality. *J Vasc Surg* 9:437, 1989.

Martin RS, Edwards WH, et al: Ruptured abdominal aortic aneurysm: A 25-year experience and analysis of recent cases. *Am Surg* 54:539, 1988.

May J, White G, et al: Treatment of complex abdominal aortic aneurysms by a combination of endoluminal and extraluminal aortofemoral grafts. *J Vasc Surg* 19:924, 1994.

McCready RA, Pairolero PC, et al: Isolated iliac artery aneurysms. *Surgery* 93:688, 1983.

Ouriel K, Green RM, et al: An evaluation of new methods of expressing aortic aneurysm size: Relationship to rupture. *J Vasc Surg* 15:12, 1992.

Pairolero PC, Gilmore JC, et al: Isolated iliac artery aneurysms. *Surgery* 93:688, 1983.

Peterson LH: Physical factors which influence vascular caliber and blood flow. *Circ Res* 28 (suppl 1):3, 1996.

Picone AL, Green RM, et al: Spinal cord ischemia following operations on the abdominal aorta. *J Vasc Surg* 3:94, 1987.

Rapp JH, Pan XM, et al: Angiography by magnetic resonance imaging: Detailed vascular anatomy without ionizing radiation or contrast. *Surgery* 105:662, 1989.

Reilly KM, Abbott WM, et al: Aggressive surgical management of popliteal aneurysms. *Am J Surg* 145:498, 1983.

Reilly LM, Stoney RJ, et al: Improved management of aortic graft infection: The influence of operation sequence and staging. *J Vasc Surg* 5:421, 1987.

Rob CG: Extraperitoneal approach to the abdominal aorta. Surgery 53:87, 1963.

Shortell CK, De Weese JA, et al: Popliteal artery aneurysms: A 25-year surgical experience. *J Vasc Surg* 14:771, 1992.

Szilagyi DE, Elliott JP, et al: Clinical fate of the patient with asymptomatic abdominal aortic aneurysm and unfit for surgical treatment. *Arch Surg* 104:600, 1972.

Szilagyi DE, Schwartz RL, et al: Popliteal arterial aneurysms. *Arch Surg* 116:724, 1981.

Szilagyi DE, Smith RF, et al: Contribution of abdominal aortic aneurysmectomy to prolongation of life. *Ann Surg* 164:678, 1966.

Thompson JE, Hollier LH, et al: Surgical Management of abdominal aortic aneurysms: Factors influencing mortality and morbidity: A 20-year experience. *Ann Surg* 181:654, 1975.

Obstrucția arterială acută

Belkin M, Belkin B, et al: Intra-arterial fibrinolytic therapy. *Arch Surg* 121:769, 1986.

Billing DM, Hallman GL, et al: Arterial embolism. *Arch Surg* 95:1, 1967.

Cranley JJ, Krause RJ, et al: Peripheral arterial embolism: Changing concepts. *Surgery* 55:57, 1964.

Dale WA: The beginnings of vascular surgery. *Surgery* 76:849, 1974.

Darling RC, Austen WG, et al: Arterial embolism. *Surg Gynecol Obstet* 124:106, 1967.

Dotter CT, Rosch J, et al: Selective clot lysis with dose streptokinase. *Radiology* 111: 31, 1974.

Fisher DR Jr, Clagett GP, et al: Dilemmas in dealing with the blue toe syndrome: Aortic versus peripheral source. *Am J Surg* 148:836, 1984.

Fisher ER, Hellstrom HR, et al: Disseminated atheromatous emboli. *Am J Med* 29:176, 1960.

Fogarty TJ, Cranley JJ, et al: A method for extraction of arterial emboli and trombi. *Surg Gynecol Obstet* 116:241, 1963.

Gardiner GA Jr, Koltun W, et al: Thrombolysis of occluded femoropopliteal grafts. *AJR* 147:621, 1986.

Haimovici H: Peripheral arterial embolism. *Angiology* 1:20, 1950.

Kassirer JP: Atheroembolic renal disease. *N Engl J Med* 280:817, 1969.

Kruspki WC, Feldman RK, et al: Recombinant human tissue-type plasminogen activator is an effective agent for thrombolysis of peripheral arteries and bypass grafts: Preliminary report. *J Vasc Surg* 10:491, 1989.

Marder VJ, Sherry S: Thrombolytic therapy: Current status. *N Engl J Med* 318:1512, 1988.

McNamara TO, Bomberger RA: Intraarterial urokinase as the initial therapy for acutely ischemic lower limbs. *Circulation* 83(suppl I):I-106, 1991.

Ouriel K, Shortall CK, et al: A comparison of thrombolytic therapy with operative revascularization in the treatment of acute peripheral arterial ischemia. *J Vasc Surg* 19:1021, 1994.

Ouriel K, Veith FJ, et al: Thrombolysis or peripheral arterial surgery: Phase I results. *J Vasc Surg* 23:64, 1996.

Sicard GA, Schier JJ: Thrombolytic therapy for acute arterial occlusion. *J Vasc Surg* 2:65, 1985.

Sullivan KL, Gardiner GA Jr, et al: Efficacy of thrombolysis in infrainguinal bypass grafts. *Circulation* 83(suppl I):I-99, 1991.

Tawes RL Jr, Harris EJ, et al: Arterial thromboembolism: A 20-year perspective. *Arch Surg* 120:595, 1985.

The STILE Investigators. Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. The STILE trial. *Ann Surg* 220:251, 1994.

van Breda A, Katzen BT, et al: Urokinase versus streptokinase in local thrombolysis. *Radiology* 165:109, 1987.

Obstrucția arterială cronică

Blebea J, Ouriel K, et al: Laser angioplasty in peripheral vascular disease: Symptomatic versus hemodynamic results. *J Vasc Surg* 13:222, 1991.

Dotter CT, Judkins MP: Transluminal treatment of atherosclerotic obstruction: Description of a new technique and a preliminary report of its application. *Circulation* 30:654, 1964.

Gruntzig A, Kumpe DA: Technique of percutaneuos angioplasty with Gruntzig balloon catheter. *AJR* 132:547, 1979.

Kannel WB, McGee DL: Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: The Framingham study. *J Am Geriatr Soc* 33:15, 1985.

Ouriel K, Fiore WM, et al: Limb-threatening ischemia in the medically compromised patient: Amputation or revascularization. *Surgery* 104:667, 1988.

Ouriel K, Green RM, et al: The hemodinamycs of thrombus formation in arteries. *J Vasc Surg* 14:757, 1991.

Ouriel K, Smith CR, et al: Endarterectomy for localized lesions of the superficial femoral artery at the adductor canal. *J Vasc Surg* 3:531, 1986.

Ouriel K, Zarins CK: Doppler ankle pressure: An evaluation of three methods of expression. *Arch Surg* 117:1297, 1982.

Porter JM, Cutler BS, et al: Pentoxifylline efficacy in the treatment of intermittent claudication: Multicenter controlled double-blind trial with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients. *Am Heart J* 104:66, 1982.

Ramsey DE, Manke DA, et al: Toe blood pressure: A valuable adjunct to ankle pressure measurement for assessing peripheral arterial disease. *J Cardiovasc Surg* 24:43, 1983.

Veith FJ, Gupta SK, et al: Six-year prospective multicenter randomized comparison of autologus saphenous vein and expanded polytetrafluoroethylene grafts in infrainguinal arterial reconstruction. *J Vasc Surg* 3:104, 1986.

Wilson SE, Sheppard B: Results of percutaneous transluminal angioplasty for peripheral vascular occlusive disease. *Ann Vasc Surg* 4:94, 1990.

Boala ocluzivă a arterei mezenterice și renale

Dean RH, Englund R, et al: Retrieval of renal function by revascularization: Study of preoperative outcome predictors. *Ann Surg* 202:367, 1985.

Dunbar JD, Molnar W, et al: Compression of the celiac trunk and abdominal angina: Preliminary report of 15 cases. *American Journal of Roentgenology, Radium Therapy, and Nuclear Medicine* 95:731, 1965.

Goldblatt H: Studies on experimental hypertension. *J Exp Med* 59:347, 1934.

Hunt JC, Strong CG: Renovascular hypertension: Mechanisms, natural history, and treatment. *Am J Cardiol* 32:562, 1973.

Lawson JD, Boerth RK, et al: Diagnosis and management of renovascular hypertension in children. *Arch Surg* 112:1307, 1977.

Ouriel K, Andrus Ch, et al: Acute renal artery occlusion: When is revascularization justified? *J Vasc Surg* 5:348, 1987.

Simon N, Franklin SS, et al: Clinical characteristics of renovascular hypertension. *JAMA* 220:1209, 1972.

Boala cerebrovasculară extracraniană

AbuRahma AF, Boland JP: Antiplatelet therapy in carotid plaque hemorrhage and its clinical implications. *J Cardiovasc Surg* 31:66, 1990.

Antiplatelet Trialists' Collaboration: Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *Br Med J* 296:320, 1988.

Carter AB: Clinical aspects of cerebral infarction, in Vinken JP, Bruyn GS (eds): *Handbook of Clinical Neurology: Vascular Disease of the Nervous System*, vol 2. New York, North Holand Publishing Company and American Elsevier Publishing Company, 1972.

Eastcott HHG, Pickering GW: Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet* 2:994, 1954.

Ehrenfeld WK, Hoyt WF: Embolization and transient blindness from carotid atheroma. *Arch Surg* 93:787, 1996.

European Carotid Surgery Trialists' Collaboration Group: MRC European carotid surgery trial: Interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 337:1235, 1991.

European Carotid Surgery Trialists' Collaboration Group: Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: Interim results from the MRC European Carotid Surgery Trial. *Lancet* 347:1591, 1996.

Fisher CM: Observations of the fundus oculi in transient monocular blindness. *Neurology* 9:333, 1959.

Fisher M, Adams RD: Observations on brain embolism with special reference to the mechanism of hemorrhagic infarction. *J Neuropathol Exp Neurol* 10:92, 1951.

Fry DL: Acute vascular endothelial changes associated with increased blood velocity gradients. *Circ Res* 22:165, 1968.

Hollenhorst RW: Significance of bright plaques in the retinal arteriole. *JAMA* 178:23, 1961.

Hertzer NR, Young JR, et al: Coronary artery disease in peripheral vascular patients: A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg* 199:223, 1984.

Lusby RJ, Woodcock JP, et al: The role of intraplaque hemorrhage in the development of cerebro-vascular disease. *Arch Surg* 117:1479, 1982.

Milikan CH: The pathogenesis of transient focal cerebral ischemia. *Circulation* 32:438, 1965.

National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemia stroke. *N Engl J Med* 333:1581, 1995.

North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 325:445, 1991.

Ouriel K, DeWeese J: Extracranial cerebral revascularization for nonhemispheric symptoms: Do the results justify the procedures? *Semin Vasc Surg* 2:12, 1989.

Ouriel K, Green RM: Clinical and technical factors influencing carotid restenosis and occlusion after endarterectomy. *J Vasc Surg* 5:702, 1987.

Ouriel K, May AG, et al: Carotid endarterectomy for nonhemispheric symptoms: predictors of success. *J Vasc Surg* 1:339, 1984.

Ouriel K, Ricotta JJ, et al: carotid endarterectomy for nonhemispheric cerebral symptoms: Patient selection with ocular pneumoplethysmography. *J Vasc Surg* 4:115, 1986.

Ricotta JJ, Ouriel K, et al: Embolic lesions from the subclavian artery causing transient vertebrobasilar insufficiency. *J Vasc Surg* 4:372, 1986.

Ricotta JJ, Ouriel K, et al: Use of computerized cerebral tomography in selection of patients for elective and urgent carotid endarterectomy. *Ann Surg* 202:783, 1985.

Swanson PD, Calanchini PR, et al: Cooperative study of hospital frequency and character of transient ischemic attacks: II. Performance of angiography among six centers. *JAMA* 237:2202, 1977.

Sze PC, Reitman D, et al: Antiplatelet agents in the secondary prevention of stroke: Meta-analysis of the randomized control trials. *Stroke* 19:436, 1988.

The Dutch TIA Trial Study Group: A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 325:1261, 1991.

Watts F, Clifton A, et al: Carotid angioplasty: Haemodynamic and embolic consequences. *Cerebrovasc Dis* 4:259A, 1994.

Williams II Sj: Chronic upper extremity ischemia: Current concepts in management. *Surg Clin North Am* 66:355, 1986.

Zarins CK, Giddens DP, et al: Atherosclerotic plaque distribution and flow velocity profiles in the carotid bifurcation, in Bergan JJ, Yao JST (eds): *Cerebrovascular Insufficiency*, chap 2. New York, Grune & Stratton, 1983

Sindromul de apertură toracică

Adams JT, De Weese JA: „Effort" thrombosis of the axillary and subclavian veins. *J Trauma* 11:923, 1971.

Claggett OT: Research and prosearch. *J Thorac Cardiovasc Surg* 44:153, 1962,

Cormier JM, Amrane M, et al: arterial complications of the thoracic outlet syndrome: Fifty-five operative cases. *J Vasc Surg* 9:778, 1989.

Dale WA: Thoracic outlet compression syndrome: Critique in 1982. *Arch Surg* 117:1437, 1982.

De Weese JA, Green RM: Venous complications of thoracic outlet syndrome and their treatment, in Veith FJ (ed): *Current Critical Problems in Vascular Surgery*, vol 3. St Louis, Quality Medical Publishing, 1991.

Gilliatt RW: Thoracic outlet compression syndrome. *Br Med J* 1:1274, 1976.

Green RM, McNamara J, et al: Long-term follow-up after thoracic outlet decompression: An analysis of factors determining outcome. *J Vasc Surg* 14:739, 1991.

Haimovici H: Arterial thromboembolism secondary to thoracic outlet compression, in Haimovici H (ed): *Vascular Surgery: Principles and Techniques*. New York, Appleton-Century-Crofts, 1984, p 903.

Lord JW Jr: Critical reappraisal of diagnostic and therapeutic modalities for thoracic outlet syndromes. *Surg Gynecol Obstet* 168:337, 1989.

Machleder HI: Effort thrombosis of the axillosubclavian vein: A disabling vascular disorder. *Compr Ther* 17:18, 1991.

Peet RM, Hendricksen JD, et al: Thoracic outlet syndrome: Evaluation of a therapeutic exercise program. *Proc Mayo Clin* 31:281, 1956.

Rob CG, Standeven A: Arterial occlusion complicating thoracic outlet compression syndrome. *Br J Med* 2:709, 1958.

Roos DB: Thoracic outlet and carpal tunnel syndromes, in Rutherford RB (ed): *Vascular Surgery*, 2d ed. Philadelphia, WB Saunders, 1984.

Roos DB: Transaxillary approach for first rib resection to relieve thoracic outlet syndrome. *Ann Surg* 163:354, 1966.

Roos DB: Congenital anomalies associated with thoracic outlet syndrome: Anatomy, symptoms, diagnosis, and treatment. *Am J Surg* 132:771, 1976.

Saunders RRJ, Pearce WH: The treatment of thoracic outlet syndrome: A comparison of three different operations. *J Vasc Surg* 10:626, 1989.

Strange-Vognsen HH, Hauch O, et al: Resection of the first rib, following deep arm vein thrombolysis in patients with thoracic outlet syndrome. *J Cardiovasc Surg* 30:430, 1989.

Wilbourne AJ: Thoracic outlet syndrome is overdiagnosed. *Arch Neurol* 47:328, 1990.

Boala neaterosclerotică a arterei poplitee

Insua JA, Young JR, et al: Popliteal artery entrapment syndrome. *Arch Surg* 101:771, 1970.

Ishikawa K: Cystic adventitial disease of the popliteal artery and of other stem vessels in the extremities. *JPN J Surg* 17:221, 1987.

Flanigan DP, Burnham SJ, et al: Summary of cases of adventitial cystic disease of the popliteal artery. *Ann Surg* 189:165, 1979.

Williams LR, Flinn WR, et al: Popliteal artery entrapment: Diagnosis by computed tomography. *J Vasc Surg* 3:360, 1986.

Afecțiunile vasospastice și degerătura

Ervasti E: Frostbite of the extremities and their sequelae: A clinical study. *Acta Chir Scand* 299(suppl):1, 1962.

Joyce JW: The giant cell arteritides: Diagnosis and the role of surgery. *J Vasc Surg* 3:8273, 1986.

Klein RG, Hunder GG, et al: Large artery involvement in giant cell (temporal) arteritis. *Ann Intern Med* 83:806, 1975.

Lupi-Herrera E, Sanchez-Torres G, et al: Takayasu's arteritis: Clinical study of 107 cases. *Am Heart J* 43:15, 1977.

Shortell CK, Ouriel K: Involvement of aortic bifurcation and lower extremity vessels in Takayasu's arteritis. *Res Surg* 3:157, 1991.

Shortell CK, Ouriel K: Vascular disease in the antiphospholipid syndrome: A comparison with the patient population with atherosclerosis. *J Vasc Surg* 15:158, 1992.

Gloviczki P, Hollier LH, et al: Surgical implications of Klippel-Trenaunay syndrome. *Ann Surg* 197:353, 1983.

Lindenauer SM: The Klippel-Trenaunay syndrome: varicosity hypertrophy and hemangioma with no arteriovenous fistula. *Ann Surg* 162:303, 1965.

Malan E (ed): *Vascular malformations (Angiodyspasias).* Milan, Carlo ERBA Foundation, 1974.

Olcott IV C, Newton TH, et al: Intra-arterial embolization in the management of arteriovenous malformations. *Surgery* 79:3, 1976.

Ouriel K, Green RM, et al: Activated protein C resistance: Prevalence and implications in peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 23:51, 1996.

Pearce WH, Rutherford EB, et al: Nuclear magnetic resonance imaging: Its diagnostic value in patients with congenital vascular malformations of the limbs. *J Vasc Surg* 8:64, 1988.

Szilagyi DE, Smith RF, et al: Congenital arteriovenous anomalies of the limbs. *Arch Surg* 111:423, 1976.

Trout HH: Management of patients with hemangiomas and arteriovenous malformations. *Surg Clin North Am* 66:333, 1986.

Fistule arteriovenoase dobândite

Johansen K: Management of acquired arteriovenous fistulas, in Ernst CB, Stanley JC (eds): *Current Therapy in Vascular Surgery*, 2d ed. Toronto, BC Decker, 1991.

Rich NM, Hobson II RW, et al: Traumatic arteriovenous fistulas and false aneurysms: A review of 558 lesions. *Surgery* 78:817, 1975.

Sumner DS: Hemodynamics and pathophysiology of arteriovenous fistulae, in Rutherford RB (ed): *Vascular Surgery*, 2d ed. Philadelphia, WB Saunders, 1984.

Traumatisme vasculare

Bishara RA, Pasch AR, et al: Improved results in the treatment of civilian vascular injuries associated with fractures and dislocations. *J Vasc Surg* 3:707, 1986.

DeBakey ME, Simeone FA: Battle injuries of the arteries in World War II. *Ann Surg* 123:534, 1946.

Ekbom GA, Towne JB, et al: Intra-abdominal vascular trauma: A need for prompt operation. *J Trauma* 21:1040, 1981.

Flint LM, Snyder WH, et al: Management of vascular injuries in the base of the neck. *Arch Surg* 106:409, 1973.

Graham JM, Feliciano DV, et al: Management of subclavian vascular injuries. *J Trauma* 20:537, 1980.

Holcroft JW, Trunkey DD, et al: Renal trauma and retroperitoneal hematomas: Indications for exploration. *J Trauma* 15:1045, 1975.

Mattox KL, McCollum WB, et al: Management of upper abdominal vascular trauma. *Am J Surg* 128:823, 1974.

Meier DE, Brink BE, et al: Vertebral artery injury: Recognition and management. *Arch Surg* 116:236, 1978.

Mills JL, Wiedeman JE, et al: Minimizing mortality and morbidity from iatrogenic arterial injuries: The need for early recognition and prompt repair. *J Vasc Surg* 4:22, 1986.

Patman RD: Compartment syndromes in peripheral vascular surgery. *Clin orthop* 113:103, 1978.

Perry MO: Injuries of the aortic arch and great vessels, in Perry MO (ed): *The Management of Acute Vascular Injuries*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1981, p 55.

Perry MO, Thal ER, et al: Management of arterial injuries. *Ann Surg* 173:403, 1971.

Rich NM: Injuries of the abdominal aorta in vascular trauma, in Rich NB, Spencer FC (eds): *Vascular Trauma*. Phipadelphia, WB Saunders, 1978, p 441.

Rich NM, Baugh JH, et al: Popliteal artery injuries in Vietnam. *Am J Surg* 118:531, 1969.

Rich NM, Hobson RW II, et al: Traumatic arteriovenous fistulas and false aneurysms: A review of 558 lesions. *Surgery* 78:817, 1975.

Rich NM, Hughes CW, et al: Management of venous injuries. *Ann Surg* 171:724, 1970.

Smith C, Green RM: Pediatric vascular injuries. *Surgery* 90:20, 1981.

Snyder WH III: Vascular injuries near the knee: An updated series and overview of the problem. *Surgery* 91:502, 1982.

Sumner DS: Aortic thrombus in infants, in Bergan JJ, Yao JST (eds): *Aortic Surgery*. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p 453.

Thal ER, Snyder WH III, et al: Management of carotid artery injuries. *Surgery* 76:955, 1974.

Ward RE: Injury to the cervical cerebral vessels, in Blaisdell FW, Trunkey DD (eds): *Trauma Management*, vol 3, *Cervicothoracic Trauma*. New York, Thieme, 1986, p 273.

Amputații

Barnes RW, Thornhill B, et al: Prediction of amputation wound healing: Roles of Doppler ultrasound and digit photoplethysmography. *Arch Surg* 116:80, 1981.

Burgess EM, Romano RL: Immediate postsurgical prosthesis fitting. *Bull Prosthetic Res* 10(4):42, 1965.

Burnham PJ: Amputation of the upper extremity. *Clin Symp* 11:107, 1959.

Clyne CAC: Selection of level for lower limb amputation in patients with severe peripheral vascular disease. *Ann R Coll Surg Engl* 73:148, 1991.

Francis H, Roberts JR, et al: The Syme amputation: Success in elderly diabetic patients with palpable ankle pulses. *J Vasc Surg* 12:237, 1990.

Geroulakos G, May AR: Transmetatarsal amputation in patients with peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Surg* 5:655, 1991.

Gregory-Dean A: Amputations: Statistics and trends. *Ann R Coll Surg Engl* 73:137, 1991.

James WV, mcColl I: The way ahead for the amputee. *Ann R Coll Surg Engl* 73:176, 1991.

McIntyre KE, Bailey SA, et al: Guillotine amputation in the treatment of nonsalvageable lower-extremity infections. *Arch Surg* 119:450, 1984.

Replantarea extremității

Ahong-Wei C, Meyer VE, et al: Present indications and contraindications for replantation as reflected by long-term functional results. *Orthop Clin North Am* 12:849, 1981.

Beal SL, Blaisdell FW: Traumatic hemipelvectomy: A catastrophic injury. *J Trauma* 29:1346, 1989.

Tsai TM, McCabe S, et al: Second toe transfer for thumb reconstruction in multiple digit amputations including thumb and basal joint. *Microsurgery* 8:146, 1987.

CAPITOLUL 21

Bolile venelor şi limfaticelor

Richard M. Green şi Kenneth Ouriel

Bolile venelor
Anatomia şi fiziologia venoasă
Tromboza venoasă profundă
Tromboflebita superficială
Tromboflebita migrans
Tromboza venei subclavia
Tromboza venei cave inferioare
Tromboza venoasă viscerală
Trombembolismul pulmonar
Hipertensiunea pulmonară şi trombembolismul pulmonar
Varicele venoase
Insuficienţa venoasă cronică
Traumatismele venoase
Limfaticele şi limfedemul
Anatomie şi fiziologie
Limfedemul

Bolile venelor

Anatomia şi fiziologia venoasă

Venele extremităţii inferioare pot fi clasificate în trei tipuri: vene superficiale, profunde şi perforante (Fig. 21-1). Venele sistemice conţin aproximativ două treimi din volumul sanguin circulator aflat sub presiune scăzută; fluxul sanguin venos de la nivelul extremităţilor inferioare trebuie să învingă gravitaţia şi presiunea intraabdominală pentru ca sângele să ajungă în ventriculul drept. Forţa iniţiala produsă de ventriculul stâng este redusă în patul capilar la o presiune de aproximativ 15mm Hg la nivelul venelor. Muşchii gambei întăresc funcţia de pompă prin compresia venelor profunde din interiorul spaţiului fascial lipsit de elasticitate. Fluxul proximal este asigurat prin prezenţa valvelor venoase delicate, dar puternice, care permit refluxul.

Sistemul venos superficial este compus din venele safena mare şi inferioară (mică) – VSM şi VSm – şi se extinde la suprafaţa sistemului fascial. VSM începe pe faţa dorsală a piciorului şi are un traiect ascendent anterior până la maleola medială. Apoi urcă pe faţa medială a membrului pelvin, traversând articulaţia genunchiului la 8-10 cm dorsal de marginea medială a patelei. Nervul safen însoţeşte vena de la nivelul labei piciorului până în segmentul superior al coapsei, unde penetrează fascia şi pătrunde în canalul subsartorial

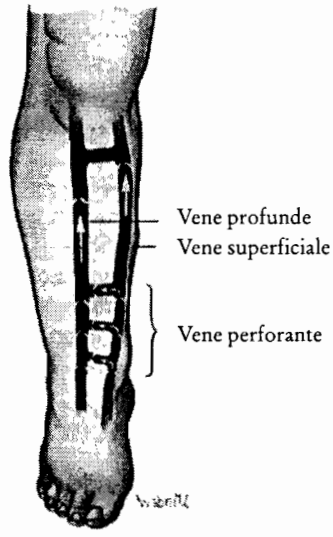


Fig. 21-1. Orientarea schematică a valvelor venoase şi a fluxului sanguin la nivelul venelor superficiale, profunde şi perforante ale membrului inferior. Fluxul normal este direcţionat dinspre sistemul venos superficial spre cel profund pe calea venelor perforante.

de-a lungul arterei femurale superficiale. VSM străpunge fascia Scarpa la jumătatea copasei şi prin fosa ovalis intră în pelvis, la 4 cm lateral şi inferior de tuberculul pubian. VSm porneşte lateral de arcul venos posterior, străbate regiunea situată posterior de maleola laterală şi se deschide la nivelul venei poplitee între capetele medial şi lateral ale muşchiului gastrocnemian. Nervul sural trece lateral de VSM.

Venele profunde sunt responsabile în special de întoarcerea venoasă la nivelul membrului inferior. Aceste vene urmează traiectul arterelor majore şi iau şi numele lor. La nivelul membrului inferior, venele sunt perechi şi se unesc la nivelul genunchiului cu formarea venei poplitee, care îşi continuă traiectul prin hiatusul adductorului şi devine vena femurală superficială. Ulterior se uneşte cu vena femurală profundă, la nivelul porţiunii superioare a coapsei şi devine vena femurală comună, care se transformă ulterior în vena iliacă externă care pătrunde în pelvis în vecinătatea ligamentului inghinal. Numărul valvelor creşte proporţional cu distanţa de la inimă, deşi vena cavă şi venele iliace comune

sunt lipsite de valve. Fiecare valvă este fixată în interiorul unui sinus dilatat al venei, care menține cuspidele valvulare la distanță de pereți și accelerează închiderea acestuia când fluxul sanguin încetează. Valvele reprezintă punctul de bază al majorității afecțiunilor trombotice venoase, deoarece sinusurile lor sunt situsuri de formare ale trombusului inițial și pierderea funcției valvulare după recanalizarea unui trombus produce insuficiență venoasă (Fig. 21-2). Autopsiile sugerează că mult mai frecvent trombii cu origine la nivelul venelor mușchiului soleus se propagă proximal, dar este evident că tromboza primară a venelor femurală și iliacă tributare, poate apare la fel de bine. Există numeroase sinusuri venoase în interiorul fibrelor musculare ale soleusului, care se evacuează în vena tibială posterioară și în interiorul mușchiului gastrocnemian, care se evacuează în vena poplitee. Aceste sinusuri sunt obligatorii pentru funcționarea pompei musculare a gambei.

Venele perforante sau comunicante conectează sistemul venos superficial cu cel profund și fluxul sanguin intern direct de la nivelul venelor superficiale cu toate ariile extremităților inferioare cu excepția labei piciorului.

Venele perforante sunt numite astfel deoarece ele penetrează fascia membrului inferior și conectează sistemele superficial și profund. Perforantele adiacente maleolei mediale sunt deseori responsabile de dezvoltarea ulcerelor de stază la acel nivel când devin incompetente. Perforantele Boyd conectează VSM la venele profunde la 10 cm de genunchi. Perforantele Cockett conectează arcul venos posterior cu vena tibială posterioară și deseori apar varicozități la nivelul lor. Perforanta Hunteriană conectează VSM la vena femurală superficială; incompetența lor duce la apariția varicozităților coapsei în condițiile în care joncțiunea safeno-femurală este competentă.

Cand o persoană este în poziție supinatorie întoarcerea venoasă la nivelul extremităților inferioare este dependentă de ciclul respirator. Presiunea intraabdominală crește o dată cu coborârea diafragmului în timpul inspirului și presiunea externă exercitată la nivelul venelor iliace externe scade întoarcerea venoasă. Închiderea valvei previne refluxul semnificativ în timpul inspirației. Fenomenul invers apare în cursul expirului. Întoarcerea venoasă este crescută prin scăderea presiunii intraabdominale indusă de mișcările ascendente ale diafragmului. Când un individ este în ortostatism, fluxul venos este dependent de forța de contracție a cordului, presiunea statică de umplere și gravitație. Creșterea expiratorie a fluxului venos este insuficientă și pompa musculară a gambei este necesară pentru a învinge forțele hidrostatice. O singură contracție a mușchilor gambei poate evacua 60 % din sângele total de la nivelul venelor tibiale și sinusoidele capilare musculare. Presiunea venoasă de repaus de la nivelul venelor piciorului este de 80-90 mm Hg în repaus și scade la 40 mmHg la mers (vezi Fig. 21-22).

Tromboza venoasă profundă

Etiologia trombozei venoase profunde. Trei factori sunt responsabili pentru dezvoltarea trombilor în interiorul venei: anomaliile fluxului sanguin, anomaliile sanguine și leziuni ale pereților vasculari. Apariția acestui proces la nivelul unei vene integre, netraumatizate, a fost identificat de către Rudolf Virchow, care a introdus noțiunea de tromboză în anul 1856.

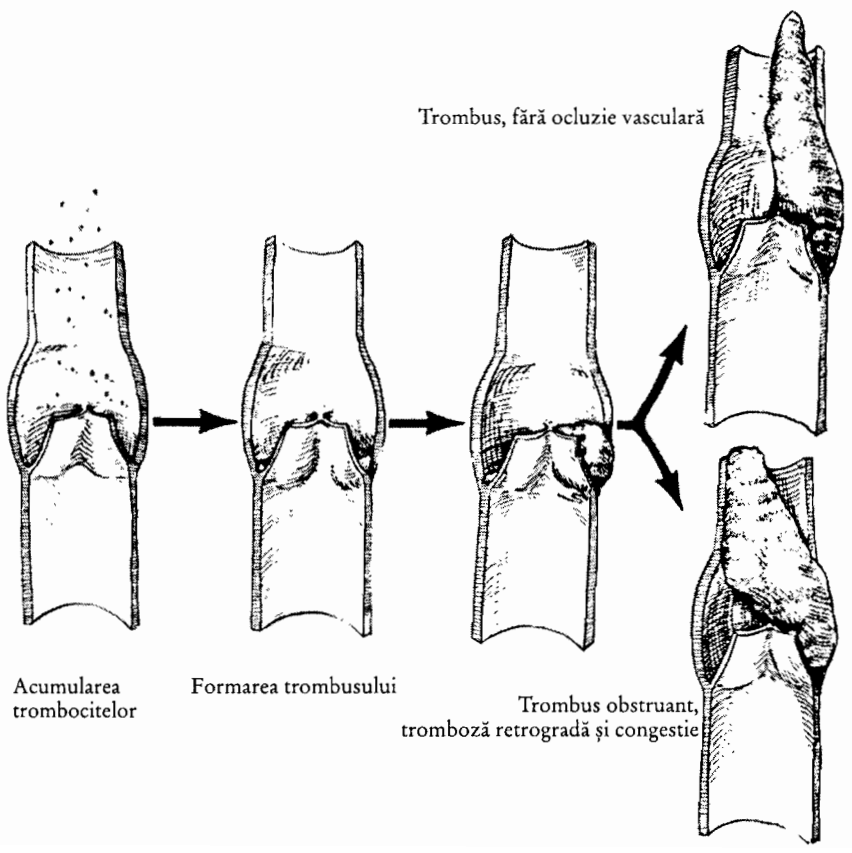


Fig. 21-2. Evoluția trombusului venos începe prin stagnarea fluxului, care cauzează lezarea trombocitară. Trombusul nidat rezultat eliberează trombina, care favorizează agregarea trombocitară în cadrul ciclului de propagare a trombusului. Trombusul crește și se poate extinde în lumen fără a produce o obstrucție sau poate obstrua vena cu tromboză retrogradă și hipertensiune venoasă. (După: *Greenfield LJ: Acute venous thrombosis and pulmonary embolism, în Hardy JD (editor): Hardy's Textbook of Surgery. Philadelphia, Lippincott, 1983, cu permisiune.*)

Staza venoasă. Deși fenomenul de stază singur nu este suficient, rămâne totuși cel mai important factor implicat în dezvoltarea trombozei venoase profunde (TVP). Principalul eveniment în procesul de formare a trombului venos este sinteza de trombină în aria de stază vasculară. Aceasta conduce la agregare plachetară și formare de fibrină. Când substanța de contrast se injectează la nivelul venelor extremităților inferioare ale pacientului țintuit la pat, ea poate rămâne în sinusurile venoase chiar până la o oră, confirmând efectul de stază vasculară prezent la nivelul venelor soleusului. Vârtejurile primar și secundar sunt produse dincolo de cuspidele valvulare, fiind localizarea favorită formării trombusului și reținerii hematiilor pentru formarea cheagului precoce în formarea trombosului definitiv. Trombii precoce se atașează la endoteliul normal și constau din pachete de hematii pierdute într-o rețea de fibrină asociate cu un număr variabil de leucocite. Propagarea trombusului depinde de echilibrul relativ dintre coagulare și fibrinoliză. Cel mai frecvent, în aproximativ 60% din cazuri, trombusul se propagă fără întreruperea fluxului și dezvoltă o „coadă" lungă, plutitoare care este mult mai susceptibilă de fragmentare de la nivelul zonei subțiri de ancorare din interiorul sinusului valvular. Secvența ulterioară a evenimentelor este aspectul cel mai periculos al bolii, deoarece poate apare embolismul pulmonar major în absența semnelor premonitorii sau a simptomelor la nivelul punctului său de origine. Acest proces poate începe sub anestezie generală în sala de operații și de obicei necesită prezența și a altor factori de tipul șocului, infecției, traumatismului sau insuficienței cardiace congestive. Vârsta, obezitatea, sarcina sau afecțiunile maligne, reprezintă importanți factori de risc.

Afectarea endotelială. Rolul leziunii endoteliale este discutabil. Se pare că nici una dintre condiții nu este suficient necesară pentru apariția trombozei. Cu excepția artroplastiei șoldului și a cateterului venos central, există o evidență redusă că leziunile macroscopice sau microscopice venoase au vreun rol în trombogeneza venoasă. Examenul histologic de rutină al venelor ce conțin trombi este de obicei insuficient pentru a evidenția un răspuns inflamator asociat leziunii peretelui vascular. Este posibil ca leziunea hipoxică sau biochimică să fie implicată în generarea acestui fenomen, fără a fi clar demonstrat acest lucru.

Hipercoagulabilitatea. Anomaliile sanguine includ tulburări ale sistemelor de coagulare și fibrinoliză. Staza și leziunea, singure, nu sunt suficiente pentru a cauza tromboza experimental, în absența unor niveluri scăzute ale factorilor de coagulare activați. Pacienții care prezintă la o vârstă precoce tromboze venoase spontane, care au un istoric familial de TVP sau care dezvoltă trombembolisme venoase recurente sunt considerați „protrombotici" sau „hipercoagulabili". Aceste situații sunt listate în Tabelul 21-1.

Rezistența la proteina C reactivă (APC-R) este o condiție ereditară frecventă care are drept consecință scăderea eficacității proteinei C anticoagulant naturală. Ea este transmisă ca o afecțiune autozomal dominantă și 90% din cazuri apar datorită unei mutații la nivelul factorului V (mutația factorului V Leiden).

Sindromul a fost descris inițial la pacienți tineri cu tromboză venoasă, dar poate avea și un rol în apariția hipercoagulabilității după procesul de reconstrucție arterială. Deficitul de antitrombină III este deseori asociat cu o tromboză arterială inexplicabilă. S-a depistat mult mai frecvent la pacienți cu niveluri ale albuminei serice mai mici de 3g/dl. Pacienții cu deficit de antitrombină III prezintă un fel de rezistență la heparină. Tipic, heparina este administrată, fără a se înregistra o creștere a timpului parțial de tromboplastină (PTT). În această situație, anticoagularea imediată poate fi realizată prin adăugarea de substrat (plasmă proaspătă congelată) la heparină și apoi conversia la derivați cumarinici.

Sindromul antifosfolipidic (APS) este o altă stare de hipercoagulabilitate cu fenomene trombotice recurente și anticorpi direcționați împotriva fosfolipidelor. Există forme primare (fără a se asocia cu o afecțiune autoimună) și secundare. APS apare la pacienții tineri mai frecvent decât la indivizii aterosclerotici și foarte puțini dintre acești pacienți sunt fumători. Anticorpii antifosfolipidici, care includ anticardiolipina, sunt recunoscuți cu o frecvență crescută în asociere cu o varietate de afecțiuni trombotice. Asocierea lor cu TVP juvenilă inexplicabilă indică faptul că screening-ul pentru anticorpii antifosfolipidici ar trebui să fie inclus în cercetarea oricăror tromboze de cauză inexplicabilă. O treime dintre pacienții cu lupus eritematos sistemic au anticorpi antifosfolipidici. Femeile cu APS, deseori au un istoric de avorturi spontane. Diagnosticul este sugerat de istoricul corespunzător al pacientului și o creștere falsă a PTT. Pacientele cu terapie estrogenică de substituție, anticoncepționale sau chimioterapie au un risc crescut de tromboză venoasă.

Asocierea dintre tromboza venoasă și cancer a fost sugerată pentru prima dată de către Armand Trousseau în 1856 și deseori a fost confirmată prin autopsie. Într-un studiu raportat de Aderka și colaboratorii, 34% dintre pacienții sănătoși cu TVP idiopatică au fost diagnosticați cu afecțiuni maligne, la aproximativ 24 de luni mai târziu. Dezvoltarea cancerului la acești pacienți a fost asociată cu vârsta peste 65 de ani, anemie și eozinofilie. Malignitățile precoce au fost depistate în cursul primului an și apar de obicei la nivelul organelor pelvine și a sânului.

Tabelul 21-1

Condiții asociate cu trombembolismul venos recurent

Condiții ereditare
Deficit de antitrombină III
Deficit de proteina C, S
Mutație la nivelul factorului V (Leiden) (rezistența la proteina C activată)
Anomalii ale plasminogenului (de exemplu reducere sau anomalii)
Reactivitate anormală trombocitară
Deficit de factor XII
Disfibrinogenemia
Condiții dobândite
Malnutriție, sindrom nefrotic
Cancere
Sarcină, contraceptive orale
Reacții de fază acută, de tipul traumatismului sau intervenției chirurgicale
Anticorpi antifosfolipidici
Agregare plachetară heparin-indusă
Sindroame de hipervâscozitate

GAMBĂ FEMUR ILIOFEMUR

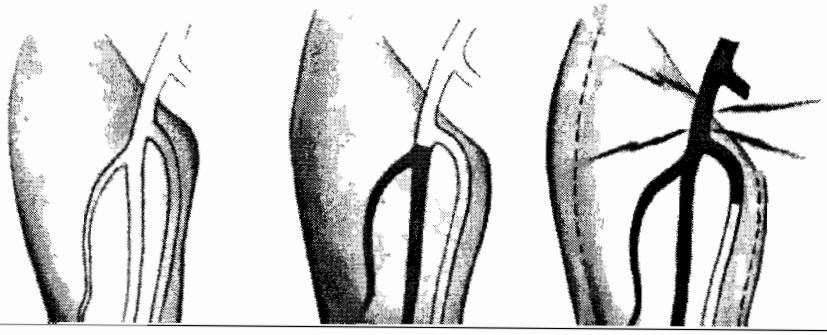
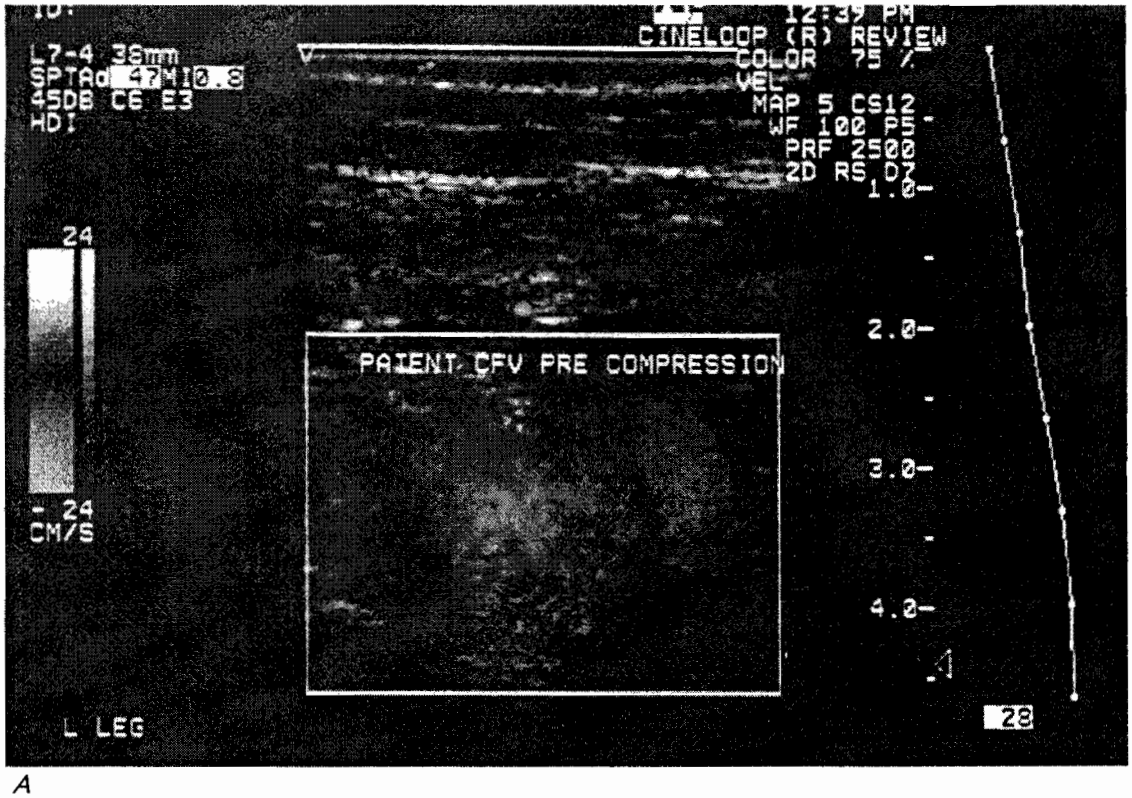


Fig. 21-3. Caracteristicile clinice ale trombozei venoase. *A.* Când tromboza este localizată la nivelul venelor gambei și a venei



A

Fig. 21-4. *A.* Un scanning bidimensional al unei vene femurale patente. *B.* Compresiunea venei cu proba de colaps a acesteia. *C.* În caz de TVP, vena nu este compresibilă prin această manevră.

apariția pierderii funcției membrului inferior prin întreruperea fluxului arterial.

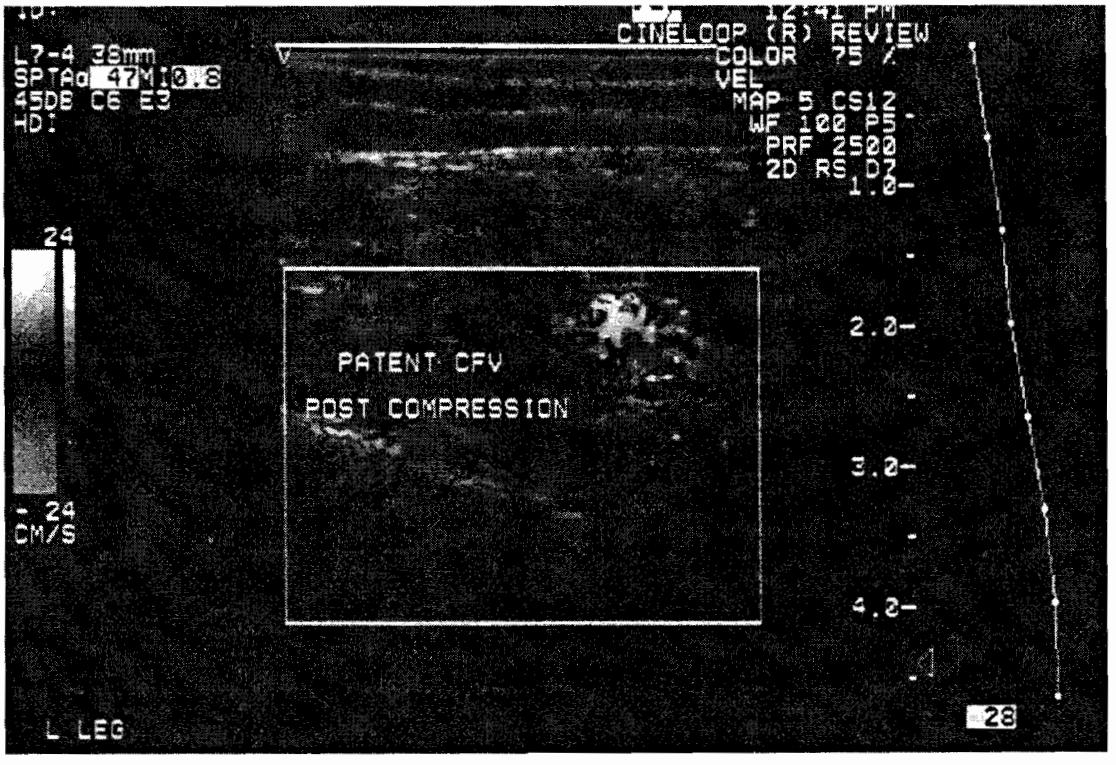
Din fericire, acest fenomen apare foarte rar. Pierderea funcției senzitive și motorii și cangrena venoasă pot apare, cu excepția cazurilor în care se intervine printr-o metodă agresivă pentru îndepărtarea trombusului și restaurarea fluxului sanguin. Această situație apare aproape întotdeauna în afecțiuni maligne avansate.

Diagnostic. Doar 40% dintre pacienții cu tromboză venoasă prezintă semnele clinice ale bolii. Testul Homans este realizat prin dorsoflexia piciorului. Este considerat pozitiv pentru stabilirea diagnosticului de TVP, dacă pacientul se plânge de durere în gambă. Semnele clinice falspozitive apar la peste 30 % dintre pacienții investigați. Ultrasonografia bidimensională venoasă a fost asociată cu alte teste neinvazive, de tipul examinărilor cu fibrinogen marcat radioactiv și toate tipurile de pletismografie, metode de interes istoric. În unele centre investigațiile bidimensionale au înlocuit venografia cu substanță de contrast, fiind considerate ca metodele cele mai bune de diagnosticare a TVP. Rata de acuratețe de aproximativ 90% a fost constant evidențiată prin investigații venoase bidimensionale. Indicațiile pentru investigații venoase bidimensionale includ pacienții cu embolii pulmonare, pacienții cu extremitățile inferioare dureroase sau tumefiate și cei cu risc crescut de dezvoltare a TVP. Ultimul grup de pacienți include acei indivizi cu traumatisme, proteze articulare, intervenții chirurgicale majore, imobilizări prelungite și stări de hipercoagulabilitate cunoscute.

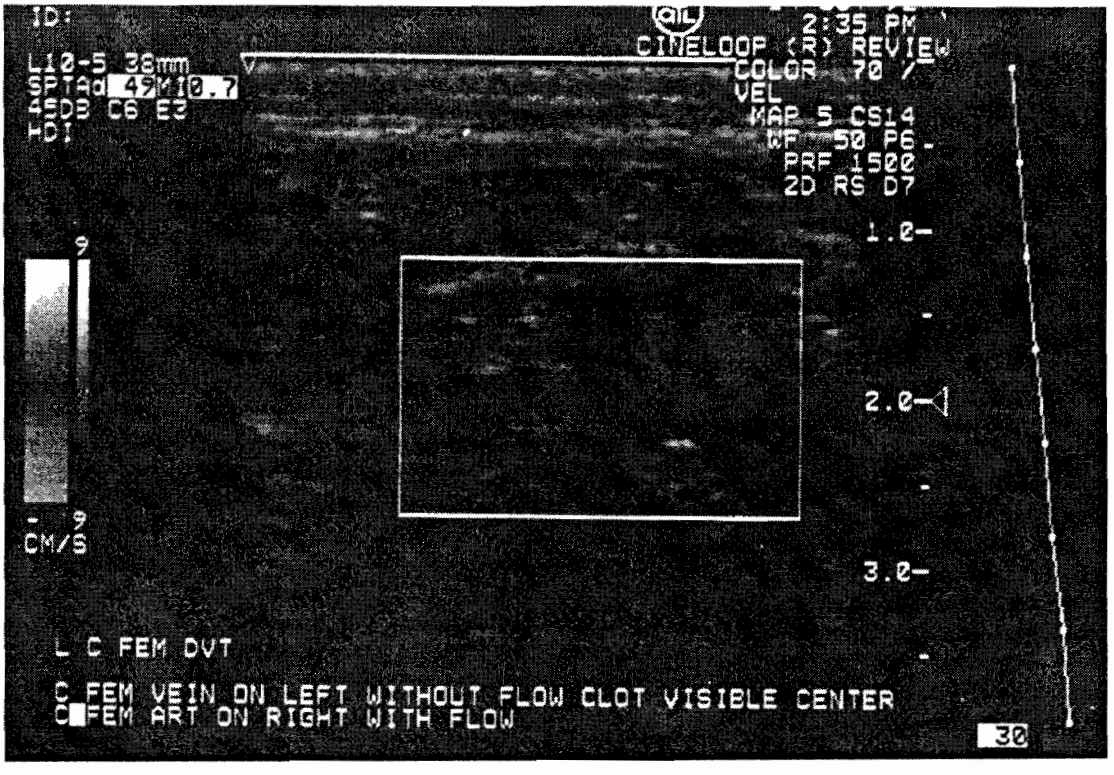
Există trei faze esențiale în cadrul examinării venoase bidimensionale: (1) vizualizarea trombusului, (2) compresia venoasă, și (3) analiza fluxului venos. Acuratețea metodei este dependentă de experiența examinatorului. Trombusul poate fi dificil de vizualizat în forma sa acută, adăugarea imaginilor color de vizualizare a fluxului facilitând identificarea cheagurilor neocluzive. Ecogenitatea trombusului crește o dată cu vârsta cheagului. Compresia venoasă este determinată de plasarea transductorului direct deasupra venei și aplicarea unei presiuni ușoare în timp ce se realizează înregistrarea în modul B (Fig. 21-4). Venele cu trombuși la nivelul lor nu colabsează prin această manevră. Evaluarea fluxului venos urmărește fazele ciclului respirator și răspunsul la compresiunea externă a extremității inferioare. Absența semnalului fluxului indică obstrucție totală. O investigație cu rezultat negativ practicată de către un ultrasonografist experimentat este suficientă pentru excluderea unei TVP a extremității inferioare.

Rolul venografiei a fost diminuat prin folosirea metodelor de ultrasonografie avansată. Injectarea substanței de contrast pentru vizualizarea directă a sistemului venos al extremităților inferioare rămâne cea mai precisă metodă de confirmare a diagnosticului de tromboză venoasă și a extensiei ei. Principala indicație pentru folosirea ei în diagnosticul unei TVP acute este un rezultat incert al investigațiilor bidimensionale. Injectarea este de obicei realizată la nivelul piciorului în timp ce venele superficiale sunt ocluzionate, injectarea suplimentară la nivelul venelor femurale putând fi necesară pentru vizualizarea sistemului iliofemural (Fig. 21-5). Examinările potențial fals pozitive pot rezulta prin compresiunea externă a venei sau distribuția substanței de contrast prin fluxul venos de la nivelul venelor colaterale.

Profilaxie. Deoarece prima manifestare a TVP poate fi embolia pulmonară fatală, unele forme de profilaxie sunt



B



C

Fig. 21-4. *B, C.* Continuare.

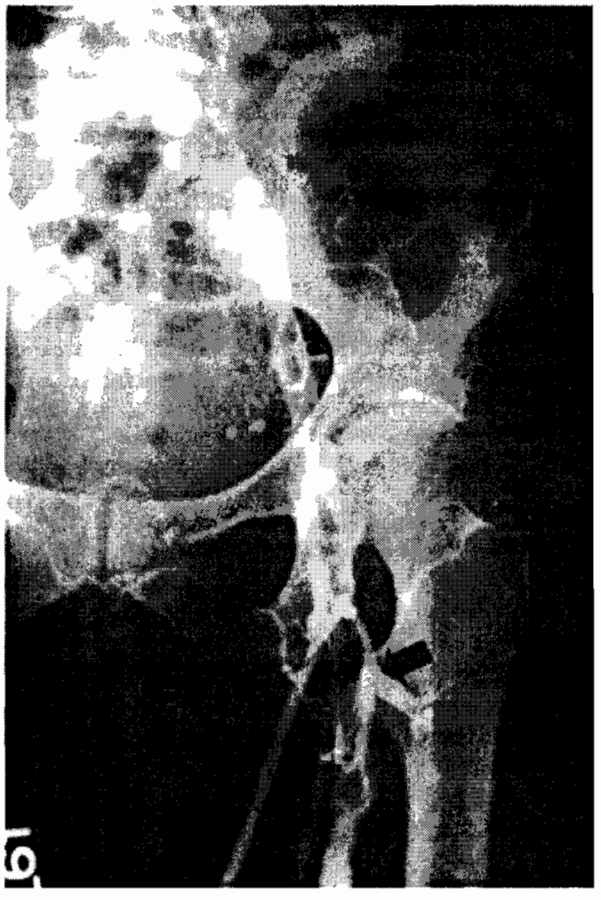


Fig. 21-5. Venograma cu substanță de contrast ce evidențiază un trombus în interiorul venei femurale. Este subliniat prin prezența substanței de contrast, care indică prezența fluxului la acel nivel. (După: *Greenfield LJ: Complications of venous thrombosis and pulmonary embolism, în Greenfield LJ (editor): Complications în Surgery and Trauma. Philadelphia, Lippincott, 1984, cu permisiune.*)

indicate la pacienții cu risc crescut. Pacienții mai bătrâni de 70 de ani, cei cu trombembolism în antecedente, afecțiuni maligne, paralizii, traumatisme multiple sau intervenții chirurgicale la nivelul articulațiilor extremității inferioare, au un risc foarte crescut de dezvoltare a TVP. Măsurile profilactice sunt direcționate spre procesele de alterare a coagulabilității sanguine, eliminarea sau reducerea stazei venoase.

Eforturile de reducere a stazei includ fețele elastice compresive, compresia externă intermitentă a membrului pelvin, ridicarea membrului pelvin, dispensarizare precoce. Compresia intermitentă pneumatică a membrului inferior este metoda cea mai eficientă. Ea reduce staza și crește activitatea fibrinolitică fără efecte secundare. Botoșii pneumatici pot fi puși în sala de operație pentru a minimiza riscul trombozei venoase începând sub anestezie generală și s-au dovedit a fi eficace la pacienții supuși protezei totale a genunchiului, prostatectomiei radicale sau intervențiilor chirurgicale cu contraindicarea terapiei adjuvante anticoagulante postoperatorii.

Profilaxia farmacologică include heparina microdozată nefracționată (HNF), heparina în doze ajustate, heparina cu greutate moleculară mică (HGMM), warfarina (în raport normalizat internațional de 2.0-3.0) și Dextran 70. HNF administrat subcutanat în doze scăzute în scop profilactic, nu alterează profilul coagulării, fiind larg testat și este sigură și eficientă la pacienții cu risc moderat. O doză de 5000 de unități este administrată subcutanat cu 2 ore preoperator și apoi la fiecare 12 ore postoperator timp de 6 zile. Aceasta induce protecția grupurilor de indivizi cu risc crescut, cu excepția celor supuși intervențiilor ortopedice, sau urologice. Pacienții cu risc crescut necesită administrarea de HNF în doză ajustată cu timpul de tromboplastină parțial activată (APTT) menținut la limita superioară a normalului. Ambele regimuri sunt asociate cu o incidență crescută a hematoamelor plăgii. Studii comparative de folosire profilactică a HGMM și HNF au concluzionat că există o diferența mică între cele două droguri. HGMM este de zece ori mai costisitor decât HNF.

Există date care susțin că folosirea tratamentului anticoagulant oral preoperator cu derivați cumarinici este indicat la pacienții cu risc crescut. Administrarea de warfarină în noaptea dinaintea intervenției chirurgicale, asigură un efect anticoagulant în 3-4 zile. Regimul în „doi pași" sau administrarea de warfarină în minidoză este desemnat a induce întârzierea anticoagulării. Warfarina se administrează cu 14 zile înaintea operației în doză de 1mg cu prelungirea timpului de protrombină (PT) la 2-3 secunde. Această metodă crește riscul de hemoragie, dar datorită dificultăților induse de controlul timpului de protrombină, nu a fost răspândită ca metodă de profilaxie. Un program național de profilaxie a pacienților supuși unei intervenții chirurgicale la șold, recomanda warfarina sau heparina în doze ajustate pentru prelungirea APTT la valori superioare celor normale. Administrarea Dextranului, care produce o serie de efecte asupra factorilor plachetari și ai coagulării s-a demonstrat că reduce incidența trombilor detectabili. Aceasta poate produce tulburări hemoragice, reacții alergice și la pacienții în vârstă, insuficiență cardiacă congestivă. Recomandările pentru efectuarea profilaxiei sunt listate în Tabelul 21-2.

Tratamentul medicamentos. Metoda de management al pacientului cu TVP are la bază 3 obiective: minimizarea embolismului pulmonar, limitarea trombozei și facilitarea rezoluției trombilor existenți pentru evitarea sindromului postrombotic. Tratamentul tradițional constă în repaus la pat a pacientului cu piciorul ridicat la un nivel de 20-25 cm față de orizontală. HNF intravenos este administrat, iar administrarea warfarinei oral se începe când APTT-ul pacientului are un nivel satisfăcător. Durerea, tumefierea și tensiunea se remit într-un interval de 5-7 zile, asociind tratamentul cu plasarea unei fețe elastice la nivelul membrului pelvin. Staționarea sau poziționarea șezândă prelungite ar trebui interzise, pentru a evita creșterea presiunii venoase și staza. Pacienții cu trombi mari sunt candidați la tratamentul cu agenți fibrinolitici în încercarea de conservare a competenței valvulare venoase. Repausul obligatoriu la pat sau spitalizarea pacientului au reprezentat o provocare prin rezultatele încurajatoare ale tratamentului ambulatoriu al TVP cu HGMM.

Anticoagularea. Baza tratamentului pentru TVP este reprezentată de anticoagularea corespunzătoare, inițial cu heparină și ulterior cu derivați cumarinici în scopul protecției prelungite împotriva trombozei recurente. Fără a exista contraindicații specifice, heparina ar trebui administrată în doză inițială de 100-150 unități/kg corp, intravenos. Heparina este o mucopolizaharidă acidă care neutralizează trombina, inhibă tromboplastina și reduce reacția de eliberare a trombocitelor. Ea poate fi administrată în doze continue sau intermitente, intravenoase, reglate în funcție de timpul de sângerare sau APTT. Episoadele recurente de trombembolie

Tabelul 21-2
Recomandări profilactice

Indicații	Recomandări
Chirurgie generală	
Risc scăzut	Dispensarizare precoce
Risc moderat	Fețe elastice, compresiune pneumatică intermitentă (IPC)
Risc înalt	Heparină în doze scăzute sau HGMM
Risc foarte înalt	IPC și heparină în doze scăzute sau HGMM
Chirurgie vasculară (risc înalt)	IPC și heparină în doze scăzute sau HGMM
Înlocuirea totală a coapsei	Warfarină cu intensitate scăzută sau HGMM
Înlocuirea totală a genunchiului	IPC și/sau HGMM
Chirurgia fracturii coapsei	Warfarina cu intensitate scăzută sau HGMM preoperator
Neurochirurgie	IPC
Traumatisme multiple	IPC, warfarină cu intensitate scăzută sau HGMM, ? filtru IVC
Leziune acută a măduvei spinării	HGMM
Leziune neurologică severă (*stroke*) cu paralizie	HGMM
Infarct miocardic acut	IPC, heparină sistemica
Pacienți cu afecțiuni medicale generale	HGMM
Catetere venoase centrale	Warfarină 1 mg/zi

SURSA: Heit J: Current recommendations for prevention of deep venous thrombosis, în Gloviczki P, Yao JST (editori): *Handbook of Venous Disorders: Guidelines of the American Venous Forum.* London, Chapman & Hall Medical, 1996.

sunt de 15 ori mai frecvente la pacienții cu tratament anticoagulant necorespunzător în intervalul primelor 24 de ore. Complicațiile hemoragice pot fi minimizate prin administrarea unor doze de heparină care prelungesc timpii de coagulare de cel mult două ori față de valoarea normală. Perfuzia continuă intravenoasă reglată prin injectomat minimizează doza totală necesară controlului și se asociază cu o incidență scăzută a complicațiilor, fără pierderea eficienței.

Trombocitopenia este complicația cea mai frecventă a heparinoterapiei și este estimată a apare la 1-5 % dintre pacienții ce primesc acest medicament. Spre deosebire de alte forme de trombocitopenie drog-induse, trombocitopenia heparin-indusă este asociată deseori cu apariția complicațiilor trombembolice prin activarea anticorpilor mediați trombocitar. Paradoxul apariției trombozei la un pacient ce a primit heparină a fost descris pentru prima dată în 1958 de către Weismann și Tobin. Towne și asociații au descris sindromul „tromb alb", o complicație vasculară periferică a heparinoterapiei, în anul 1979. Trombocitopenia heparin indusă (HIT) reprezintă prodromul sindromului trombotic (HITTS) care apare la 1 din 2000 de pacienți care primesc mai mult de 20.000 UI de HNF pe zi, mai mult de 5 zile, 1 din 5 pacienți cu HIT și 1 din 3 pacienți care au anticorpi antiplachetari heparino-dependenți. Pacienții care dezvoltă HITTS au o rată a mortalității generale de la 25 % la 37 %, ca o consecință a sângerării difuze necontrolate, cu ischemia extremităților și infarctul de organ. Nu se cunosc factori predictivi de risc. Dezvoltarea trombocitopeniei indusă de heparină este independentă de sex, vârstă, grup sanguin, cantitatea de heparină administrată, tipul de heparină și calea de administrare. HIT a fost evidențiată a apare după doze minime de heparină, de tipul acelora administrate în perfuzie în jet i.v sau prin catetere interne încărcate cu heparină.

Există două forme de HIT. Tipul I, cel mai frecvent, este o formă moderată (numărul trombocitelor > 100.000/mm^3), reversibilă în ciuda continuării heparinoterapiei, este cauzat de efectul direct procoagulant al heparinei și nu se asociază cu tromboza. În contrast cu acesta, tipul II HIT este sever (numărul trombocitelor < 100.000/mm^3), rezultând prin legarea anticorpilor de complexul trombocite-heparină care conduce la activarea trombocitelor și agregare, și deseori se asociază cu tromboze arteriale sau venoase. Trombocitopenia tipică apare după 5 zile de heparinoterapie, dar poate apare precoce la pacienții care au o expunere anterioară la heparină. Tipul II HIT necesită întreruperea imediată a heparinei.

Cel mai important avantaj al HGMM față de HNF este totalitatea caracteristicilor farmacocinetice superioare, ceea ce permite folosirea lor fără a necesita monitorizarea prin testele de laborator specifice. Preparatele HGMM au fost comparate cu HNF în cazul tratamentului acut al TVP în 13 studii. Rezultatele acestor studii arată că HGMM administrate subcutanat sunt la fel de eficiente și sigure ca și HNF, dar au avantajul potențialului tratament la domiciliu și nu necesită monitorizare prin testele de laborator specifice. Aceste avantaje pot compensa costul crescut al HGMM. Administrarea orală a anticoagulantelor este începută la scurt timp după inițierea heparinoterapiei. Există un risc în administrarea derivaților cumarinici la un pacient care nu este heparinizat anterior. Derivații cumarinici blochează sinteza factorilor de coagulare dependenți de vitamina K și inhibă carboxilarea proteinelor C și S vitamino-K dependente. Aceste ultime proteine sunt factori anticoagulanți naturali care funcționează prin inhibarea factorilor V și VIII activați. Un potențial antagonist de vitamina K poate crea o stare de hipercoagulabilitate anterior realizării efectului său anticoagulant, deoarece timpii de înjumătățire ai proteinelor C și S sunt mai scurți decât cei ai altor factori ai coagulării. Heparina ar trebui continuată pentru 4-5 zile, necesare pentru a realiza anticoagularea complexă cu derivați cumarinici.

Datele studiilor prospective indică faptul că nivelul anticoagulării cu derivați cumarinici este eficient la un raport standardizat internațional de 2-3. Nivelurile crescute nu sunt mai eficiente și se asociază cu o incidență crescută a complicațiilor hemoragice. Administrarea de plasmă proaspătă

congelată, de obicei poate normaliza durata timpului de protrombină și controlul complicațiilor hemoragice. Derivații cumarinici traversează placenta și nu sunt indicați a fi folosiți în cursul sarcinii. După un episod de TVP acută, terapia anticoagulantă ar trebui menținută minim 3 luni, unii cercetători preferă 6 luni, ca durată a tratamentului trombilor localizați în venele mari. Multe droguri interacționează cu derivații cumarinici (de exemplu barbituricele) și este esențială stabilirea monitorizării timpului de protrombină, regulat, după ce pacientul părăsește spitalul.

Tromboliza. Tratamentul anticoagulant este desemnat pentru a preveni trombembolismul recurent. Ideal, tratamentul este corespunzător, în condițiile în care are potențial de eliminare a trombusului și menținere a funcției valvulare. O serie de studii au fost efectuate în scopul realizării trombolizei cu terapia anticoagulantă standard. Îndepărtarea completă a trombusului a apărut la 45 % dintre pacienții tratați cu agenții trombolitici, comparativ cu 4 % dintre aceia tratați cu heparină. Aceasta pare a se repercuta asupra îmbunătățirii funcției venoase pe termen lung. Incompetența valvei popliteale a fost studiată la 77 % dintre acei pacienți la care trombusul nu a fost îndepărtat, comparativ cu un procent de 9 % – incidența la cei cu liză completă. Acești agenți nu au un avantaj net față de heparină în tratamentul trombozei venoase recurente sau a trombozei care persistă de peste 72 de ore, și sunt contraindicați postoperator sau posttraumatic.

Există mai multe complicații hemoragice ce pot apare în cursul tratamentului cu trombolitice, această metodă fiind rezervată acelor pacienți cu cheaguri la nivelul sistemelor venoase femural și iliac. Într-un studiu prospectiv, pe 29 de pacienți cu tromboză a venei poplitee, cu sau fără afectarea venelor gambei, Kakkar a comparat rezultatele hemodinamice și clinice la pacienții ce au primit tratament cu heparină sau streptokinază timp de 5 zile, urmat de administrarea de derivați cumarinici timp de 6 luni. În general, la evaluarea după 2 ani au găsit la peste jumătate din cazuri prezența sindromului posttrombotic. Din punct de vedere clinic, 14 % dintre pacienți nu au avut simptome, 20 % au prezentat simptome severe și cei rămași au prezentat modificări ușoare până la moderate. Nu a fost văzută nici o diferență între pacienții ce au primit heparină sau streptokinază. Aceste studii au fost făcute cu perfuzarea sistemică a agenților litici. Studiile ce au evaluat folosirea trombolizei cateter-direcționate au avut rezultate încurajatoare și detaliile sunt discutate în capitolul „Tromboza venei subclavii".

Metode chirurgicale. ***Trombectomia chirurgicală.*** Există foarte puține indicații ale trombectomiei chirurgicale, deoarece tromboliza cateter-direcționată este suficientă în tratamentul trombozei venoase iliofemurale. Procedeul este rezervat salvării extremităților în prezența phlegmasiei cerulea dolens și a cangrenei venoase iminente, și la pacienții care au contraindicații pentru trombolitice. Metoda chirurgicală directă de îndepărtare a trombilor de la nivelul venelor profunde ale piciorului utilizează vena femurală comună și este facilitată prin folosirea cateterului venos cu balon Fogarty și a unei fețe elastice înfășurate la nivelul membrului pelvin (Fig. 21-6). Rezultatele sunt îmbunătățite când extensia trombusului este depistată preoperator, când flebografia este realizată pentru a ne asigura de îndepărtarea completă a trombusului, când o fistulă mică arterio-venoasă este realizată pentru a menține fluxul sanguin crescut în vena iliacă și când tratamentul anticoagulant este administrat pe perioade lungi de timp. Rezultatele precoce în cazul a 57 de pacienți tratați în această manieră raportate de către Einarsson și colaboratorii au arătat evidențierea segmentului iliofemural prin flebografie în 61 % din cazuri și 75 % au avut rezultate clinice bune. Evaluarea funcției venoase, folosind pletismografia și volumetria piciorului, a arătat rezultate normale în doar 29 % din cazuri.

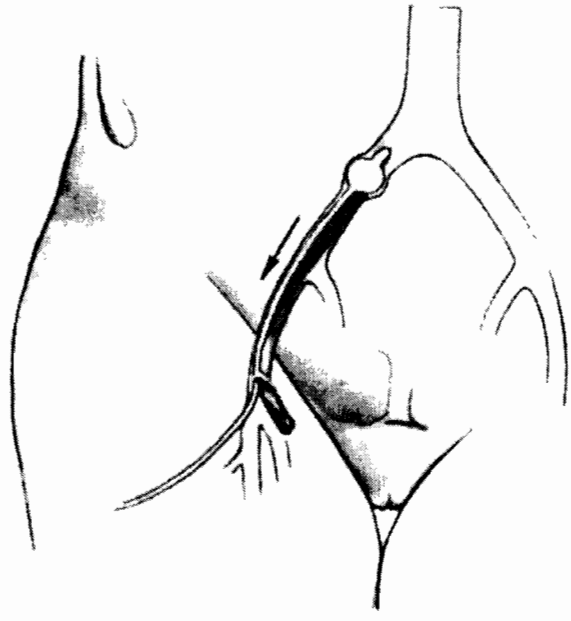


Fig. 21-6. Trombectomia venoasă folosind un cateter Fogarty pentru a extrage trombusul proximal. Presiunea intraabdominală crescută prin manevra Valsalva minimizează riscul de embolism *(Prin bunăvoința lui C. Rob și a lui R. Smith.)*

Folosirea fistulei arterio-venoase după trombectomie iliofemurală sau reconstrucția sistemului venos este controversată. Majoritatea experimentelor au fost realizate în Europa, unde s-a obținut o reducere a incidenței retrombozei precoce. Cele mai frecvente situsuri folosite sunt triunghiul femural și glezna. După intervenția chirurgicală la nivelul sistemului iliofemural, o fistulă în H poate fi reparată ușor prin anastomoza unei ramuri a venei safene termino-laterale cu segmentul proximal al arterei femurale superficiale. La nivelul gleznei, artera tibială posterioară se poate anastomoza cu vena tibială posterioară sau cu vena safenă magna. Două probleme suscită reținerile unor chirurgi față de adoptarea acestui procedeu: teama de afectare a valvelor funcționale aflate distal de fistulă și necesitatea unei operații secunde pentru a închide fistula. Fistulele sunt de obicei închise la 3-4 luni postoperator, fără să fi fost raportate probleme de tipul incompetenței funcționale a valvelor, distal de fistulă. Dar pașii în cursul reconstrucției venoase primare simplifică închiderea chirurgicală ulterioară a fistulei. Fistula este realizată distal de reconstrucția venoasă, evitând afectarea acestei arii în caz de reintervenție, iar o ligatură este realizată în jurul fistulei și abandonată în țesutul subcutanat, unde poate fi găsită sub anestezie locala. Obliterarea fistulei percutanate printr-un balon detașabil a fost descrisă.

Întreruperea venei cave. Întreruperea venei cave este indicată în cazul în care există o contraindicație sau un eșec al terapiei anticoagulante (Tabelul 21-3). Intervențiile precoce în care una sau ambele vene femurale comune sunt ligaturate, au fost asociate cu rate crescute ale recurenței și o incidență

Tabelul 21-3
Indicațiile pentru inserția filtrului la nivelul venei cave

Contraindicațiile terapiei anticoagulante
Absolute
Hemoragia subarahnoidiană sau cerebrală
Sângerare severă activă
Intervenții chirurgicale recente la nivelul creierului, ochilor sau măduvei spinării
Hipertensiunea malignă
Traumatisme
Relative
Hemoragia gastrointestinală
Diateza hemoragică
Accident cerebrovascular recent
Hipertensiune severă
Insuficiența hepatică sau renală severă
Complicațiile anticoagulării
Sângerarea
Trombocitopenia heparin-indusă
Necroza cutanată warfarin-indusă
Insuficiența terapiei anticoagulante

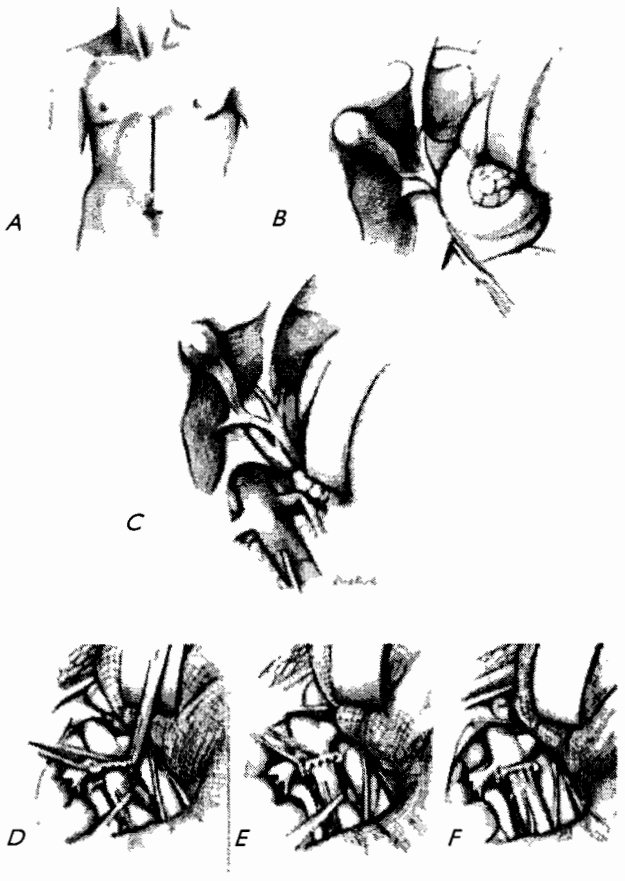


Fig. 21-7. Întreruperea parțială a venei cave inferioare folosind un clip. *A.* Abordul transperitoneal este preferat pentru a permite întreruperea înaltă a venei cave și, concomitent, ligatura venelor spermatică stângă și ovariană. *B.* Manevra Kocher. *C.* Vena cavă curățată imediat dedesubtul venelor renale. *D.* Aplicarea clipului. *E.* Clip închis. *F.* Poziția finală a clipului la nivelul regiunii infrarenale pentru a preveni apariția unei situații fără ieșire. (După: *Adams JT, DeWeese JA: Surg Gynecol Obstet 123:1087, 1966, cu permisiune.*)

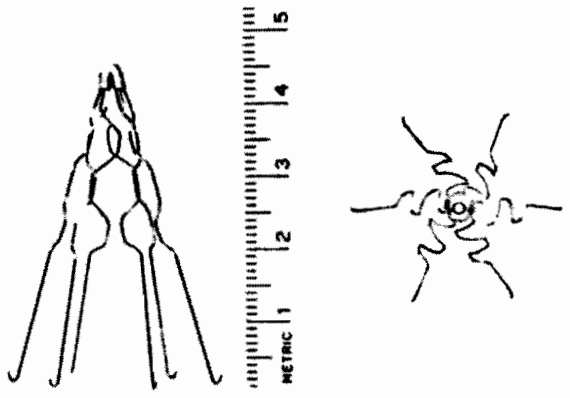


Fig. 21-8. Filtrul Greenfield este realizat din oțel inoxidabil, în formă conică pentru a conserva calibrul vasului după ce embolusul este prins în vârful lui. Conservarea fluxului realizează o filtrare continuă, minimizează sechelele de stază și facilitează liza trombilor capturați. Cârligele curbate realizează o fixare sigură la nivelul venei cave.

crescută a sechelelor, datorită stazei la nivelul extremităților inferioare. Controlul venei cave inferioare în scopul ligaturării necesită o laparotomie și evaluarea efectelor adverse ale reducerii bruște a debitului cardiac sub anestezie generală. Acest efect, cuplat cu sechelele de stază și embolism recurent prin venele colaterale dilatate, conduce la eforturile de compartimentare a venei cave folosind mijloace de sutură, stapleri și clipsuri externe în scopul îmbunătățirii filtrării fără ocluzie (Fig. 21-7).

Deoarece aceste procedee au necesitat anestezie generală și laparotomie, pasul logic imediat următor a fost acela de a găsi un abord transvenos care ar putea fi realizat sub anestezie locală. Dispozitivul „în umbrelă" Mobin-Uddin a fost inserat la nivelul venei jugulare și poziționat sub control fluoroscopic în vecinătatea venelor renale. Incidența obstrucției venei cave a fost de 70%, iar embolismul fatal a apărut sporadic cu migrarea dispozitivului.

Filtrul în formă conică a lui Greenfield a apărut în scopul menținerii permeabilității vasului după captarea embolului. Acest fapt este posibil datorită geometriei conului, care colectează emboli la nivelul vârfului său și menține parametrii fluxului sanguin. Conservarea fluxului evită staza și facilitează liza embolilor (Fig. 21-8). El poate fi inserat percutanat la nivelul venei jugulare sau a venei femurale. Rata embolismului recurent prin folosirea acestui dispozitiv a fost de 4% pe o perioadă de urmărire a pacienților de peste 12 ani. Rata de persistență pe termen lung a dispozitivului depășește 95 % și permite a fi plasat dincolo de venele renale când este necesar controlul embolismului, ca de exemplu atunci când există un trombus la nivelul venei renale sau în vena cavă. Există o serie de dispozitive corespunzătoare ce permit inserarea percutanată, care au un succes egal în prevenirea embolismului pulmonar.

Tromboflebita superficială

Noțiunea de tromboflebită ar trebui să desemneze doar acele afecțiuni ale venelor superficiale caracterizate printr-un proces inflamator local care de obicei este aseptic (Fig. 21-9). Pacienții acuză o tumefiere dureroasă și eritem de-a lungul traiectului venei superficiale. Cauza tromboflebitei membrului superior este de obicei perfuzia de fluide acide sau menținerea prelungită a canulelor. La nivelul membrului inferior

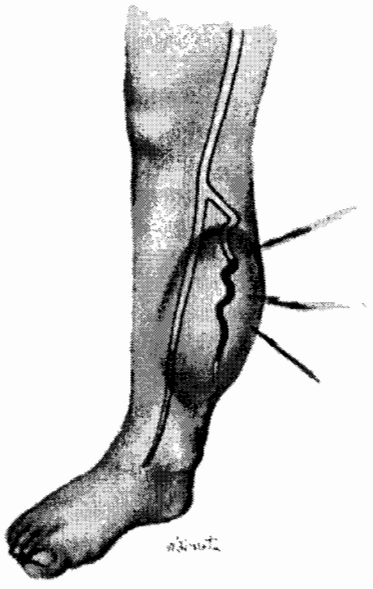


Fig. 21-9. Prezentarea clinică a trombozei venoase superficiale. Apare înroșirea, tensiunea și tumefierea de vecinătate a venei superficiale trombozate palpabile.

este asociată cu varicozități venoase și poate coexista cu TVP. Asocierea ei cu injectarea de substanță de contrast poate fi minimizată prin îndepărtarea contrastului cu ser fiziologic heparinizat. De obicei, diagnosticul este evident. Investigațiile imagistice bidimensionale au o acuratețe crescută pentru confirmarea diagnosticului și ar trebui realizate în special când este prezentă tumefierea pentru a exclude o afecțiune venoasă profundă concomitentă.

Simptomele persistă de obicei 2-3 săptămâni. Agenții antiinflamatori nesteroidieni diminuează semnificativ durerea. Pacienților le este recomandat repausul absolut la pat. Orice activitate se realizează cu membrul pelvin înfășurat în fașă elastică. Dacă trombusul se extinde la nivelul joncțiunii safenofemurale, pacientul ar trebui să aibă vena safenă deconectată de vena femurală comună sau sub tratament anticoagulant.

Tromboflebita migrans

Tromboflebita migrans, o cauză a episoadelor recurente de tromboflebită superficială, poate fi asociată cu malignități viscerale, boala Buerger, stări de hipercoagulabilitate, afecțiuni vasculare sistemice ale colagenului și discrazii sanguine. Interesarea venelor profunde și a celor viscerale a fost descrisă în aceste condiții. Prezența acestei stări alertează clinicianul pentru a depista cauza subiacentă.

Tromboza venei subclavia

Tromboza venei subclavia (TVS) poate fi asociată cu o anomalie anatomică a orificiului toracic, poate apare în legătură cu plasarea unui cateter venos central sau la pacienții cu stări de hipercoagulabilitate. Daca rămâne netratată, 25-74% dintre pacienții afectați vor necesita o limitare a activităților, dintre care peste 12% vor prezenta embolii pulmonare, iar 1% vor deceda. Acele cazuri legate de o anomalie a orificiului toracic reprezintă 0,5-1,5 % din totalul trombozelor venoase și deseori se asociază cu activități epuizante efectuate de către pacient. Aceste cazuri se referă la sindromul Paget-Schroetter sau „tromboza de efort". Tromboza cateter-indusă este un eveniment cu frecvență crescută, datorită folosirii mult mai frecvente a venelor centrale pentru acces, nutriție, chimioterapie și monitorizare. Venografia screening la pacienții cu catetere venoase centrale demonstrează că 33-60% au trombuși în segmentele axilosubclaviculare. TVS clinic evidentă se dezvoltă la 3% dintre acești pacienți.

Pacienții cu TVS acuză prezența unui braț tumefiat, inflamat și hipertensiune venoasă a membrului superior afectat. Venele colaterale sunt de obicei vizibile de jur împrejurul umărului și a peretelui toracic. Pacienții descriu o durere acută care este exacerbată prin exerciții. Examinarea Doppler bidimensională color a înlocuit venografia cu substanță de contrast în diagnosticul trombozei venoase a membrului inferior, dar nu și în cazul investigațiilor extremității superioare. Venografia are o acuratețe de diagnosticare crescută, când se realizează prin plasarea unui cateter în vena bazilică. TVS tipic este prezentat în Fig. 21-10.

Datele susțin rolul anticoagulării convenționale la toți pacienții cu TVS pentru profilaxia embolismului pulmonar și pentru reducerea simptomelor reziduale. Tratamentul chirurgical agresiv concentrat asupra îndepărtării cheagului nu este recomandat ca terapie pe termen lung. Pacienții activi din punct de vedere fizic, diagnosticați cu TVS în fază acută, ar trebui supuși trombolizei direcționate prin cateter. Protocoalele actuale recomandă urokinaza eliberată printr-un cateter plasat prin trombus. Acest procedeu este încununat de succes în peste 50 % din cazuri și identifică cauza anatomică a trombozei (Fig. 21-11).

Deși durata de corecție este încă dezbătută, majoritatea chirurgilor sunt de acord că leziunile venoase extrinseci și intrinseci ar trebui tratate agresiv. Aceasta înseamnă eliminarea compresiei de la nivelul spațiului costoclavicular prin rezecția transaxilară a primei coaste, sau o claviculectomie medială. Cea dintâi metodă este folosită când un abord direct al venei nu este necesar; cea de-a doua este folosită în condițiile în care vena necesită reparații.

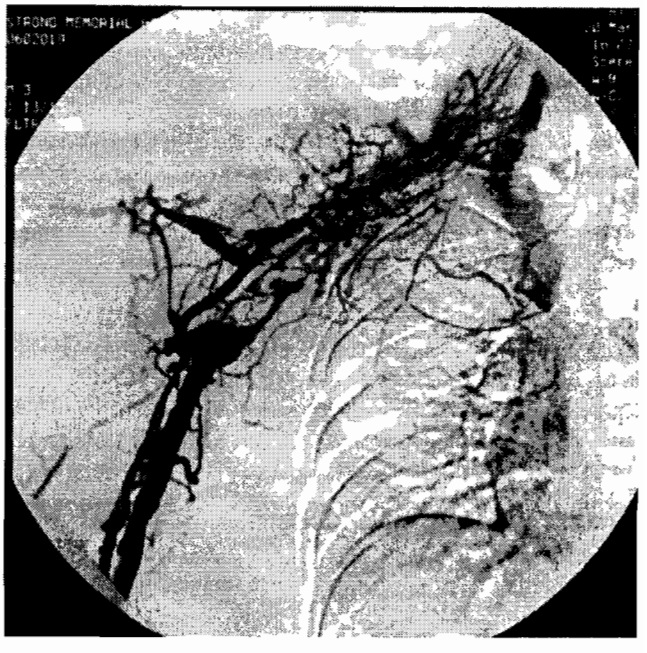


Fig. 21-10. O venogramă a venei bazilice arată o tromboză tipică indusă de efort a venei axilare. Acest sindrom se referă la sindromul Paget-Schroetter sau „tromboza de efort".

Fig. 21-11. Trombusul de la nivelul venei axilare poate fi lizat folosind urokinază administrată prin cateter. Aceasta permite vizualizarea cauzei, care în aceste cazuri este aproape întotdeauna compresiunea extrinsecă la nivelul spațiului costoclavicular între capătul medial al claviculei și prima coastă.

Tromboza venei cave inferioare

Tromboza venei cave inferioare este consecința unei invazii tumorale sau a propagării trombusului de la nivelul venelor iliace. Tumorile venei cave sunt rare și de obicei sunt maligne și au un prognostic slab. Ele pot fi primare,de tipul leiomiosarcomului, sau secundare, de tipul hipernefromului sau sarcomului retroperitoneal. Simptomele și semnele depind de segmentul venei cave afectat de către tumoră și de gradul de obstrucție al organelor adiacente. Afectarea cavei suprahepatice poate cauza sindromul Budd-Chiari. Diagnosticul poate fi făcut printr-o serie de metode imagistice, incluzând rezonanța magnetică (RMN), tomografia computerizată (CT), ultrasonografia și cavografia cu substanță de contrast.

Cea mai frecventă cauză de obstrucție a venei cave este cea iatrogenă, rezultând prin ligaturarea, plicaturarea sau inserția unor dispozitive la nivelul cavei, cu caracter parțial obstructiv. Orice dispozitiv de filtrare caval poate deveni total obstructiv prin captarea unui trombus masiv, cauzând reducerea bruscă a întoarcerii venoase și a debitului cardiac. La un pacient cunoscut cu embolism pulmonar în antecedente, reprezintă o eroare gravă a pune hipotensiunea apărută pe seama embolismului pulmonar recurent și a trata pacientul cu agenți vasopresori. În această situație, cauza hipotensiunii poate fi hipovolemia funcțională care poate fi confirmată prin măsurarea presiunii venoase centrale. Tromboza venei renale poate fi consecința unei extensii a trombozei venei cave inferioare, dar cel mai frecvent poate apare în asociere cu un sindrom nefrotic. Poate fi o sursă de tromboembolism și a fost tratată cu succes prin plasarea suprarenală a unui filtru Greenfield.

Tromboza venoasă visceral

Tromboza venoasă mezenterică este o cauză rară, dar deseori fatală de ischemie intestinală. Pacienții acuză simptome abdominale nespecifice. Durerea, invers proporțională ca intensitate cu modificările abdominale depistate, este frecventă. Spre deosebire de ischemia arterială, progresia ischemiei venoase este lentă. Omiterea diagnosticului sau întârzierea stabilirii lui sunt situații frecvente. Analizele de laborator nu sunt utile de obicei. Tomografia computerizată abdominală este cea mai buna metodă de diagnosticare pentru evidențierea prezenței trombusului la nivelul venei mezenterice superioare. Investigațiile imagistice color bidimensionale sunt utile, în special dacă se realizează precoce în cursul afecțiunii. Evenimentul poate fi spontan, și idiopatic, sau asociat cu hipercoagulabilitatea, pancreatita, traumatisme, ciroză, splenomegalie sau infecție. Policitemia este cea mai frecventă situație asociată. Scopul tratamentului este de a preveni necroza intestinală, sau dacă necroza intestinală deja a apărut, se indică rezecția segmentului neviabil. Tratamentul anticoagulant cu heparină este conduita medicală de elecție. Pacienții cu peritonită locală sau difuză, ar trebui supuși explorării abdominale.

Tromboza venei portă poate apare la nou-născut, de obicei secundar propagării tromboflebitei septice a venei ombilicale. Dezvoltarea colaterală conduce la apariția varicelor esofagiene. La adult, tromboza venelor portă, hepatică, splenică sau mezenterică superioară poate apare spontan, dar, de obicei, este asociată cu ciroza hepatică sau o stare de hipercoagulabilitate.

Tromboza venei hepatice (sindromul Budd-Chiari) de obicei produce hepatomegalie masivă, ascită și insuficiență hepatică. Ea poate apare în asociere cu o afecțiune congenitală a țesutului conjunctiv, endoflebită sau policitemia vera. Unele succese au fost înregistrate folosind o metodă directă de abord a afecțiunii congenitale, tratamentul uzual fiind acela de realizare a unui șunt portocav latero-lateral, ce permite decompresiunea hepatică.

Dezvoltarea infecției pelviene după un avort, infecție tubulară sau infecție puerperală, poate conduce la apariția tromboflebitei septice a venelor pelvice și trombembolism septic. Ligaturarea venei ovariene și a venei cave a reprezentat tratamentul tradițional, dar accentul ar trebui pus pe realizarea drenajului sau pe excizia abcesului și antibioterapia corespunzătoare. Este potrivită de asemenea și folosirea unui filtru Greenfield în această situație, deoarece este confecționat din oțel inoxidabil inert și evită dezvoltarea unui abces intraluminal, care poate apare după ligaturarea venei cave, așa cum s-a demonstrat experimental de către Peyton și asociații săi în 1983.

Trombembolismul pulmonar

Embolismul pulmonar este a treia cauză de deces prin afecțiuni cardiovasculare, după infarctul miocardic și stopul cardiac. S-a estimat că produce o rată generală de mortalitate între 50.000 și 200.000 indivizi anual. Ea este cea mai frecventă formă de deces prevenibilă în spital. Se estimează că 5 ‰ adulți supuși intervențiilor chirurgicale majore vor deceda prin embolism pulmonar masiv.

Virchow a recunoscut primul asocierea dintre tromboza venoasă și embolismul pulmonar, după practicarea autopsiei la 76 de pacienți cu trombi obstructivi la nivelul arterei pulmonare, și care au provocat ulterior decesul. A devenit evident în rapoartele efectuate de către anatomopatologi, că embolismul pulmonar ar putea fi bine tolerat de către unii pacienți, care mor ulterior din alte cauze. Spectrul complet al afecțiunii cuprinde embolismul minor asimptomatic până la moartea subită prin embolism masiv. Studiile autopsice au demonstrat prezența unei incidențe a embolismului pulmonar fatal până în anii '70 de 10-15%. Cu o profilaxie agresivă, incidența a fost redusă la 6%.

Tabelul 21-4
Manifestările clinice ale embolismului pulmonar major

Simptome	Incidență (%)	Semne	Incidență (%)
Dispnee	80	Tahipnee	88
Teamă de moarte	60	Tahicardie	63
Durere pleurală	60	Accentuarea P_2	60
Tuse	50	Raluri	51
Hemoptizie	27	S_3 sau S_4	47
Sincopă	22	Frecătură pleurală	17

SURSA: Date ale Urokinase Pulmonary Embolism Trial: A National Cooperative Study. *Circulation* 2(suppl):47, 1973.

Manifestări clinice. Semnele și simptomele unui episod embolic depind în principal de magnitudinea embolului, și mai puțin de extensia lui, și de statusul cardio-pulmonar al pacientului. Mai puțin de 33% dintre pacienții cu embolism pulmonar dovedit prezintă semnele clinice ale trombozei venoase. Diagnosticul este nesuspectat la majoritatea pacienților care decedează prin embolism pulmonar. Marea majoritate a pacienților dezvoltă brusc durere toracică sau dispnee. Alte simptome precoce pot include tahipneea, diaforeza și anxietate marcată. Hemoptizia este un semn rar și apare tardiv în cursul afecțiunii, reprezentând infarctul pulmonar. Obiectiv, pacientul cu embolism major prezintă tahicardie, zgomotul pulmonar secund crescut, cianoză, turgescența venelor jugulare și diferite grade de colaps. Mai puțin frecvent, poate fi prezența wheezing-ului, frecătura pleurală, imobilitatea peretelui toracic, raluri, subfebrilitate, galop ventricular și descompunerea zgomotului pulmonar secundar. Incidența acestor semne găsită de Urokinase Pulmonary Embolism Trial, este prezentată în Tabelul 21-4.

Diagnosticul diferențial include perforația esofagiană, pneumonia, șocul septic și infarctul miocardic. Deoarece toate aceste entități clinice pun viața în pericol, este obligatoriu ca o metodă să fie formulată pentru a confirma sau infirma diagnosticul. Investigațiile de laborator, în general, nu sunt foarte utile în diagnosticul diferențial, deși numărul leucocitelor este sub 15000 mm^3, și ar putea fi sugestiv în prezența unui infiltrat pulmonar, pentru a ne ajuta la excluderea pneumoniei.

Studii diagnostice. ***Electrocardiografia.*** Valoarea principală a electrocardiografiei (ECG) este de a exclude un infarct miocardic. În prezența unui embol pulmonar, ECG poate avea modificări de suprasarcină a ventriculului drept de tipul modelelor S1, Q3, T3. Această situație apare în 16% din cazurile cu embolism pulmonar evident. Mult mai frecvent, ECG prezintă modificări nespecifice ale segmentului ST și undei T, care nu au valoare diagnostică.

Radiografia toracică. Valoarea principală a radiografiei toracice este de a exclude alte probabilități de diagnostic de tipul pneumoniei, pneumotoraxului, perforației esofagiene sau insuficienței cardiace congestive. Deși lărgirea vaselor centrale, asimetria markerilor vasculari cu ischemia segmentară sau lobară (semnul Westermark) sau exudatul pleural pot sugera embolism pulmonar, ele sunt rareori suficiente pentru stabilirea diagnosticului. Radiografia toracică este obligatorie în interpretarea aspectului plămânilor, deoarece orice densitate radiografică sau evidențierea unei afecțiuni cronice a plămânilor poate fi un defect de perfuzie a acestora, și nu un embolism pulmonar. Infarctul pulmonar ca o consecință a embolismului este rareori depistat. O densitate în formă triunghiulară se poate întâlni de obicei pe radiografia toracică (Fig. 21-12).

Presiunea gazelor arteriale. Hipoxemia, cu o presiune Pa_{O_2} mai mică de 60 mm Hg, este foarte sugestivă pentru embolismul pulmonar, în special când radiografia toracică nu prezintă nici o altă patologie pulmonară. Presiunea Pa_{O_2} scăzută se consideră a fi consecința șuntării prin supraperfuzia plămânului neafectat (neembolizat) și a unui gradient larg al oxigenului alveolo-arterial prin debitul cardiac redus. Reducerea arterială a P_{CO_2} care urmează embolismului major, este cea mai discriminatoare investigație, deoarece hipoxemia este prezentă într-o serie de afecțiuni care pot fi greșit interpretate, ca embolism masiv (de exemplu șocul septic). Dacă hipoxemia și hipocapnia nu sunt prezente, diagnosticul de embolism major la o serie de pacienți sever bolnavi este neobișnuit, și ar trebui să ne gândim la o altă alternativă de diagnosticare.

Presiunea venoasă centrală. Presiunea venoasă centrală scăzută (PVC) exclude, teoretic embolismul pulmonar ca și cauză principală a hipotensiunii, deoarece embolismul masiv apare întotdeauna însoțit de supraîncărcarea ventriculului drept și presiune crescută în atriul drept. Presiunea crescută de la nivelul atriului drept poate fi tranzitorie, prin adaptarea hemodinamică ce apare, iar în embolismul subacut sau cronic, presiunea venoasă centrală poate fi normală.

Investigațiile imagistice pulmonare. Cel mai frecvent folosit test diagnostic este evaluarea perfuziei plămânului. O imagine normală exclude un embol pulmonar major, dar una anormală nu confirmă diagnosticul. La un pacient nehipotensiv cu o radiografie toracică normală, scan-ul pul-

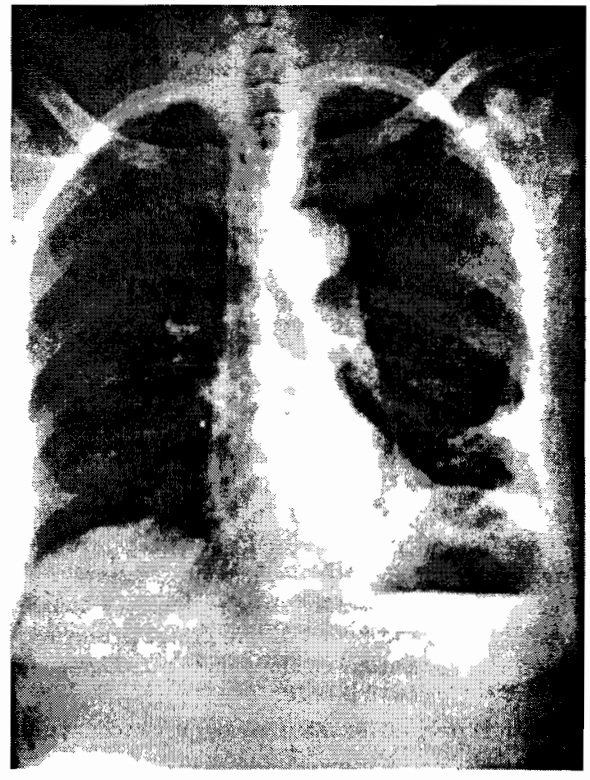
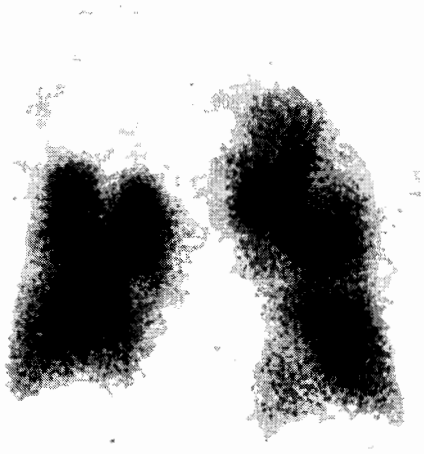
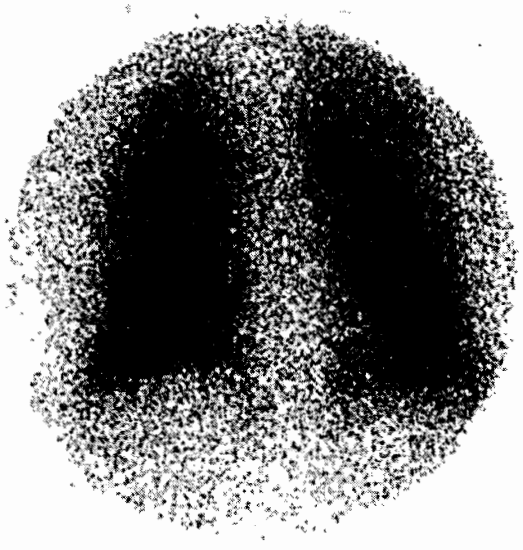


Fig. 21-12. Radiografia toracică demonstrează prezența unei arii de infarctizare periferică în formă triunghiulară, pe partea stângă.



A



B

Fig. 21-13. *A.* O imagine obținută prin perfuzarea de radionuclid, după injectarea intravenoasă de albumină macroagregată marcată ^{99}Tc, ce evidențiază un defect de vascularizare la nivelul plămânului drept. *B.* Imagine realizată cu ^{133}Xe ce evidențiază o ventilație normală. Aceste caracteristici sugerează diagnosticul de embolism pulmonar.

monar este un test screening util, care are o validitate crescută în funcție de mărimea defectului de perfuzie a circulației lobare (Fig. 21-13). Defectele mici ale perfuziei periferice sunt mult mai dificil de interpretat, deoarece pneumoniile, atelectazia sau alte anomalii de ventilație alterează perfuzia pulmonară. Când raportul ventilație/perfuzie pulmonară este interpretat ca având probabilitate crescută diagnostică, acuratețea lui comparativ cu angiografia pulmonară este de 96%.

Arteriografia pulmonară. Arteriografia selectivă pulmonară este metoda cu acuratețea cea mai mare de confirmare a prezenței emboliilor pulmonari și ar trebui realizată pentru orice raport echivoc ventilație/perfuzie pulmonară. Procedeul este invaziv, necesitând trecerea unui cateter cardiac în artera pulmonară pentru injectarea în bolus a substanței de contrast. Se pot obține o serie de radiografii, care subliniază aria cu perfuzie redusă și care arată defectele de circulație sau marginile rotunde ale embolului (Fig. 21-14). Întreruperea bruscă a circulației substanței de contrast la nivelul arterelor pulmonare mici, este mult mai dificil de interpretat, în special dacă se asociază o afecțiune pulmonară cronică care obliterează vasele pulmonare. Procedeul poate fi realizat cu risc scăzut, deși pacienții cu hipertensiune pulmonară și cei cardiaci au un risc crescut, care de obicei este situat ca rată de mortalitate intre 0,3-0,5%. Evitarea injectării substanței de contrast, la nivelul arterei pulmonare principale, minimalizează complicațiile și rata mortalității. Informații adiționale folositoare sunt obținute anterior injectării contrastului prin măsurarea presiunii arteriale pulmonare. O angiogramă pulmonară normală exclude diagnosticul de embolism pulmonar la pacienții cu boala în fază acută.

Fig. 21-14. O angiogramă pulmonară selectivă ce demonstrează absența fluxului la nivelul ramurilor arterei pulmonare stângi datorită unei obstrucții date de un embol voluminos la nivelul arterei pulmonare principale stângi.

Fiziopatologie. Se estimează că 85-90% din toții embolii pulmonari își au originea la nivelul venelor extemității inferioare, și restul se dezvoltă la nivelul inimii drepte sau a altor vene. Odată ce embolusul s-a fixat și a întrerupt fluxul sanguin pulmonar, raportul ventilație/perfuzie regională crește, plămânul răspunzând prin bronhoconstricție la reducerea ventilației. Acest răspuns este mediat prin reducerea locală a debitului CO_2, deoarece ea poate fi prevenită prin ventilație cu concentrație crescută de CO_2. Bronhoconstricția este exacerbată prin eliberarea serotoninei de către trombocitele aderente la embol. Abilitatea heparinei de a inhiba eliberarea de serotonină aduce o justificare în plus utilizării precoce a acestei substanțe. Alți agenți vasoactivi, de tipul histaminei și prostaglandinelor pot juca și ei un rol în acest proces, dar efectul net este reducerea dimensiunilor căilor aeriene periferice, reducerea volumului pulmonar și a complianței pulmonare statice (de repaus). Hipoxemia care

Tabelul 21-5
Stratificarea trombembolismului pulmonar

Categorie	Semne și simptome	Presiuni gazoase	PA ocluzivă (%)	Hemodinamică
Minor	Anxietate	Pa_{O_2} < 80 mmHg	20-30	Tahicardie
	Hiperventilație	Pa_{CO_2} < 35 mmHg		
Major	Dispnee	Pa_{O_2} < 65 mmHg	30-50	CVP crescut, PA > 20 mmHg, răspunde la resuscitare
	Colaps	Pa_{CO_2} < 30 mmHg		
Masiv	Dispnee	Pa_{O_2} < 50 mmHg	> 50	CVP crescut, PA > 25 mmHg, necesită presoare inotrope
	Șoc	Pa_{CO_2} < 30 mmHg		
Cronic	Dispnee	Pa_{O_2} < 70 mmHg	> 50	CVP crescut, PA > 40 mmHg
	Sincopă	Pa_{CO_2} < 30-40 mmHg		Debit cardiac fix scăzut

caracterizează embolismul major pare a fi datorată dezechilibrului ventilație/perfuzie secundar tulburărilor ventilatorii descrise mai sus, deși investigațiile la unii pacienți evidențiază șuntul adevărat arterio-venos. Deși pot apare unele îmbunătățiri ale Pa_{O_2} după administrarea de oxigen suplimentar, efectele sunt minime. Efectele vasculare pulmonare și cardiace ale embolismului reprezintă o consecință directă a gradului de ocluzie a patului vascular pulmonar. Pierderea a peste 30% din arborele vascular este necesară pentru a începe creșterea presiunii în artera pulmonară principală (PA), de obicei peste 50% dintre ocluzii necesitând reducerea presiunii sistemice.

Tratament. ***Anticoagulare.*** Variațiile hemodinamice descrise anterior reprezintă o modalitate de clasificare a pacienților care folosește patru grade de severitate și este un ghid util de tratament și prognostic (Tabelul 21-5). Gradele minore ale embolismului pot fi de obicei rezolvate cu anticoagulante doar, cu rezultate satisfăcătoare. Perfuzia continuă cu heparină este tratamentul inițial, în doze desemnate a prelungi timpul parțial de tromboplastină la cel puțin de două ori față de valoarea normală (aproximativ 150 unități/kg corp). Majoritatea clinicienilor încep tratamentul anticoagulant oral pentru a permite suprapunerea drogurilor pentru câteva zile, astfel încât timpul de protrombină să se extindă în cursul intervalului terapeutic. Anticoagularea adecvată stopează progresia trombozei și se asociază cu o rată a recurențelor mai mică de 5%.

Terapia fibrinolitică. Embolii sunt supuși disoluției ca o consecință a mecanismului activ fibrinolitic la nivelul circulației pulmonare. Activarea plasminogenului la plasmină, care se găsește în concentrație crescută în circulația pulmonară, promovează acest efect fibrinolitic. Agenții fibrinolitici au fost administrați pentru a crește rata fenomenelor litice după embolismul pulmonar. Activatorul tisular al plasminogenului (t-PA) acționează mult mai rapid decât urokinaza, dar ambele au preț crescut, și se asociază cu o incidență crescută a complicațiilor hemoragice. Indicațiile tratamentului fibrinolitic includ orice pacient bolnav în stare critica cu un embol pulmonar. Complicațiile hemoragice pot fi reduse prin realizarea unei anamneze minuțioase, insistând asupra istoricului neurologic în scopul eliminării pacienților cu orice tip de patologie cerebrală, minimalizând punctiile venoase și arteriale, stopând administrarea de heparină și identificând orice altă cauză posibilă de sângerare.

Avantajul terapiei trombolitice poate la fel de bine să îmbunătățească rezoluția tromboembolismului major, așa după cum a fost demonstrat de către Sharma și colaboratorii. Studiile efectuate de aceștia la pacienții tratați cu urokinază sau streptokinază au arătat apariția restaurării volumului sanguin capilar pulmonar și a capacității de difuziune la două săptămâni de tratament a pacienților doar cu heparină și anticoagulante. Motivul de continuare a tratamentului până la 1 an nu a fost bine determinat, dar s-a crezut a fi legat de rezoluția mult mai completă a fenomenului de embolie, permițând apariția unui proces litic natural mult mai eficient sau o îndepărtare mai bună a trombilor din circulația venoasă periferică, prevenind embolismul recurent silențios. Dealtfel, pacientul care nu este în stare de șoc și care nu are contraindicații absolute, ar trebui tratat cu un agent fibrinolitic.

Întreruperea venei cave. La unii pacienți, anticoagulantele nu pot fi folosite datorită afecțiunilor asociate (de exemplu boala ulceroasă peptică) și managementul terapeutic trebuie direcționat spre un mijloc mecanic de protecție împotriva embolismului recurent, care trebuie exclus din timp (vezi Tabelul 21-3). Alți pacienți la care anticoagulantele par a fi eficiente și tolerate, au fost depistați cu embolism recurent și devin astfel candidați la intervenția chirurgicala. A treia indicație este atunci când a apărut o complicație a tratamentului anticoagulant, forțând întreruperea tratamentului sau lăsând pacientul cu TVP netratat. Altă indicație a filtrului venei cave este protecția împotriva embolismului recurent la un pacient supus unui embolism pulmonar masiv ce a necesitat embolectomie deschisă sau per cateter. La acești pacienți, în ciuda realizării unei embolectomii satisfăcătoare, la nivelul circulației pulmonare, cauza inițială a trombozei venoase rămâne netratată, putând apare embolismul recurent.

Există două indicații relative adiționale pentru filtrul plasat la nivelul venei cave la un pacient cu TVP activă sau recentă. Una dintre ele este pacientul cu risc crescut în vârstă de peste 40 de ani, obez și care are o afecțiune medicală severă asociată (de exemplu afecțiune cardiacă), cancer sau un istoric de embolism în antecedente și care este supus unui procedeu major abdominal sau vascular. A doua indicație relativă este pacientul la care 40-50% din patul vascular a fost obstruat (sever) și care nu poate tolera emboli adiționali, în special dacă există și o afecțiune cardiacă sau pulmonară asociată.

Embolectomia pulmonară. Abordul chirurgical direct al embolismului pulmonar poate fi urmărit înapoi în timp până

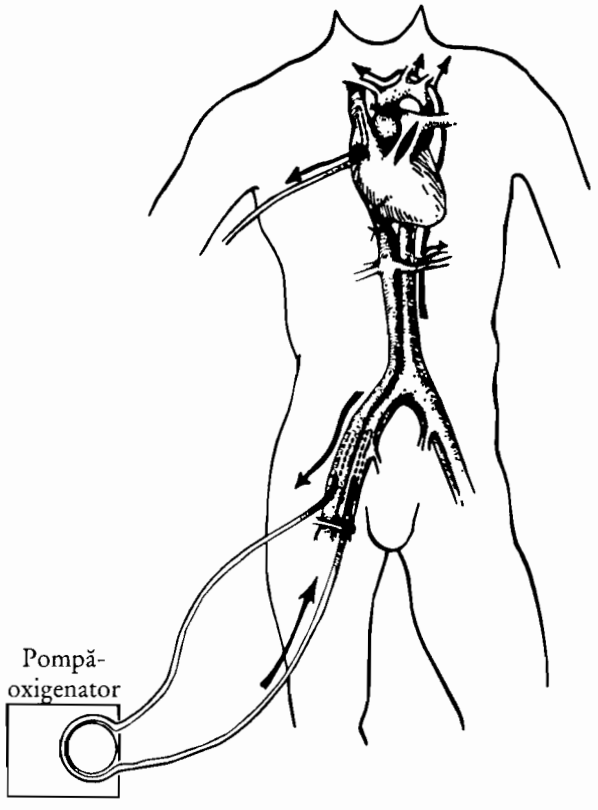


Fig. 21-15. Pacienții care prezintă un embolism pulmonar masiv cu șoc și insuficient răspuns la resuscitare și care nu sunt candidați la o terapie trombolitică, trebuie susținuți printr-un bypass parțial și luați în considerare pentru realizarea unei embolectomii pulmonare deschise. Artera femurală și vena pot fi canulate sub anestezie locală, așa după cum s-a arătat. Pacientul va suporta ulterior o sternotomie sub anestezie generală, timp în care o canulă poate fi inserată la nivelul venei cave superioare pentru realizarea unui bypass cardiopulmonar total. Artera pulmonară principală este deschisă și embolii sunt extrași prin forceps și sucțiune. (După: *Greenfield LJ: Complication of venous thrombosis and pulmonary embolism, în Greenfield LJ (editor): Complications in Surgery and Trauma. Philadelphia, Lippincott, 1984, cu permisiune.*)

la Trendelenburg (1908), care a demonstrat fezabilitatea embolectomiei pulmonare experimentale, dar care nu a avut succes clinic. A rămas ca discipolul său, Kirschner (1924) să confirme posibilitatea embolectomiei cu înregistrarea unor rezultate clinice încununate de succes. Deoarece acest procedeu a fost încercat în absența suportului circulator, folosind abordul direct al arterei pulmonare prin toracotomie, numărul de supraviețuitori a fost foarte redus și primul caz încununat de succes în Statele Unite a fost raportat în 1958 de către Steenburg. Prima embolectomie deschisă încununata de succes în cursul unui bypass cardiopulmonar a fost raportată de Sharp în 1962. De atunci, suportul parțial prin bypass a fost folosit la pacienții cu șoc. Este folosită anestezia locală, vena și artera femurală fiind canulate pentru bypass-ul venoarterial. Echipamentul este complet portabil (Fig. 21-15) și pacienții pot fi susținuți în cursul arteriografiei pulmonare și apoi transportați în sala de operație, tolerând mult mai bine anestezia generală și sternotomia, fiind menținut bypass-ul cardioplumonar parțial.

Embolectomia pulmonară de urgență rareori este indicată, dar ar trebui luată în considerare la orice pacient cu embolism pulmonar acut care pare a fi în stadiu preterminal. Acești pacienți rar supraviețuiesc angiografiei urmate de transportul în sala de operație, dar când se întâmplă acest lucru, intervenția chirurgicala nu este necesara în condițiile în care tratamentul fibrinolitic este corespunzător. Stabilirea diagnosticului de embolism pulmonar masiv prin arteriografie pulmonară este obligatorie, deoarece diagnosticul clinic deseori este incorect. Abordul inițial al pacienților care au colaps tranzitor sau hipotensiune sistemică persistentă, ar trebui să includă heparinizare completă și administrarea de substanțe inotrope, dacă este necesar, pentru a susține circulația până ce se confirmă diagnosticul. Isoproterenolul (4 mg în 1000 ml Dextroza 5%) este util inițial datorită efectelor sale bronhodilatatoare și vasodilatatoare și a efectului cardiac inotrop pozitiv. Poate provoca aritmii, necesitând folosirea dopaminei. La pacientul care răspunde la heparină și nu necesită vasopresoare pentru reglarea presiunii

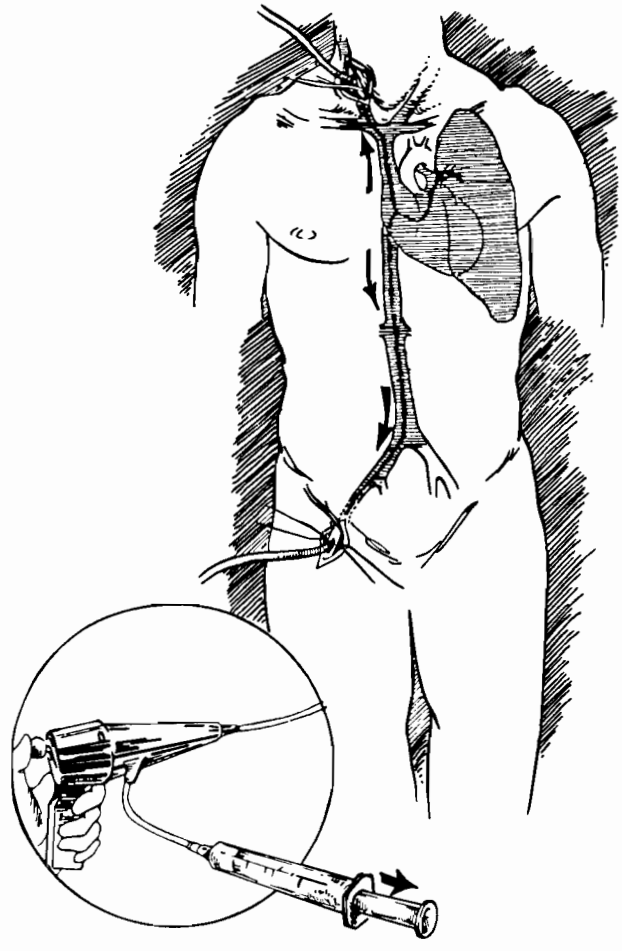


Fig. 21-16. Embolectomia pulmonară transvenoasă poate fi realizată sub anestezie locală pe calea venei jugulare sau femurale. Cateterul în cupă este poziționat sub fluoroscop, adiacent embolului și aspiratorul este aplicat pentru a captura embolul cu ajutorul cupei. În timp ce aspirația este menținută, cateterul și embolul capturat sunt scoase prin venotomie. Încercările multiple permit curățarea patului vascular și restabilirea debitului cardiac. (După: *Greenfield LJ: Complications of venous thrombosis and pulmonary embolism, în Greenfield LJ (editor): Complications in Surgery and Trauma. Philadelphia, Lippincott, 1984, cu permisiune.*)

sistemice sau debitului urinar, monitorizarea atentă este esentiala pentru a determina modul în care anticoagulantele și fibrinoliticele vor controla afecțiunea. Embolectomia pulmonară deschisă are o rată a mortalității de aproximativ 50%, o hemoragie pulmonară necontrolabilă putând urma refacerii pe cale deschisă a perfuziei pulmonare.

O metodă alternativă, folosind anestezie locală, a fost sugerată de Greenfield și colaboratorii săi pentru îndepărtarea transvenoasă a embolilor pulmonari. Un dispozitiv în forma de cupă atașat la un cateter detașabil este inserat la nivelul venei jugulare sau femurale, cupa fiind poziționată sub ghidaj fluoroscopic adiacent embolului vizualizat pe arteriografie (Fig. 21-16). Poziția este verificată prin injectarea de substanță de contrast prin cateter. Apoi se practică aspirația embolului în cupă, unde este ținut prin vacuum sucțiune pe măsură ce cateterul și embolusul capturat sunt îndepărtate. Experiența clinică a acestui procedeu efectuat la 32 de pacienți, a demonstrat că embolii au putut fi extrași la 29 dintre ei (91%) cu o rată medie de supraviețuire de 79%. Embolii nu au putut fi îndepărtați când erau mai vechi de 72 de ore sau dacă pacientul a suferit un stop cardiac în momentul efectuării angiografiei, caz în care a fost necesară embolectomia deschisă. Plasarea filtrului Greenfield la nivelul venei cave îndepărtează suficient embolii pentru a produce o restabilire a parametrilor hemodinamici aproape de normal, protejând pacienții de embolismul recurent.

Hipertensiunea pulmonară și tromboembolismul

Embolii pulmonari se pot acumula gradat, de-a lungul unei perioade lungi de timp, dacă ei nu sunt supuși fenomenelor de liză și obliterează patul vascular pulmonar. Tabloul clinic în acest caz este unul de cord pulmonar cronic deoarece hipertensiunea pulmonară semnificativă este o consecință a modificărilor apărute la nivelul patului vascular pulmonar. Simptomele pot fi subtile, doar cu dispnee sau sincopă de efort și apariția pe electrocardiogramă a sarcinii P_2 și a hipertrofiei inimii drepte. Acestea pot să nu fie însoțite de simptome respiratorii semnificative, aceasta putând explica de ce unii pacienți sunt considerați a avea hipertensiune pulmonară primară. Când diagnosticul este realizat, speranța de viață este redusă, dar pacientul poate beneficia de un filtru la nivelul venei cave pentru a preveni embolismul adițional chiar dacă afecțiunea este hipertensiune pulmonară primară, așa după cum au raportat Greenfield și colaboratorii săi. Explicația este că, ei dezvoltă în final insuficiență cardiacă dreaptă ce predispune la embolism pulmonar, care este letal chiar și în condițiile în care este minor. Când apare la acești pacienți după embolism o decompensare cardiopulmonară acută, ei nu au indicație de embolectomie datorită fixării trombilor vechi la nivelul peretelui arterei pulmonare. Ei ar trebui clasați separat (cronici) și tratamentul condus cu anticoagulante administrate pe termen lung sau în unele cazuri ar putea fi luată în considerare trombendarterectomie pulmonară deschisă sau transplant cord-pulmon.

Hipertensiunea pulmonară trombembolică recurentă produce dispnee de efort și semnele hipertrofiei inimii drepte cu cord pulmonar. Prin progresia suprasarcinii inimii drepte, se poate dezvolta o insuficiență tricuspidiană. Această afecțiune poate fi dificil de diferențiat de hipertensiunea pulmonară primară, deși aceasta din urmă este mult mai frecventă la femei sub 20 de ani în absența unui istoric de TVP. Hipertensiunea pulmonară severa este o afecțiune serioasă, limitele speranței de viață fiind de mai puțin de 2 ani de la diagnostic.

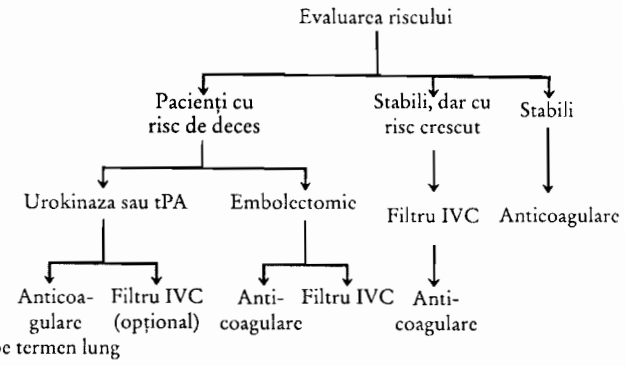


Fig. 21-17. Algoritmul managementului embolismului pulmonar. IVC = vena cavă inferioară; tPA = activator tisular al plasminogenului.

Trombectomia deschisă practicată pentru obstrucție cronică a fost realizată pentru prima dată de către Allison și colaboratorii săi în 1958 și rămâne o posibilitate pentru îmbunătățirea fluxului sangvin pulmonar. Pentru ca un pacient sa fie apt pentru realizarea acestui procedeu obstrucția trebuie să afecteze segmentul proximal al arborelui arterial pulmonar, iar patul distal trebuie să fie permeabil. Bazele fiziologice pentru prezența permeabilității distale după obstrucție proximală sunt reprezentate de fluxul arterial bronșic colateral. Procedeul are o morbiditate semnificativă, dar aceasta a fost diminuată prin creșterea experienței și identificarea factorilor de risc. Daily și colaboratorii săi au realizat trombendarterectomii pulmonare la 127 de pacienți sub întreruperea circulației în condiții de hipotermie profundă, cu o rată a mortalității de 12,6 %. La majoritatea pacienților cu hipertensiune pulmonară severă, perspectiva este sumbră, doar dacă ei nu primesc protecție maximă față de embolismul recurent, care a constat așa după cum descriu experimentele efectuate în terapia anticoagulantă și plasarea unui filtru la nivelul venei cave.

Fig. 21-17 prezintă un algoritm pentru managementul embolismului pulmonar.

Varicele venoase

Varicele reprezintă cea mai frecventă afecțiune vasculară întâlnită la om. O definiție a varicelor care conduce la unificarea tuturor teoriilor asupra cauzelor afecțiunii, a fost realizată de către Carl Arnoldi, care le-a descris ca pe „orice venă dilatată, elongată sau sinuoasă, indiferent de dimensiunile ei".

Etiologie. Există patru factori care afectează dezvoltarea și progresia bolii varicoase: ereditatea, hormonii sexuali feminini, forța hidrostatică gravitațională și forțele dinamicii musculare. Predispoziția familială față de dezvoltarea varicozităților poate reprezenta cel mai important factor predispozant. Hormonii sexuali feminini au un efect profund la nivelul venelor superficiale ale extremității inferioare. Varicele venoase apar cel mai frecvent în sarcină, de obicei în primul trimestru (70-80 %) când corpul galben secretă progesteron. Progesteronul este cunoscut ca inhibitor al contractilității mușchilor netezi și stimulator al distensibilității venoase. Aceste efecte sunt maxime în prima zi a ciclului menstrual, când efectele progesteronului sunt amplificate de estrogeni. Forțele hidrostatice produc dilatație venoasă prin greutatea coloanei de sânge transmisă prin valvele incompetente. O altă forță se exercită prin contracția mușchilor

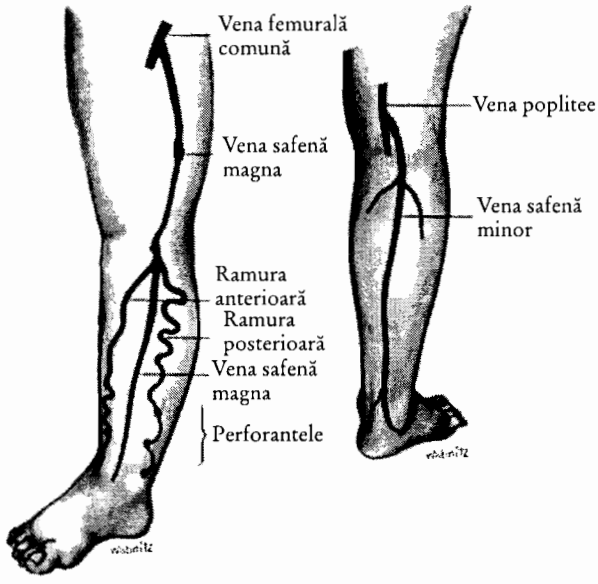


Fig. 21-18. *A.* Traiectul uzual al venei safene mari și al ramurilor sale majore în membrul inferior, susținând faptul că varicozitățile ramurilor apar deseori. Sunt prezentate venele perforante, posterior și superior de maleola medială. *B.* Traiectul obișnuit al venei safene minor este evidențiat la nivelul membrului inferior.

venelor adiacente pe calea sistemului perforant. Aceste forțe, de obicei, depășesc 150 mmHg.

Manifestări clinice. Distribuția obișnuită a varicelor este dedesubtul genunchiului la nivelul ramurilor safenei magna (Fig. 21-18). Simptomele asociate cu varicozitățile venoase sunt durerea nespecifică și greutatea în membrul pelvin care pot fi atribuite congestiei și stagnării sângelui la nivelul sistemului venos superficial dilatat. Aceste simptome se agravează cu trecerea timpului, necesitând repausul pacientului cu piciorul ridicat pentru a obține diminuarea lor. Fașa elastică cu menținerea unei presiuni de 20-30 mmHg poate realiza o ușurare a simptomelor la acei pacienți a căror meserie necesită perioade lungi de stat în picioare sau în șezut. Deși poate apare un edem moderat asociat varicozităților, de obicei reflectă incompetența adițională a sistemului venos profund sau perforant sau alte condiții medicale, de tipul insuficienței cardiace sau renale. Crampele nocturne asociate la nivelul piciorului pot fi diminuate prin administrare de sulfat de chinină, care reduce iritabilitatea musculară.

Diagnostic. Testul Trendelenburg este util în realizarea diferențelor dintre varicele primare și alte condiții severe de varice secundare ce însoțesc boala venoasă profundă. În cadrul testului Trendelenburg, gamba este ridicată pentru a evacua venele, apoi se aplică o presiune exercitată manual sau cu garoul la nivelul joncțiunii safeno-femurale (Fig. 21-19). Cu pacientul în ortostatism, membrul inferior este evaluat din punct de vedere al umplerii sangvine la nivelul varicozităților. Umplerea gradată apare la pacienții sănătoși, când venele perforante sunt competente. Umplerea rapidă apare dacă perforantele sunt incompetente. A doua fază a testului constă în inducerea presiunii pentru a observa dacă varicele de la nivelul segmentului superior al coapsei se umplu rapid, indicând incompetența valvei safeno-femurale. Există patru rezultate posibile ale acestui test. Rezultatul real negativ apare când există doar o umplere gradată în treimea distală a piciorului cu compresiune locală și cu umplere continuă lentă când se îndepărtează compresiunea. Aceasta indică faptul că valvele venelor perforante (faza I) și a venelor superficiale (faza II) sunt competente. În caz de rezultat fals negativ, îndepărtarea compresiunii externe urmată de o umplere rapidă a venei safene, indică faptul că valvele ei sunt incompetente. Un rezultat fals pozitiv indică faptul că venele perforante sunt incompetente, dar cele superficiale sunt competente. Un rezultat pozitiv indică faptul că ambele sisteme prezintă incompetență valvulară. Aceste principii au fost cristalizate prin folosirea ultrasonografiei bidimensionale Doppler color. Modificările direcției fluxului sunt detectate prin modificarea culorii, valvele venoase putând fi vizualizate pe imaginile scalei de gri.

În cadrul testului Perthes, un garou este plasat în jurul segmentului superior al piciorului și pacientului i se cere să se plimbe. Dacă varicele venoase dispar, sistemul venos profund este permeabil și venele perforante sunt competente. Dacă apare durerea în timpul mersului, sistemul venos profund este obstruat și cel superficial reprezintă sursa majoră a fluxului venos. Ar reprezenta o eroare gravă să excizăm venele superficiale în aceste circumstanțe. Plasarea secvențială a garoului poate fi folosită pentru a defini și izola ariile venelor perforante incompetente (testul Ochsner-Mahorner).

Tratament. Majoritatea pacienților pot fi tratați prin metode conservative, dar dacă se dezvoltă o insuficiență a controlului simptomelor sau apar complicații în plus, induse de staza venoasă, de tipul dermatitei, sângerării, trombozei sau ulcerației superficiale, pacientul poate deveni un candidat la tratament mult mai agresiv.

Două metode de tratament frecvent folosite sunt scleroterapia injectabilă și chirurgia ablativă. Scleroterapia este rezervată acelor pacienți la care nu s-a evidențiat refluxul axial safen. Varicele voluminoase ale coapsei ar trebui îndepărtate chirurgical, deoarece pot induce tromboflebite superficiale după scleroterapie și deseori sunt asociate cu vene perforante voluminoase. Scleroterapia injectabilă distruge endoteliul venei și promovează obstrucția lor prin cicatrizare. Presiunea trebuie aplicată la nivelul venei după injectarea substantei sclerozante pentru a preveni formarea trombusului și ulterior, recanalizarea. Procedeul de injectare constă în plasarea acului și seringii cu pacientul în ortostatism urmată de ridicarea membrului pelvin, injectarea agentului sclerozant și bandajul compresiv la nivelul acestei arii, timp de 2-3 săptămâni. Clorura de sodiu 23,4 % este agentul preferat, dar se pot administra și alte soluții. Indicațiile actuale ale scleroterapiei includ venulele superficiale (<1mm), varicozități cu diametru de 1-3 mm, vene reziduale postoperator, malformații vasculare congenitale reduse predominant venoase, varice hemoragice și varice voluminoase ulcerate. Cele mai frecvente complicații includ hiperpigmentarea, necroza cutanată, durere, anafilaxie și ulcerație.

Scopurile tratamentului chirurgical constau în eliminarea forțelor hidrostatice ale refluxului safen, anihilarea forțelor dinamice ale refluxului venei perforante și eradicarea varicozităților într-o manieră cât mai cosmetic posibilă. Fiecare caz trebuie planificat cu grijă, deoarece stripping-ul obișnuit al venei safene magna de la crosă până la gleznă nu este necesar de obicei. Pacienții cu reflux safen ar trebui să fie supuși stripping-ului crosă-genunchi. Nu este necesar să prelungim stripping-ul dincolo de genunchi, dacă nu exista

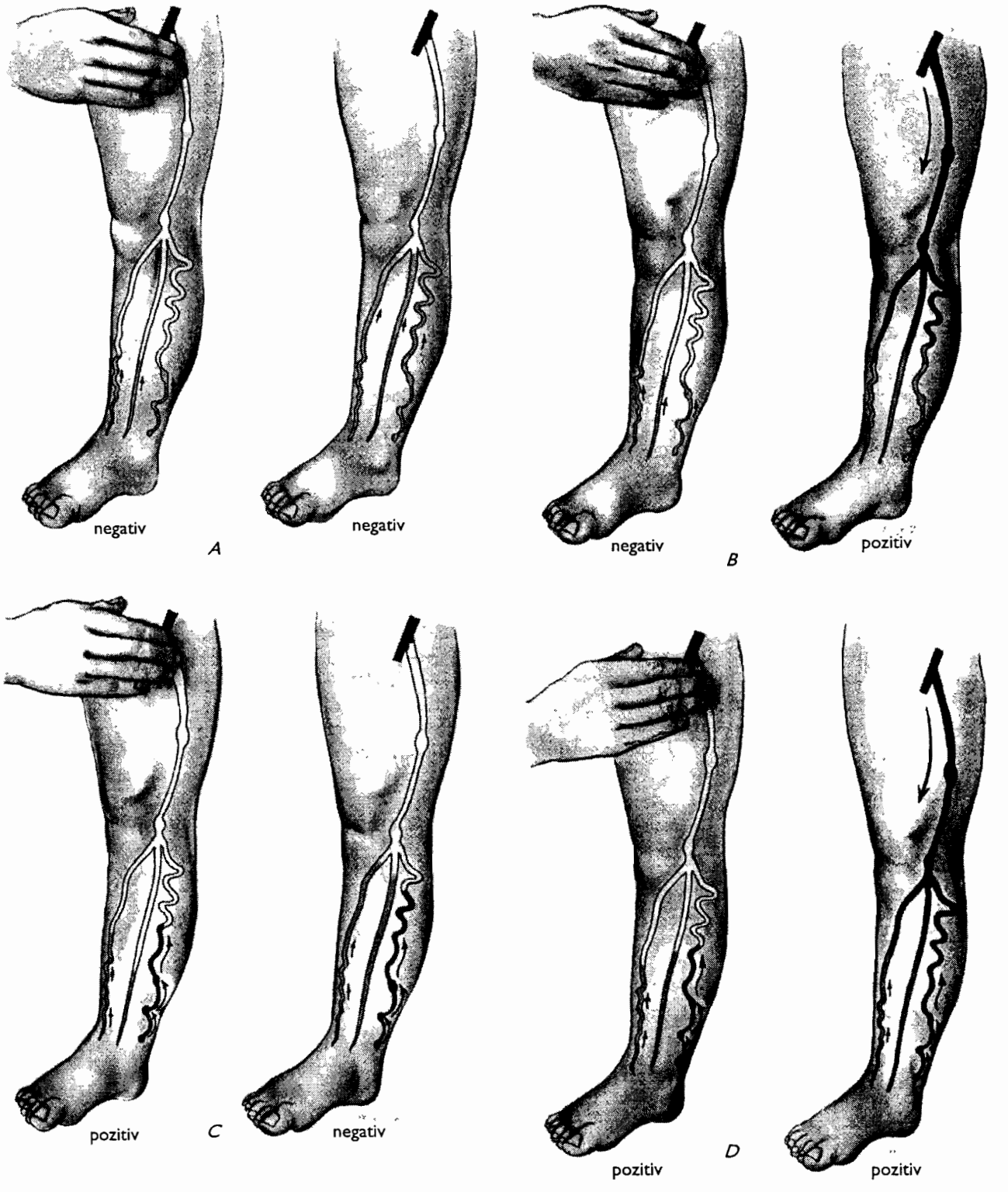


Fig. 21-19. Patru rezultate posibile ale testului de compresiune Trendelenburg. Pacientul este în clinostatism cu membrul inferior ridicat; el sau ea se ridică apoi, exercitându-se în continuare compresiune la nivelul joncțiunii safeno-femurale. *A.* Răspunsul negativ sigur, în care există un flux gradual venos care apare după o perioada de 30 de secunde și continuă fluxul slab și după îndepărtarea compresiunii. *B.* Răspunsul fals negativ. În ortostatism apare un flux gradual la nivelul venelor distale; prin îndepartarea compresiunii apare un flux retrograd rapid la nivelul venei safene. *C.* Răspunsul fals pozitiv. În timpul compresiunii, apare fluxul circulator la nivelul varicozităților superficiale prin incompetența vaselor perforante; prin îndepărtarea compresiunii apare un flux slab la nivelul venelor. *D.* Răspunsul real pozitiv. În ortostatism și în prezența compresiunii există un flux venos la nivelul varicelor prin incompetența venelor perforante. Îndepărtarea compresiunii îmbunătățește fluxul la nivelul venei safene.

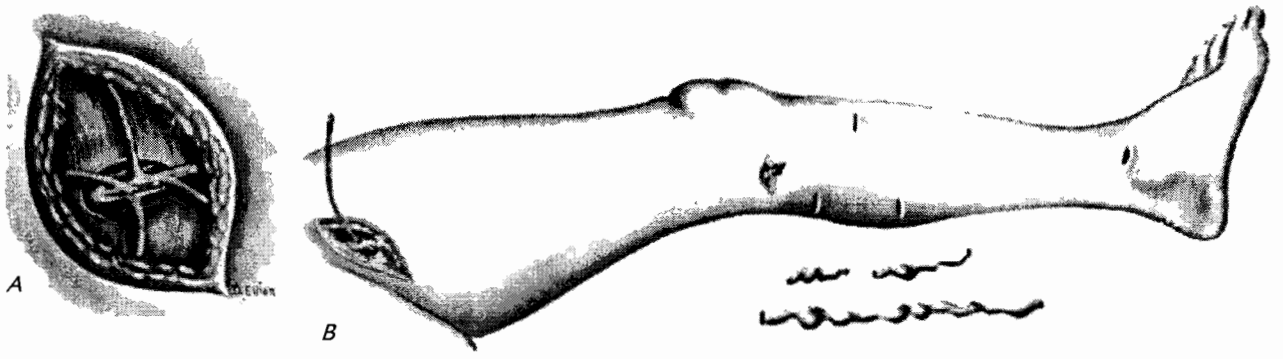


Fig. 21-20. Abordul chirurgical al venei safene pentru ligatura și stripping-ul acesteia. *A.* Incizia la nivelul coapsei, cu evidențierea joncțiunii venei safene magna cu femurala. De notat cele patru ramuri majore ale venei safene, care deseori necesită ligatură și secționare. *B.* O contraincizie la nivelul genunchiului sau a gleznei permite stripping-ul venei safene. Inciziile adiționale permit îndepărtarea ramurilor venoase cu varicozități.

varicozități. Extracția sângerândă a cheagurilor venoase, care sunt marcate preoperator, suplimentează stripping-ul.

Îndepărtarea venei safene magna necesită detașarea ei de la nivelul venei femurale comune și ligaturarea aferențelor ei la nivelul joncțiunii safeno-femurale (Fig. 21-20). Dacă se realizează o incizie la nivelul gleznei, trebuie avut grijă să se evite lezarea nervului safen. Sângerarea poate fi redusă prin folosirea unui garou și ridicarea piciorului în cursul stripping-ului. Inciziile efectuate pentru excizia sângerândă a pachetelor varicoase au 1-2 mm lungime și sunt orientate de-a lungul liniilor cutanate. Echimoza este cea mai frecventă complicație postoperatorie. Incidența poate fi redusă prin plasarea cu atenție a fețelor elastice. Recurențele sunt datorate de obicei incompetenței crosei sau a venelor perforante de la jumătatea coapsei.

Insuficiența venoasă cronică

Insuficiența venoasă cronică sau sindromul posttrombotic se dezvoltă la aproximativ 50 % dintre pacienții cu tromboză venoasă profundă. Se estimează că există 500.000 de pacienți în Statele Unite cu ulcere varicoase. Homans a notat în 1917 că „supraextensia pereților venoși și distrucția valvelor se realizează printr-un mecanism principal care se bazează pe gradul stazei de suprafață care evident interferează cu nutriția tegumentelor și a țesutului cutanat". Este știut în prezent că recanalizarea venelor profunde este consecința incompetenței valvulare, care în schimb are drept rezultat o presiune a coloanei sangvine de peste 100 mmHg care se transmite venulelor, cauzând dezvoltarea de capilare anormale. Aceste noi vase au o permeabilitate crescută la fibrinogen și hematii. Limfocitele și macrofagele sunt recrutate ca răspuns la proteinele extravazate. Manșoanele pericapilare, în încercarea de limitare a extravazării prin celule endoteliale, apar și au drept consecință joncțiunile endoteliale largi. Consecința este îngroșarea și lipodermatoscleroza țesutului subcutanat care produce edemul caracteristic „muscular". Pierderea eritrocitelor are drept consecință depozitele de hemosiderină ce produc pigmentarea caracteristică. Deteriorarea funcției celulelor mononucleare se asociază cu insuficiența venoasă cronică. O capacitate scăzută de proliferare a limfocitelor și monocitelor ca răspuns la diferite provocări se traduce printr-o vindecare slabă sau prelungită a plăgii. Când venele perforante distale devin incompetente, apare o presiune adițională, cu atrofie cutanată ce conduce la necroză și ulcer cronic de stază (Fig. 21-21).

Diagnostic. Diagnosticul insuficienței venoase cronice se realizează de obicei prin inspecția piciorului. Examenul fizic nu aduce informații despre prezența, extensia sau localizarea incompetenței valvulare sau a obstrucției. Imaginile bidimensionale reprezintă cea mai bună metodă de identificare a incompetenței valvulare și obstrucției venoase.

Incompetența valvulară venoasă este ușor de identificat prin investigații bidimensionale. Vena ce urmează a fi studiată este identificată prin investigații imagistice bidimensionale. În timp ce se afișează spectrul velocității, se practică o serie de manevre pentru a reduce la normal gradientul periferic central. Fluxul retrograd este indicat de un spectru inversat și de o modificare a culorii de la albastru la roșu. Refluxul este evaluat la nivelul crosei prin practicarea manevrei Valsalva de către pacient. Un interval de flux retrograd ce depășește 1,5 secunde este considerat anormal. Compresia manuală este folosită deasupra și dedesubtul venei cu probleme. Unii preferă să examineze refluxul venos cu pacientul în ortostatism. Un manșon pneumatic este plasat la diferite niveluri, începând de la 5 cm mai jos de vena în cauză. Spectrul

Fig. 21-21. Ulcer venos cronic extins al membrului inferior. De notat că ulcerațiile sunt localizate deasupra situsurilor venelor perforante incompetente.

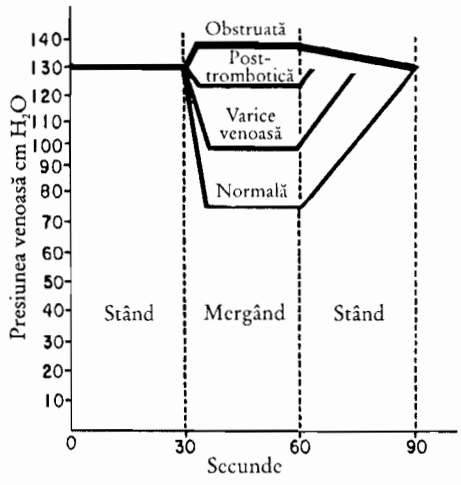


Fig. 21-22. Măsurarea directă a răspunsului presiunii venoase din venele superficiale la nivelul gleznei în condiții de efort. În ortostatism presiunea venoasă este ușor crescută față de presiunea hidrostatică a coloanei extinse de la gleznă la cord. Această presiune este aproximativ aceeași la persoanele sănătoase și la cei cu insuficiență venoasă sau cu obstrucție venoasă cronică în care colateralele venoase s-au format. La mers, persoanele normale prezintă o scădere rapidă a presiunii venoase și o întoarcere ușoară la normal când efortul încetează; pacienții cu varice venoase prezintă o scădere redusă a presiunii la mers, dar o reîntoarcere mai rapidă la normal prin încetarea efortului; pacienții cu vene posttrombotice prezintă o scădere a presiunii venoase la mers și o întoarcere rapidă la normal; pacienții cu obstrucție venoasă prezintă o creștere a presiunii la mers și o revenire la normal, după încetarea efortului.

velocității este înregistrat continuu atât când umflăm, cât și când dezumflăm manșonul. Valvele normale se închid rapid ca răspuns la fluxul sangvin venos temporar. Venele perforante sunt studiate cu pacientul în poziție anti-Trendelenburg. Perforantele sunt identificate ca venele ce se dezvoltă de la nivelul venelor superficiale și penetrează fascia profund, până la nivelul compartimentului muscular. Fluxul exteriorizat prin compresia gambei este indicator al incompetenței valvulare. Valvele venoase sunt vizualizate prin imagini bidimensionale. Valvele normale sunt subțiri și mobile; valvele afectate sunt scurtate și îngroșate, deseori cu material ecogen atașat la nivelul lor.

Obstrucția venoasă este identificată prin aceleași procedee folosite la diagnosticul trombozei venoase acute. După ce vena este identificată prin investigații imagistice bidimensionale, permeabilitatea ei este testată prin compresibilitate și ecografie Doppler. În caz de ocluzie parțială sau recanalizare incompletă, va apare o evoluție rapidă la nivelul imaginii fluxului sangvin care nu se extinde de-a lungul întregii vene. Venele colaterale pot fi vizualizate și o dată reperate sunt utile în realizarea diferenței dintre obstrucțiile acute și cele cronice. O altă caracteristică de diferențiere a obstrucției cronice este dimensiunea redusă a venei comparativ cu distensia ei întâlnită în TVP acută.

Răspunsul fiziologic la refluxul venos poate fi măsurat. Un ac este plasat la nivelul venei dorsale a piciorului și fixat aici. Presiunea venoasă a pacientului poate fi determinată în repaus și la efort. Presiunea în ortostatism este ușor crescută față de forța hidrostatică a coloanei ce se extinde de la atriu la picior. Presiunea de repaus la pacienții cu și fără insuficiență venoasă este similară. În contrast cu pacienții sănătoși, la care presiunea venoasă distală se reduce la mers, pacienții cu sindrom posttrombotic nu au nici un beneficiu de la pompa lor musculară și presiunea venoasă crește (Fig. 21-22). Dacă există o recanalizare insuficientă cu obstrucție persistentă, creșterea fluxului sangvin la efort poate induce o creștere a presiunii venoase cu apariția durerii de ischemie ce se traduce prin claudicație.

Managementul nechirurgical. Scopurile tratamentului sunt de diminuare a simptomelor, de vindecare a ulcerațiilor și de prevenire a ulcerului recurent. Marea majoritate a pacienților pot fi tratați nechirurgical. Deși mecanismul este necunoscut, tratamentul compresiv este cel mai important aspect al managementului terapeutic. Ipotezele conflictuale includ o reducere a presiunii venoase în ambulator, îmbunătățirea microcirculației tegumentului și a țesutului subcutanat și creșterea presiunii țesutului subcutanat care reduce extravazarea fluidului din capilare. Aceasta din urmă este ipoteza cea mai plauzibilă, deoarece metabolismul cutanat se poate îmbunătăți după resorbția fluidelor, permițând o difuziune crescută a oxigenului și a celorlalți nutrienți.

Tratamentul inițial al pacienților cu ulcerație ar trebui să includă o perioadă de repaus la pat absolut, care reduce edemul. Antibioticele administrate sistemic sunt pentru limitarea celulitei. Fețele elastice sunt plasate când edemul se menține. Ariile cu dermatită din vecinătate sunt tratate cu steroizi administrați topic. Pacienții sunt instruiți să poarte fețe elastice pentru tot restul vieții. Se recomandă două perechi de ciorapi elastici pentru a putea fi purtați pe toată durata zilei, alternativ, când o pereche se spală. Recurența ulcerului apare în procent de 16% la pacienții complianți, dar complianța pe termen lung este dificil de realizat la pacienții care refuză să poarte acești ciorapi după vindecarea ulcerului. Unii medici preferă un pansament „în gheata" ce conține o pastă (gheata Unna) în cursul fazei de vindecare a ulcerului. Aceasta conține calamină, oxid de zinc, glicerină, sorbitol, gelatină și silicat de magneziu și aluminiu. Pacienții la care apare o vindecare insuficientă a ulcerului după îngrijire prelungită în ambulator, necesită spitalizare.

Managementul chirurgical. Pacienții selectați pentru intervenția chirurgicală prezintă simptome severe debilitante și un istoric de ulcerații recurente în ciuda tratamentului medical agresiv. Candidații la intervenția chirurgicală ar trebui supuși venografiei ascendente și descendente adăugate investigației imagistice bidimensionale și determinării presiunii venoase în ambulator. Aceste teste aduc date ce permit un plan de tratament individualizat care se adresează ariei specifice de obstrucție sau reflux.

Ligaturarea venei perforante. Vindecarea ulcerelor cronice de stază nu se realizează în absența identificării și ligaturării venelor perforante responsabile de apariția ulcerului. Localizarea tipică a acestor vene este superior și posterior de maleola medială. Ligatura vaselor perforante ar trebui să fie procedeul inițial de tratament al ulcerației recurente. Eșecul tratamentului apare la 10% dintre pacienți în ciuda tratamentului medicamentos corespunzător, incluzând fețele elastice, elevația membrului pelvin, îngrijirea plăgii și educația pacientului. Acești pacienți ar trebui luați în considerare pentru reconstrucția venoasă.

Reconstrucția venoasă. Atitudinea actuală a majorității chirurgilor față de reconstrucția venoasă este critică și are un caracter pesimist. Sistemul venos, spre deosebire de

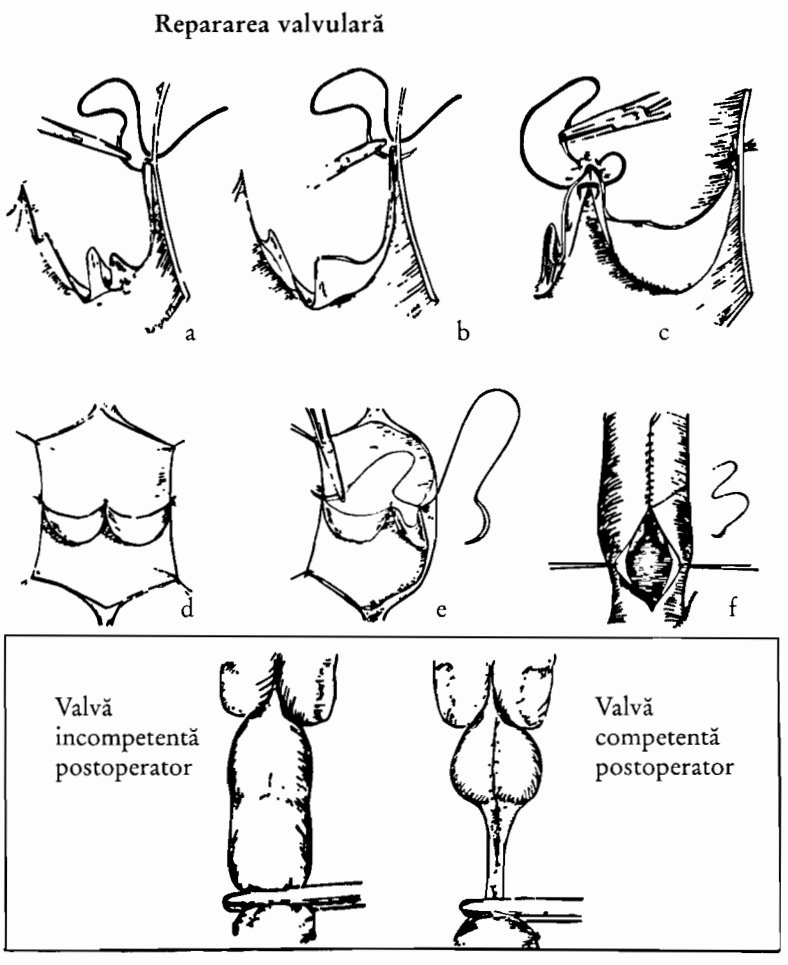


Fig. 21-23. Valvele superioare ale venei femurale superficiale pot fi apte pentru repararea directă folosind procedeul propus de Kistner. O venotomie longitudinală expune cuspidele valvei, care sunt reparate printr-o sutură plicaturată, așa după cum s-a arătat (a-e). După închiderea venei (f), restabilirea competenței valvei poate fi demonstrată prin compresiunea ei proximală. (După: *Bergan J, Yao J (editori): Operative Techniques in Vascular Surgery. Orlando, FL, Grune and Stratton, 1980, cu permisiune.*)

sistemul arterial, are tendința la recanalizare, aceasta făcând mult mai dificilă evaluarea obstrucției și identificarea pacientului care poate beneficia de reconstrucția venoasă. Dale a estimat că procentul de pacienți cu insuficiență venoasă cronică, ce ar putea beneficia de reconstrucție, a fost de 1-2%.

Disfuncția valvulară primară poate fi tratată prin valvuloplastie. Valva care este supusă cel mai frecvent reparării este valva cea mai proximală a venei femurale superficiale. Dupa TVbP, majoritatea pacienților au valve cicatriciale și îngroșate care nu se pretează la acest tip de reconstrucție. Kistner, după ce a studiat 200 de membre pelvine cu venografie ascendentă și descendentă, a găsit 28 care au fost tratate prin reparație valvulară, și 72% au avut un rezultat excelent. Prin acest procedeu, valvele incompetente sunt fixate la peretele venos sau scurtate, folosind suturi cu fir monofilament 8-0 (Fig. 21-23). Procedeele tehnice recente au permis ca această metodă să fie realizată sub directa vizualizare folosind un angioscop. Rezultatele acestei metode sunt dificil de interpretat deoarece intervențiile chirurgicale sunt deseori combinate cu stripping-ul venei safene și ligatura venelor perforante. Majoritatea cercetătorilor au raportat îmbunătățirea simptomelor pentru perioade lungi de timp la aproximativ 60-80% dintre pacienți.

Repararea directă nu este posibilă în disfuncția valvulară posttrombotică. Cele două opțiuni cunoscute pentru candidații la intervenția chirurgicală sunt transpoziția valvei venei femurale profunde sau safene sau transplantarea segmentului de bază al valvei venei axilare la vena femurală superficială sau poplitee (Fig. 21-24). Rezultatele nu sunt la fel de bune ca acelea realizate prin valvuloplastie pentru incompetență valvulară primară. Taheri și colaboratorii au descris 66 de pacienți, cu rezultate bune în 78% din cazuri. În acest studiu 31 de pacienți au avut venograme postoperatorii, 28 dintre aceștia prezentând competență valvulară. Numeroși alți cercetători raportează o ameliorare a simptomelor în 50-92% din cazuri și o recurență a ulcerului la 6-54% dintre pacienți. Majoritatea acestor pacienți au avut rezultate bune inițial; oricum, la 1 an, o proporție crescută a membrelor pelvine afectate au revenit la starea preoperatorie. Bergan și colegii săi au demonstrat că pentru a avea succes, chirurgia valvulară venoasă trebuie însoțită de stripping-ul venei safene și ligatura venelor perforante. Dificultatea identificării pacienților care ar putea beneficia de aceste procedee a fost enunțată de Dale, care după 2 ani de cercetări, a eșuat în identificarea grupului de pacienți care ar beneficia de transplant valvular venos sau valvuloplastie. Husni a demonstrat că reconstrucția venoasă eșuează în trei situații: când grefa de bypass are un calibru prea mic, când hipertensiunea venoasă este ușoară sau moderată (sub 80% din presiunea venoasă ortostatică), și când înaintea anastomozei s-a realizat o trombectomie sau endoflebectomie. La acești pacienți care au un risc crescut, el a recomandat o fistulă arterio-venoasă distală.

Aproximativ o treime dintre pacienții cu insuficiență venoasă cronică au o componentă predominant obstructivă datorită recanalizării necorespunzătoare după TVP. Pacienții se plâng de obicei de tumefiere și durere. Durerea este descrisă ca explozivă, dar pacienții cu incompetență valvulară descriu durerea ca acută. Deoarece durerea obstrucției ve-

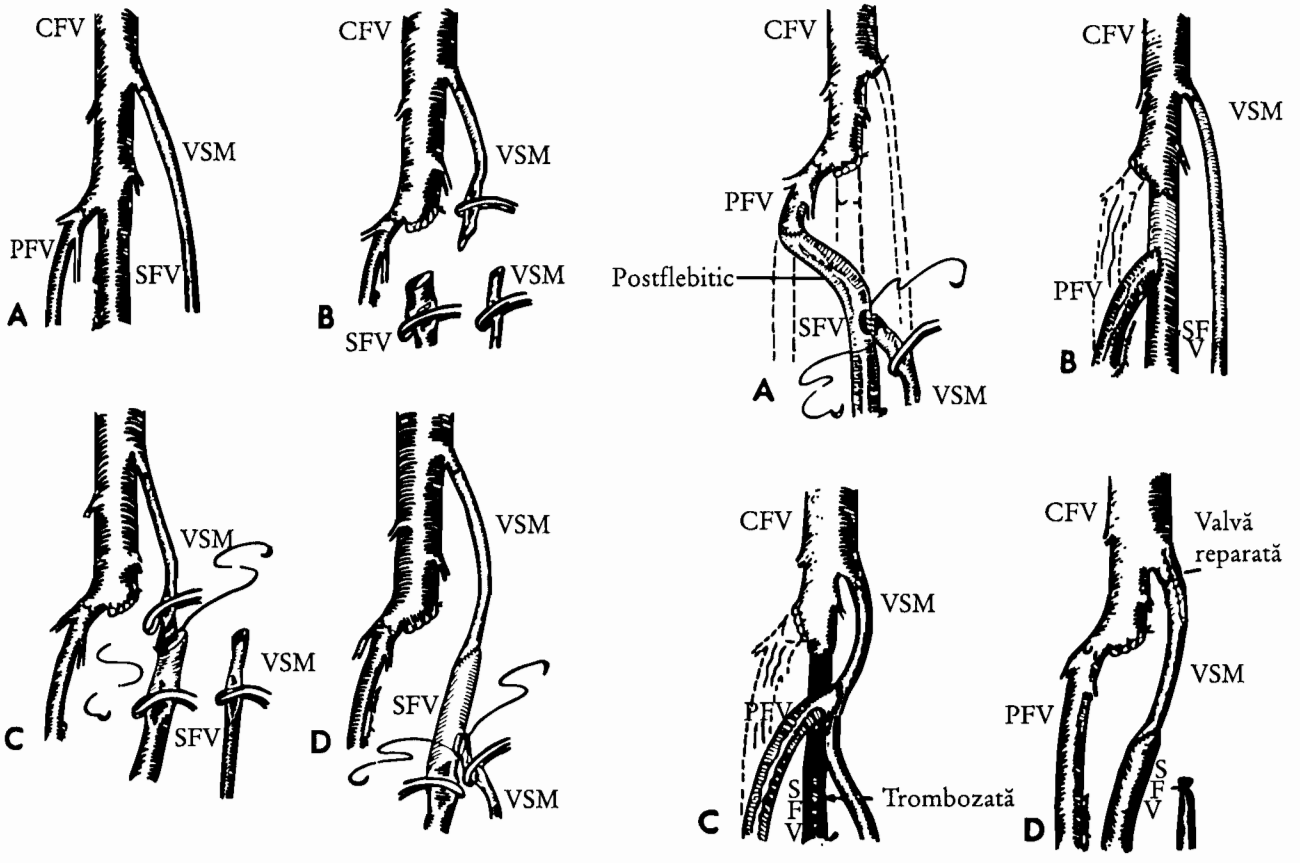


Fig. 21-24. *Stânga.* O metodă alternativă de restabilire a competenței valvulare constă în folosirea venei safene mari competente (VSM) ca un nou conduct pentru vena femurală superficială incompetentă (SFV) prin secționarea venelor de la nivelul anastomozei propuse (A,B), conectând SFV la VSM (C), și apoi reimplantarea segmentului distal al VSM la nivelul SFV (D).

Dreapta. Acolo unde există stenoză postflebitică la nivelul SFV, este preferabilă atașarea ei la vena femurală profundă competentă (PFV) și adăugarea influxului de la VSM (A). În condițiile în care PFV este incompetentă, poate fi conectată la SFV competentă (B) sau la VSM la bypass-ul SFV obstruate (C). Metoda transpoziției poate fi folosită în asociere cu valvuloplastia (D) când ambele metode sunt necesare pentru restaurarea competenței valvulare. (După: *Bergan J, Yao J (editori): Operative Techniques in Vascular Surgery. Orlando, FL, Grune and Stratton, 1980, cu permisiune.*)

noase cronice necesită îndepărtarea membrului pelvin pentru ameliorarea simptomelor, apare fenomenul de claudicație venoasă. Măsurarea în ambulator a presiunii venoase orientează diagnosticul, iar venografia identifică locul obstrucției.

Obstrucția venoasă a sistemului venos iliofemural poate fi bypass-ată, printr-o grefă încrucișată a venei safene, descrisă pentru prima dată de Palma și Esperon în 1958. Procedeul constă în izolarea venei safene contralaterale normale și secționarea ei distal. Vena este tunelizată suprapubian și anastomozată la vena femurală contralaterală, distal de obstrucția ei. În 1982, Dale a descris 59 de cazuri care aveau bypass Palma cu rezultate excelente la 63% dintre ele, rezultate bune la 17% și o rată de eșec de 20%. Husni, în 1983, Smith și Trimble, în 1977, au raportat rezultate similare. Grefa încrucișată a venei safene în general a fost acceptată ca fiind utilă; oricum, istoria naturală a obstrucției venei iliace este recanalizarea și foarte puțini pacienți cu tromboză iliofemurală devin candidați la intervenția chirurgicală. Folosirea venei safene pentru realizarea bypass-ului popliteofemural, a fost descrisa în 1954 de către Warren și Thayer, cu rezultate bune la 10 din 14 pacienți. Această operație dovedește că pompa musculară este un mijloc de golire a gambei prin bypass-ul venei femurale superficiale obstruate. În cazul unei rețele venoase colaterale bogate la nivelul coapsei, identificarea pacientului cu vena femurală superficială obstruată care ar putea beneficia de bypass safeno-popliteal, este dificil de realizat. Vena safenă este disecată liber mai jos de genunchi și anastomozată cu vena poplitee, care este obstruată proximal. Husni a popularizat acest procedeu și a raportat un studiu efectuat pe 27 de pacienți, cu rezultate bune în 63% din cazuri. Dale a raportat rezultate bune la pacienți (60%), iar Smith și Trimble, într-un studiu efectuat pe 59 de pacienți, a raportat rezultate bune în 76% din cazuri.

Majoritatea trombozelor iliofemurale apar pe partea stângă. Acesta este atributul compresiei venei iliace stângi, realizată de către artera iliacă dreaptă la nivelul trecerii venei pe suprafața vertebrei lombare L5. Diferite studii efectuate pe cadavre sau intraoperator au dovedit prezența de cicatrici și îngroșare a venei iliace stângi la pacienții care au avut tromboză ilio-femurală. S-a manifestat un interes deosebit asupra acestei probleme încă din anii 60 de către Calnan și colaboratorii și de către Cockett și Thomas, care au susținut corecția chirurgicală a acestor leziuni.

Dale a revăzut opt asemenea pacienți diagnosticați prin venografie, și patru dintre ei ulterior cu excluderea cicatricelor și zonelor îngroșate, folosind un petic venos pentru închidere. Doi dintre pacienți au avut rezultate excelente; edemul s-a dezvoltat tardiv la un pacient și al patrulea a avut o evoluție postoperatorie complicată, plângându-se de apariția unei dureri severe și a tumefierii postoperatorii. Dale a recomandat intervenția chirurgicală doar la pacienții cu simptome severe și care acceptă operația cu înțelegerea că rezultatele nu sunt previzibile. Smith și Trimble au urmărit 30 de pacienți cu această problemă și au fost operați 14, cu o rată de îmbunătățire postoperatorie a stării generale de 85%. Cockett și Thomas au avut rezultate nesatisfăcătoare, și după intervenția chirurgicală realizată la 30 de pacienți folosind diferite metode, ei au recomandat abandonarea procedeului.

Traumatismele venoase

Leziunile venoase ale extremităților sunt asociate cu leziuni arteriale datorită vecinătății lor anatomice. Ligatura directă a venelor superficiale lezate este tratamentul corespunzător cu excepția prezenței drenajului venos restant la nivelul tălpii piciorului, care necesită repararea lor. Tratamentul leziunilor venelor profunde s-a modificat radical ca o consecință a experienței militare în Coreea și Vietnam, așa după cum a fost raportat de Rich și colaboratorii. A fost demonstrat că ligatura venelor majore ale extremităților are drept consecință o rată crescută a insuficienței funcționale și chiar pierderea membrului inferior, spre deosebire de repararea sau înlocuirea prin segment venos autogen. Conceptul de reparare primară a leziunilor venoase prin patch-uri suturate sau interpoziția grefei venoase s-a extins la leziunile civililor, la aceasta contribuind Agarwal și colaboratorii, cu rezultate favorabile. Raționamentul reparației primare se bazează în parte pe efectele hemodinamice adverse apărute în primele 72 de ore după ligatura venelor majore. Recomandările actuale constau în necesitatea reparării venelor femurală comună și a celei poplitee, ori de câte ori este posibil. Reparația venei femurale superficiale este controversată.

Limfaticele și limfedemul

Anatomie și fiziologie

Originea exactă a vaselor limfatice este o problemă de neînțelegeri între embriologi. Teoria originală a lui Sabin susține că originea lor este la nivelul sistemului venos, în timp ce Huntington și McClure au sugerat că limfaticele își au originea prin fuziunea spațiilor și fantelor mezenchimale, care a fost emisă prin teoria centripetă. În săptămâna a șasea gestațională apar pereche cisternele limfatice la nivelul gâtului și în ariile lombare, iar în săptămâna a opta apare una la nivelul retroperitoneal din care se dezvoltă cisterna chilli. Aceste sisteme dezvoltă o serie de canale comunicante care în final vor forma ductul limfatic toracic prin fuzionarea ductului limfatic drept cu cel stâng de-a lungul vertebrelor toracice T_{4-6}, care apoi drenează în vena subclavie stângă. Ductele limfatice mici persistă și drenează în vena subclavie dreaptă. Încetarea dezvoltării sau anomaliile pot avea drept consecințe hipoplazia primară sau absența ductelor sau nodulilor limfatici.

Creșterea anormală a cisternelor limfatice jugulare poate produce chisturi limfatice uniloculare sau multiloculare, numite chisturi hygromas. Aceste chisturi pot fi întâlnite în axilă, mediastin, retroperitoneu sau mezenterul intestinal. Modificările hiperplazice pot apare cu producerea limfagioamelor cu sau fără alte malformații vasculare. Funcția sistemului limfatic începe la nivelul capilarelor limfatice, care colectează fluidul și proteinele de la nivelul spațiilor extravasculare. În plus, față de proteinele care nu pot fi resorbite la nivel venos, hematiile, bacteriile și alte particule mari pot fi evacuate doar prin limfatice. Această permeabilitate este facilitată de absența membranei bazale de sub celulele endoteliului limfatic. Capilarele limfatice se găsesc dedesubtul epidermului, la nivelul dermului superficial. Aceste vase drenează în canalele cu valve din dermul profund și țesutul subdermic, ce formează canale largi care urmează căile vasculare superficiale până la fascia profundă. Deși limfaticele pot fi găsite în fascia intermusculară, ele sunt absente la nivelul mușchilor, tendoanelor, cartilajelor, creierului și corneei.

Limfa este transportată prin vasele aferente la ganglionii limfatici regionali care variază ca dimensiuni în funcție de activitatea lor. În interiorul sinusurilor medulare ganglionare, limfocitele circulante sunt înlocuite și contactul inițial al substanței străine cu sistemul imunitar este realizat. Limfaticele aferente pleacă de la ganglioni pe calea canalelor hilare, care sunt mai puțin numeroase decât canalele aferente care pătrund prin segmentul convex al ganglionului. În afară de ductul toracic direct ce drenează în vena subclavie, există și alte comunicații limfo-venoase între ganglionii și vasele periferice. Fluxul limfatic central este promovat prin valvele limfaticelor, contracțiile musculare în ductele largi, respirație, pulsații arteriale și masaj extern. Funcția principală a sistemului limfatic este de a epura spațiile interstițiale de excesul lichidian și particulele materiale.

Limfedemul

Clasificarea limfedemelor. Clasificarea originală a lui Allen a fost în două tipuri, unul fiind cele fără cauză cunoscută și celălalt fiind cel secundar unei afecțiuni cunoscute sau unei alte tulburări la nivelul organismului. Limfedemele primare au fost numite *congenitale*, când apar încă de la naștere, și *precoce*, când apar ulterior, în cursul copilăriei. Kinmonth a adăugat termenul de *tardiv*, pentru a defini limfedemul apărut ulterior, în cursul vieții. O dată cu dezvoltarea limfografiei, a devenit posibilă clasificarea limfedemelor primare din punct de vedere structural în hiperplazice și hipoplazice. Clasificarea inițială propusă de Kinmonth fiind mult prea extinsă, a fost abandonată în detrimentul uneia mult mai simple, prezentată în Tabelul 21-6. Limfedemele congenitale sunt hipoplazice în 92% din cazuri. Subgrupele lor sunt definite limfografic și se comportă diferit. Acelea cu hipoplazie distală reprezintă o formă ușoară, neproliferativa a bolii, ceea ce dovedește starea normală a căilor proximale. Majoritatea acestor pacienți sunt femei și se

Tabelul 21-6
Clasificarea limfedemului

I	Congenital	Apare la naștere sau la o vârstă precoce
II	Precoce	Apare sub 35 de ani
III	Tardiv	Apare peste 35 de ani
IV	Secundar	Îndepărtarea ganglionilor limfatici sau a trunchiurilor limfatice, filarioză, radiații

observă apariția bolii după pubertate. În hipoplazie proximală, limfedemul este mult mai extins, interesând extremitatea în întregime, apărând cu o frecvență egală la bărbați și femei. Combinația dintre hipoplazia proximală și distală prezintă caracteristicile ambelor grupuri și tinde a avea un caracter progresiv.

Limfedemele hiperplazice primare sunt rare (8%), și cele cu hiperplazie bilaterală pot fi de obicei recunoscute prin apariția de angioame capilare difuze pe părțile laterale ale membrului pelvin. Limfografia arată limfaticele dilatate cu valve normale, spre deosebire de cercetările efectuate în grupul cu limfatice foarte dilatate (megalimfatice) în care nu se evidențiază valvele. În cadrul ultimului grup de pacienți, refluxul chilos poate produce chilometroree, vezicule cutanate sau chilurie.

Cea mai frecventă cauză de limfedem secundar în Statele Unite este invazia malignă a ganglionilor limfatici. Îndepărtarea chirurgicală a ganglionilor, în special când se combină cu radioterapia care produce fibroză limfatică, este o altă cauză frecventă de apariție a limfedemului. În țările tropicale și subtropicale, filarioza este cea mai comună cauză a limfedemului secundar, producând apariția elefantiazei tipice. Alți agenți infecțioși și chimici, de tipul silicaților, pot pătrunde și migra prin căile limfatice în cazul plimbărilor fără pantofi și cauzează fibroza limfaticelor și a ganglionilor limfatici.

Manifestări clinice. Limfedemul este un diagnostic clinic și ar trebui diferențiat de situațiile în care se exclud alte cauze ale edemului sau s-a demonstrat prezența unei anomalii limfatice specifice. Prezența edemului bilateral cu aspect de „vărsat de vânt" indică de obicei o etiologie renală sau cardiacă. Alte hipoproteinemii generalizate pot fi întâlnite în malnutriție, ciroză și enteropatie cu pierdere de proteine, sau pot fi idiopatice. Alergiile sau cauzele ereditare sunt neobișnuite. În cazul edemului unilateral, afecțiunea venoasă este cauza cea mai frecventă și poate fi recunoscută prin examinările descrise în capitolul anterior.

Pacientul cu limfedem se plânge de tumefierea membrului și fatigabilitate. Dimensiunile membrului pelvin cresc în cursul zilei și scad noaptea, dar niciodată ele nu sunt normale. Este important să se determine dacă există un istoric familial de limfedem primar, sau dacă pacientul a călătorit în țări în care filarioza este o boală endemică. Prezența scăderii ponderale și diareea sugerează limfangiectazia intestinului subțire. La inspecție, limfedemul este ferm și roșu, dar nevezículos. Veziculele limfatice pot fi prezente, cu un conținut lichidian cu concentrație proteică crescută. Complicațiile limfedemului de tipul infecției, celulitei, eritemului și hiperkeratozei, pot fi prezente. Este important a evalua dimensiunile membrului inferior, pentru a identifica gigantismul izolat al extremității și sindromul Klippel-Trénaunay, care poate asocia anomaliile venoase, nevii capilari, limfaticele hipoplazice și elongația membrului pelvin. Pacientul ar trebui examinat pentru limfedem al extremității superioare și genital, hidrocel și amelogeneză imperfectă.

Investigații diagnostice. ***Injectarea substanței colorate.*** Limfaticele pot fi vizualizate prin injectarea de substanță în extremități și mezenter, și de asemenea prin ingestia de frișcă sau lapte pentru vizualizarea căilor limfatice intestinale și a ductelor majore.

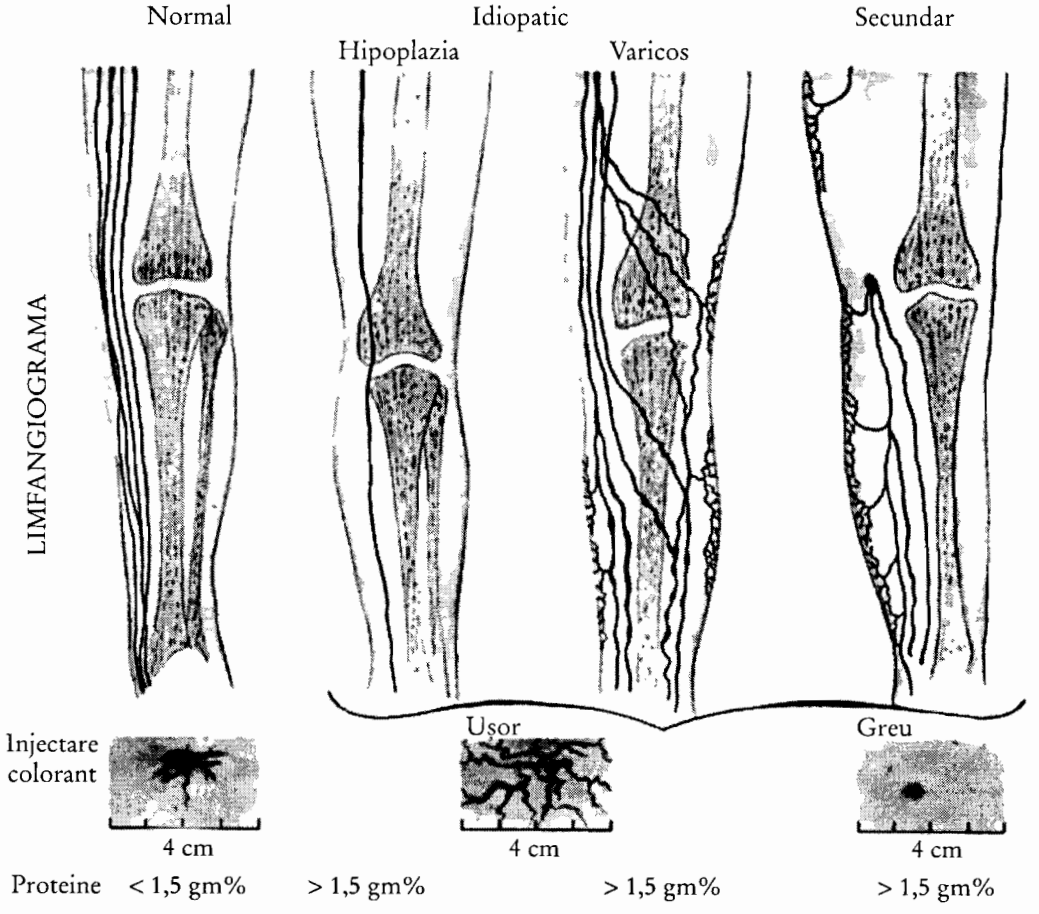


Fig. 21-25. Ilustrația schematică a metodelor diagnostice ale limfedemului: injectarea de coloranți, limfangiografii și analiza proteinelor.

O substanță colorant cu grad crescut de difuzare, de tipul albastru închis, introdusă de Hudack și McMaster, sau colorant albastru ciel, recomandat de Butcher și Hoover, poate fi injectată în doză de 0,2 ml subcutanat la nivelul fiecărui spațiu interdigital. Masajul pielii și mobilizarea articulațiilor definesc o rețea de limfatice fine intradermice (Fig. 21-25). Dacă vasele colectoare sunt obstruate sau necorespunzătoare, substanța injectata difuzează prin limfaticele dermice cu producerea unui aspect marmorat numit „reflux dermic".

Limfografie. Metoda limfografiei a fost dezvoltată de către Kinmonth, care a demonstrat că a fost posibilă cateterizarea limfaticelor vizualizate prin injectarea colorantului și ulterior a substanței de contrast (Lipiodol). Acesta este un procedeu meticulos care necesită anestezie generală, așa după cum a fost propus de Kinmonth. Dacă limfaticele membrului inferior nu sunt folosibile, este posibilă cateterizarea limfaticelor adiacente ganglionilor pelvini sau injectarea directă a ganglionilor limfatici. Cu vizualizarea corespunzătoare, limfaticele de la nivelul extremității vor fi identificate deseori ca urme paralele care sunt uniforme ca dimensiuni și se bifurcă, în contrast cu sistemul venos. În condiții normale, există unele dilatații la nivelul valvelor.

Clearence-ul limfatic al radionuclidului. Imaginile radionuclidiene folosind serum albumină umană marcată cu iod radioactiv sau technetium 99m, au fost folosite pentru monitorizarea clearance-ului limfatic prin imagini seriate. Deși procedeul este mai simplu decât limfografia standard, are un dezavantaj major indus de tulburările de imagine, dozajul radiației și distribuția radionuclizilor la nivelul lichidului extracelular, realizând calcularea clearance-ului în funcție de volumul piciorului.

Analiza fluidului tisular. Fluidul tisular sau limfa pot fi aspirate sau colectate printr-un tub plasat în țesutul subcutanat, dar contribuie puțin la diagnosticul limfedemului. Fluidul limfedemului are un conținut proteic mai mare de 1,5 g/dl, în contrast cu cel al edemului din hipertensiunea venoasă, care de obicei este mai redus. Raportul albumină/globulină este crescut în fluidul de limfedem față de plasmă, fiind util în prezența exudatului inflamator în care conținutul proteic este crescut, dar raportul albumină/globulină este normal.

Management. *Tratamentul suportiv.* Există bariere anatomice și fiziologice semnificative ale tratamentului limfedemului. Din punct de vedere fiziologic, îndepărtarea fluidului nu este eficientă ca în cazul edemului de alte cauze, datorită proteinelor reziduale din limfedem. În plus, dezvoltarea fibrozei produce modificări ireversibile la nivelul țesutului subcutanat. De altfel, opțiunile sunt limitate și obiectivele primare constau în controlul edemului, menținerea pielii sănătoase și evitarea complicațiilor celulitei și limfangitei. Obiectivul principal al controlului edemului poate fi realizat prin ridicarea membrului pelvin și folosirea secvențială a fețelor compresive elastice. Aceste tratamente pot fi administrate la domiciliu, cu echipament special pentru acest scop. O dată ce piciorul a revenit la dimensiuni optime, pacientului ar trebui să i se aplice fețe elastice așa după cum s-a descris anterior la insuficiența venoasă. Fețele ar trebui îndepărtate în cursul nopții și piciorul ridicat pentru a menține gradientul de presiune între picior și artriul drept. Terapia prin masaj a fost folosită în tratamentul limfedemului, înainte de 1882 și are susținători în prezent.

Apariția roșeții, durerii și tumefierii membrului semnifică, de obicei, celulită sau limfangită precoce, care pot fi recunoscute prin apariția dungilor roșii la nivelul piciorului. Cel mai frecvent microorganism cauzator este stafilococul sau streptococul beta-hemolitic, care trebuie tratat serios, de obicei cu antibiotice administrate intravenos. În absența tratamentului, infecția poate oblitera multe limfatice și produce semnele de bază: febră, stare generală de rău, greață și vărsături. O altă complicație frecventă este eczema, care de obicei răspunde bine la tratamentul local cu hidrocortizon.

Agenții antifungici pot fi necesari, atât topic, cât și sistemic, în cazul infecțiilor cronice, în special cele localizate interdigital. În contrast cu edemul de stază din insuficiența venoasă, ulcerația este neobișnuită, deși fisurile și fistulele limfatice se pot dezvolta și necesită excizie chirurgicală. Limfedemul secundar se poate asocia tratamentului afecțiunii subiacente, ca în cazul folosirii dietil carbamazinei în filarioză sau a antibioticelor administrate în tuberculoză sau limfogranuloma venereum. În rare cazuri de limfedem secundar de tipul celui al brațului apărut după mastectomia radicală, se poate dezvolta un limfangiosarcom, apărând ca un nodul albastru sau roșu. Tumorile satelite și metastazele precoce pot apare, în cazul în care acesta nu este diagnosticat sau excizat cu margini largi de excizie.

Tratamentul chirurgical. Doar 15% dintre pacienții cu limfedem primar devin candidați la tratamentul chirurgical, care de obicei este orientat spre reducerea dimensiunilor piciorului. Indicațiile intervenției chirurgicale sunt legate mai mult de îmbunătățirea funcției membrului pelvin decât de rezultatele cosmetice, deoarece se pare că membrul pelvin chiar și după aplicarea cu succes a metodei, va fi în continuare deformat, prezentând cicatrici extinse. Cele mai bune rezultate sunt obținute în caz de atacuri recurente de celulită sau când volumul extremității afectează sever mobilitatea. Deși unele eforturi au fost realizate în scopul dezvoltării procedeelor de îmbunătățire a drenajului limfatic, majoritatea metodelor deja stabilite constau în intervențiile chirurgicale excizionale.

Trei procedee excizionale au fost bazate pe presupunerea incorectă că fascia profundă acționează ca o barieră a drenajului limfatic, astfel încât eforturile lui Kondoleon și ale colaboratorilor săi de a exciza fascia sau de a insera lamboul dermic intramuscular, s-au dovedit a fi ineficiente în îmbunătățirea drenajului limfatic. Procedeul original descris de Charles consta în excizia largă a țesutului limfadenomatos urmată de grefa cutanată și este încă folosit când pielea supraiacentă este afectată, ca în elefantiază. Procedeul cel mai frecvent folosit este procedeul Homans modificat de Kinmonth, în care lambourile cutanate sunt ridicate pentru a permite excizia țesutului subcutanat subiacent.

Cel mai logic procedeu a fost direcționat spre stabilirea anastomozelor limfatico-venoase. Eforturile inițiale în acest scop au fost realizate de către Nielubowicz și Olszewski, care au secționat un nodul limfatic, au îndepărtat masa amorfă sub microscop și au suturat capsula ganglionului cu aferentele sale limfatice la o venă. Acest procedeu este mai util în cazul limfedemului secundar decât în cazul celui primar, în care tulburările se extind la nivelul canalelor limfatice. O altă metodă promițătoare a realizării conexiunii directe limfovenoase, a fost dezvoltată de Cordeiro și modificată de Degni, care au folosit un ac special pentru inserția vaselor limfatice direct la nivelul venelor, fixându-le de ele

printr-o sutură unică. Folosind acest procedeu, Fox și colaboratorii săi au tratat 8 pacienți cu limfedem secundar și 12 cu limfedem primar, care au fost urmăriți ulterior pe o perioadă de 4 ani. Rezultate bune au fost obținute în două din patru cazuri de limfedem postmastectomie, cu rezultate slabe în alte două cazuri, care au avut limfangită postoperator. Nouă din unsprezece pacienți cu limfedem primar au avut rezultate funcționale bune, permițându-le reluarea activității normale. Autorii au recomandat antiinflamatorii și antibioterapie de lungă durată pentru evitarea limfangitei postoperatorii.

Este dificil de evaluat rezultatele unor asemenea procedee care au fost combinate cu intervenții rezecționale și în absența limfografiei postoperatorii pentru a demonstra permeabilitatea anastomozei. Oricum, efectele secundare ale substanței de contrast limfangiografice asupra limfaticelor, au fost demonstrate de către O'Brien și asociații, care au măsurat volumul membrului pelvin după limfangiografie la 100 de pacienți și s-a dovedit că 32 % au prezentat o creștere semnificativă a volumului piciorului și 19 % au dezvoltat limfangită. De altfel se pare că limfangiografia este utilă doar ca studiu diagnostic și nu pentru evaluarea per- sau postoperatorie până ce substanțele de contrast sigure devin accesibile. Eforturile conjugate de combinare a intervențiilor chirurgicale rezecționale cu anastomoze microlimfovenoase, ce au fost raportate de O'Brien și Shafiroff, pot oferi unele proiecte strălucite de îmbunătățire a acestor afecțiuni debilitante.

Bibliografie

Boala venoasă

Adams JT, DeWeese JA: Effort thrombosis of the axillary and subclavian veins. *J Trauma* 11:923,1971.

Aderka D, Brown A, et al: Idiopathic deep vein thrombosis in an apparently healthy patient as a premonitory sign of occult cancer. *Cancer* 57:1846,1986.

Comerota AJ, Aldridge SA, et al: A strategy of aggresive regional therapy for acute iliofemural venous thrombosis with contemporary venous thrombectomy or catheter-directed thrombolysis. *J Vasc Surg* 20:244, 1994.

Einarsson E, Albrechtsson U, et al: Follow-up evaluation of venous morphologic factors and function after thrombectomy and temporary arteriovenous fistula în thrombosis of iliofemoral vein. *Surg Gynecol Obstet* 163:111, 1986.

Gloviczki P, Yao JST (editori): *Handbook of Venous Disorders: Guidelines of the American Venous Forum*. London, Chapman and Hall Medical, 1996.

Green D, Hirsh J, et al: Low molecular weight heparin: A critical analysis of clinical trials. *Pharmacol Rev* 46:89, 1995.

Homans J: Diseases of the veins. *N Engl J Med* 231:51, 1944.

Holzenbein T, Winkelbauer F, et al: Therapy and the natural course of axillary vein thrombosis: Review of 765 patients and analysis of our personal patient sample. Vasa 33(suppl):107, 1991.

Kakkar VV, Corrigan TP, et al: Efficacy of low doses of heparin in prevention of deep vein thrombosis after major surgery: A double blind, randomized trial. *Lancet* 2:101, 1972.

Lensing AWA, Prandoni P, et al: Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. *N Engl J Med* 320:342, 1989.

Killewich LA, Bedford GR, et al: Diagnosis of deep venous thrombosis: A prospective study comparing duplex scanning to contrast venography. *Circulation* 79:810, 1989.

Machleder HI: Evaluation of a new treatment strategy for Paget-Schroetter syndrome secondary to thoracic outlet compression. *J Vasc Surg* 17:305, 1993.

Nicolaides AN, Zukowski AJ: The value of dynamic pressure measure ments. *World J Surg* 10:919, 1986.

Palareti G, Legnani C, et al: Prevalence of high levels of antiphospholipid antibodies in otherwise unexplained juvenile venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 65:452, 1991.

Peyton JWR, Hylemon MB, et al: Comparison of Greenfield filter and vena caval ligation for experimental septic thromboembolism. *Surgery* 93:533, 1983.

Raju S, Fredericks R: Valve reconstruction procedures for nonobstructive venous insufficiency: Rationale, techniques, and results in 107 procedures with two-to eight-year follow-up. *J Vasc Surg* 7:301, 1988.

Research Committee of the British Thoracic Society: Optimum duration of anticoagulation for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 340:873, 1992.

Semba CP, Dake MD: Iliofemoral deep venous thrombosis: Aggressive therapy with catheter-directed thrombolysis. *Radiology* 191:487, 1994.

Shattil SJ: Diagnosis and treatment of recurrent venous thromboembolism. *Med Clin North Am* 68:577, 1984.

Thompson H: Surgical anatomy of the superficial and perforating veins of the lower limbs. *Ann R Coll Surg Eng* 61:198, 1979.

Towne JB: Hypercoagulable states and unexplained vascular thrombosis, în Bernard VM, Towne JB (editori): Complications in Vascular Surgery, ed. a 3-a, *Quality Medical Publishing, St. Louis,* 1991.

Trousseau A: *Lectures on Clinical Medicine Delivered at the Hotel-Dieu*, Paris. London, New Syndenham Society, 1985, p. 285-332.

Virchow R: *Gesamelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin*. Frankfurt, Merdinger Sohn, 1856, p. 219.

Trombembolism pulmonar

Anderson FA Jr, Wheeler HB, et al: A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: The Worcester DVT Study. *Arch Intern* Med 151:933, 1991.

Collins R, Scrimgeour A, et al: Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin: Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 318:1162, 1988.

Daily PO, Dembitsky WP, et al: Risk factors for pulmonary thromboendarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 99:670, 1990.

Goldhaber SZ: Contemporary pulmonary embolism thrombolysis. *Chest* 107:45S, 1995.

Greenfield LJ: Pulmonary embolism: Diagnosis and management. *Curr Probl Surg* 13:1, 1976.

Greenfield LJ: Intraluminal techniques for vena caval interruption and pulmonary embolectomy. *World J Surg* 3:4559, 1978.

Greenfield LJ, Scher LA, et al: KMA-Greenfield filter placement for chronic pulmonary hypertension. *Ann Surg* 189:560, 1979.

PIOPED Investigators: Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 263:2753, 1990.

Sharma GVRK, Burleson VA, et al: Effect of thrombolytic therapy on pulmonary capillary blood volume in patients with pulmonary embolism. *N Eng J Med* 303:842, 1986.

Steenburg RW, Warren R, et al: A new look at pulmonary embolectomy. *Surg Gynecol Obstet* 107:214, 1958.

Urokinase Pulmonary Embolism Trial: A National Cooperative Study. *Circulation* 2(suppl):47, 1973.

Varicele venoase și insuficiența venoasă cronică

Bergan JJ, Goldman MP (editori): *Varicose and Telangiectatic Leg Veins, Diagnosis and Treatment.* St. Louis, Quality Medical Publishing, 1993.

Blair SD, Wright DD, et al: Sustained compression and healing of chronic venous ulcers. *Br Med J* 297:1159, 1988.

Browse ML, Burnard KG: The postphlebitic syndrome: A new look, în Bergan JJ, Yao JST (editori): *Venous Problems.* Chicago, Year Book Medical Publications, 1978.

Bry JDL, Muto PA, et al: The clinical and hemodynamic results after axillary to popliteal valve transplantation. *J Vasc Surg* 21:110, 1995.

Calnan JS, Kountz S, et al: Venous obstruction in the aetiology of lym phoedema praecox. *Br Med J* 2:221, 1964.

Cockett FB, Thomas ML: The iliac compression syndrome. *Br J Surg* 52:816, 1965.

Dale WA: Venous bypass surgery. *Surg Clin North Am* 62:391, 1982.

Dodd H, Cockett FB: *Pathology and Surgery of the Veins of the Lower Limb*, ed. a 2-a, Edinburgh, Churchill & Livingstone, 1976.

Hobbs JT: Surgery and sclerotherapy in the treatment of varicose veins: A random trial. *Arch Surg* 109:793, 1974.

Husni EA: Reconstruction of veins: The need for objectivity. *J Cardiovasc Surg* 24:525, 1983.

Iafrati MD, Welch H, et al: Correlation of venous noninvasive tests with the Society of Vascular Surgery/Intemational Society for Cardiovascular Surgery clinical classification of chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg* 19:1001, 1994.

Kistner RL: Primary venous valve incompetence of the leg. *Am J Surg* 140:218, 1980.

Kistner RL, Sparkuhl RD: Surgery in acute and chronic venous disease. *Surgery* 85:31, 1979.

Kohler TR, Strandness DE Jr: Noninvasive testing for the evaluation of chronic venous disease. *World J Surg* 10:903, 1986.

Ludbrook J: Primary great saphenous varicose veins revisited. *World J Surg* 10:954, 1986.

Mayberry JC, Moneta GL, et al: The influence of elastic compression stockings on deep venous hemodynamics. *J Vasc Surg* 13:91, 1991.

Palma EC, Esperon R: Vein transplants and grafts in the surgical treatment of the postphlebitic syndrome. *J Cardiovasc Surg* 1:94, 1960

Servelle M: Klippel and Trenaunay's syndrome: 768 operated cases. *Ann Surg* 201:365, 1985

Smith DE, Trimble C: Surgical management of obstructive venous disease of the lower extremity, în Rutherford RB (editori): *Vascular Surgery.* Philadelphia, WB Saunders, 1977, p. 1247-1268.

Taheri SA, Heffener R, et al: Five years' experience with vein valve transplant. *World J Surg* 10:935, 1986.

Welch HJ, McLaughlin RL, et al: Femoral vein valvuloplasty: Intraoperative angioscopic evaluation and hemodynarnic improvement. *J Vasc Surg* 16:694, 1992.

Traumatism venos

Agarwal N, Shah PM, et al: Experience with 115 civilian venous injuries. *J Trauma* 22:827, 1982.

Kudsk KA, Bongard F, et al: Determinants of survival after vena caval injury: Analysis of a 14-year experience. *Arch Surg* 119:1009, 1984.

Malt RA, Remonsnyder JP, et al: Long term utility of replanted arms. *Ann Surg* 176:334, 1972.

Mathur AP, Pochaczevsky R, et al: Fogarty balloon catheter for removal of catheter fragment in subclavian vein. *JAMA* 217:481, 1971.

Rich NM, Hughes CW: Vietnam Vascular Registry: A preliminary report. *Surgery* 65:218, 1969.

Rich NM, Collins GJ, et al: Autogenous venous interposition grafts in repair of major venous injuries. *J Trauma* 17:512, 1977.

Rich NM, Hobson RW II, et al: Repair of lower extremity venous trauma: A more aggressive approach required. *J Trauma* 14:639, 1974.

Richardson JB, Jurkovich GJ, et al: A temporary arteriovenous shunt (Scribner) in the management of traumatic venous injuries of the lower extremity. *J Trauma* 26:503, 1986.

Limfaticele și limfedemul

Allen EV: Lymphedema of the extremities. Classification, etiology, and differential diagnosis: Study of 300 cases. *Arch Intern Med* 54-606, 1934.

Cordeiro AK: Novas tecnias de anastomose linfovenoa para tratamento cirurgico de linfedma de rnembros inferiores e linfedma de membro superior pos mastectomia. *Maternidade Infuncia* 34:211, 1975.

Degni M: New technique of lymphatic venous anastomosis for the treatment of lymphedema. *Vasa* 3:479, 1974.

Huntington GS, McClure CFW: The anatomy and development of the jugular lymph sacs in the domestic cat. *Am J Anat* 10:177, 1910.

Kinmonth JB: *The Lymphatics. Diseases, Lymphography, and Surgery.* London, Arnold, 1972.

Nielubowicz J, Olszewski W: Surgical lymphaticovenous shunts in patients with secondary lymphedema. *Br J Surg* 55:440, 1968.

O'Brien BM, Das SK, et al: Effect of lymphangiography on lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 68:922, 1981.

O'Brien BM, Shafiroff BB: Microlymphaticovenous and resectional surgery in obstructive lymphedema. *World J Surg* 3:3, 1979.

Sabin FR: On the origin of the lymphatic system from the veins and the development of lymph hearts and thoracic duct in the pig. *Am J Anat* 1:367, 1902.

CAPITOLUL 22

Manifestările bolilor gastrointestinale

Josef E. Fischer, Michael S. Nussbaum, William T. Chance şi Frederick Luchette

Durerea
- Consideraţii generale
- Durerea abdominală
  - Durerea abdominală acută
  - Durerea intermitentă şi recurentă
  - Durerea cronică
  - Durerea intratabilă

Febra

Anorexia
- Anorexia neoplazică

Scăderea ponderală şi caşexia

Sughiţul

Simptome specifice organelor tractului gastrointestinal
- Esofagul, stomacul şi duodenul
  - Pirozisul şi dispepsia
  - Disfagia
  - Greţurile şi vărsăturile
  - Distensia gazoasă, eructaţia şi flatulenţa
- Intestinul subţire şi colonul
  - Constipaţia
  - Diareea
- Ocluzia intestinală
  - Ocluzia parţială şi pseudoocluzia
  - Ocluzia mecanică
  - Ileusul

Hemoragiile digestive
- Hemoragia digestivă superioară
- Hemoragia digestivă inferioară
  - Intestinul subţire
  - Hemoragia colonică
  - Hemoraga rectală şi anală

Icterul

Sindromul insuficienţei organice multiple

DUREREA

Durerea (din latinescul *poena*, care înseamnă pedeapsă, penalizare, tortură) reprezintă cel mai frecvent simptom al bolilor gastrointestinale şi determină mai multe intervenţii chirurgicale decât oricare altă manifestare a acestora. Durerea este determinată de majoritatea bolilor şi tulburărilor funcţionale ale viscerelor abdominale.

Consideraţii generale

Deşi nu există nici o dovadă a faptului că fiecare fibră nervoasă transmite un singur tip de sensibilitate (dureroasă, tactilă, senzaţia de rece sau cald), majoritatea fiziologilor subscriu *teoriei specificităţii*, care susţine că durerea reprezintă o modalitate senzorială specifică cu un aparat neuronal propriu. Melzack şi Wall, în 1965, au propus „*teoria porţii de control a durerii*" care susţine că intensitatea şi caracteristicile durerii percepute sunt modulate de numeroase variabile fiziologice şi psihologice. Stimulii nociceptivi sunt modulaţi în cornul dorsal al măduvei spinării şi la variate nivele ale sistemului reticulat ascendent. Teoria porţii de control a reprezentat baza metodelor de inhibare a durerii prin stimulare electrică, ca de exemplu stimularea nervoasă transcutanată (TNS).

Stimulii adecvaţi iniţiază răspunsuri la nivelul pielii, muşchilor şi viscerelor. Impulsurile nervoase sunt transmise până la cornul dorsal al măduvei spinării prin intermediul primului neuron care are corpul celular localizat în ganglionul situat la nivelul rădăcinii dorsale. Al doilea neuron, situat în cornul dorsal al măduvei spinării, transmite impulsurile prin intermediul tractului spinotalamic contralateral, până la nucleii posterolaterali de la nivelul talamusului. Neuronul terţiar transmite impulsurile de la nivelul talamusului până în girusul postcentral al cortexului cerebral (Fig. 22-1). Au fost descrise trei tipuri de durere: superficială (durere cutanată), profundă, la nivelul muşchilor, tendoanelor, articulaţiilor şi fasciilor, şi durere viscerală. Primele două reprezintă durerea somatică.

Căile de transmitere a durerii. Până în secolul XX s-a crezut că viscerele sunt complet insensibile. William Harvey a observat acest lucru atunci când a examinat un băiat care suferise un traumatism toracic care lăsa inima expusă, iar atingerea acesteia nu determina nici o reacţie. În 1901, Lennander a afirmat că viscerele sunt insensibile la tăiere, zdrobire, arsură şi că numai tracţiunea sau iritaţia peritoneului parietal ar putea determina durere abdominală. Hurst a demonstrat în 1911 că durerea poate fi provocată de distensia oricărui viscer cavitar.

Terminologia curentă preferată este aceea de *fibre aferente viscerale*, termen care descrie toate fibrele aferente viscerelor, inclusiv pe acelea care dau naştere reflexelor viscerale şi pe cele care deservesc durerea. Termenii de *autonomic*, *simpatic* şi *parasimpatic* sunt rezervaţi fibrelor viscerale eferente.

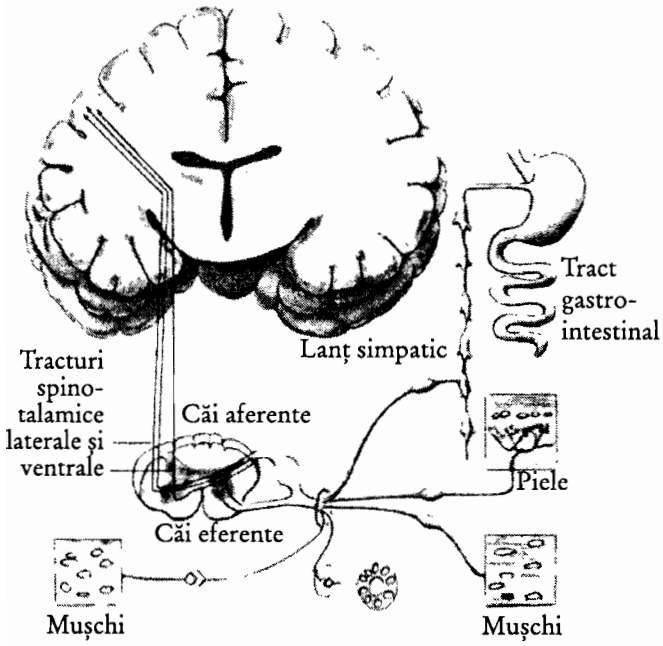


Fig. 22-1. Reprezentare schematică a căilor algoconductoare implicate în durerea abdominală.

Impulsurile nervoase plecate de la nivelul cavității abdominale ajung la nivelul sistemului nervos central (SNC) pe trei căi: de la viscere, prin aferențele viscerale care călătoresc împreună cu (1) nervii simpatici și (2) parasimpatici; de la nivelul peritoneului parietal, peretelui abdominal, diafragm și rădăcina mezenterului prin intermediul aferențelor somatice care călătoresc împreună cu (3) nervii spinali și nervii frenici. Neuronii senzitivi primari pentru durere, fie viscerală, fie somatică, au în general fibre mici, nemielinizate (1-2 μm) sau fibre mici mielinizate (3-4 μm) [clasele C sau A delta în clasificarea Gasser sau grupele III și IV în terminologia Lloyd].

Ruta tipică a unei aferențe de la nivelul unui viscer abdominal este următoarea: axonii terminațiilor nervoase din peretele viscerelor urmează traiectul arterei până la aortă și apoi prin ganglionul simpatic colateral fără a face sinapsă. Ei intră apoi pe traiectul nervului splanchnic, traversează ganglionul simpatic paravertebral fără a face sinapsă și se alătură nervului spinal prin intermediul ramurii comunicante albe. Corpul celular al neuronului senzitiv care deservește viscerele este localizat în ganglionul spinal, iar dendritele acestuia ajung la nivelul cornului dorsal al măduvei spinării prin intermediul rădăcinii dorsale.

Dendritele neuronilor senzitivi primari fac sinapse cu cel puțin trei tracturi spinale: (1) cu al doilea neuron al căilor algoconductoare, ai căror axoni ascensionează 2-3 segmente, după care trec în comisura anterioară și iau calea fasciculelor spinotalamice anterolaterale; (2) cu neuronii senzitivi secundari, ale căror dendrite urcă prin tracturile posterioare; și (3) cu multipli neuroni mici din substanța gelatinoasă care participă la formarea tractului Lissauer. Pe măsură ce ascensionează, fibrele dau ramuri pentru substanța reticulată, care formează „miezul" creierului, și pentru hipotalamus. Rolul acestor căi extraspinotalamice este incert; ele pot fi căi algoconductoare alternative, pot inhiba răspunsul cerebral la durere sau pot fi legate de caracterul afectiv al durerii. Tracturile senzitive fac sinapsă la nivelul talamusului cu cel de al treilea neuron care se proiectează la nivelul cortexului. Ariile corticale implicate în percepția durerii nu sunt complet cunoscute. La persoanele conștiente, stimularea diferitelor zone ale girusului postcentral produce parestezii contralaterale pe suprafețe mici ale corpului. Hemisferectomia totală determină o localizare deficitară a durerii, dar nu o abolește în totalitate. La oameni, în contrast cu animalele, funcționarea talamusului este puternic influențată de cortex, dar una din funcțiile păstrate în cursul procesului evolutiv a fost cea de exprimare a componentelor afective ale senzațiilor. Afectivitatea, plăcerea și neplăcerea sunt considerate funcții primitive care au rămas la nivel talamic, în ciuda dezvoltării cortexului cerebral.

Deși talamusul și cortexul frontal reprezintă ariile principale implicate în percepția durerii, ele nu pot fi considerate *centri cerebrali,* deoarece în percepția durerii sunt implicate și hipotalamusul, sistemul limbic, substanța reticulată și cortexul parietal. Receptorii opioizi se găsesc în SNC și în măduva spinării, iar opioizii endogeni sunt produși în creier și în glanda hipofiză; aceștia au primit numele generic de *endorfine*. Analgezia determinată de stimularea electrică cu frecvență joasă se realizează prin creșterea nivelului de endorfine, iar acest efect poate fi blocat prin administrarea unui antagonist opioid, naloxona.

Durerea abdominală

Durerea viscerală. Peritoneul visceral nu posedă fibre pentru durerea somatică și este inervat (inconstant) numai de fibre tip C ale sistemului nervos vegetativ. Fibrele C au o transmitere lentă; durerea percepută este surdă, slab localizată, cu debut lent și durată lungă. Aceste fibre sunt în mod normal insensibile la stimuli dureroși aplicați pe piele și răspund la un număr limitat de stimuli nocivi. Aceștia sunt reprezentați de modificările de volum ale viscerelor cavitare, inclusiv distensia sau tensiunea, de exemplu, tensiunea ritmică percepută sub formă de crampe. Contracția spastică, întinderea capsulelor viscerelor solide, ischemia și câteva substanțe chimice produc durere viscerală. Durerea este atât de slab localizată încât are valoare limitată în determinarea naturii afecțiunii.

Rolul substanțelor chimice în determinarea durerii viscerale nu este clar. Experimental, durerea poate fi produsă prin injectare intraarterială de soluții acide, alcaline sau hipertone (lactat, potasiu, bradikinină). Potasiul eliberat de celule în cursul leziunilor sau ischemiei este cunoscut de mult timp ca fiind producător de durere, iar unii sugerează că eliberarea extracelulară a ionilor de potasiu intracelulari ar reprezenta stimulul fiziologic al durerii. Unii receptori ai durerii au fost considerați chemoreceptori, iar durerea din ischemie a fost atribuită creșterii concentrației ionilor de hidrogen. Se crede că durerea din inflamație este determinată de creșterea nivelului bradikininei care stimulează receptorii pentru durere mai mult sau mai puțin selectiv. Efectul bradikininei este facilitat în prezența prostaglandinelor și este inhibat de aspirină.

Durerea viscerală este difuză și slab localizată, are un prag ridicat și un grad scăzut de adaptabilitate. Pragul înalt și localizarea difuză sunt parțial atribuibile distribuției relativ difuze a terminațiilor senzitive de la nivelul viscerelor. Pacientul simte o durere „profundă" în zonele cutanate care corespund distribuției segmentare a fibrelor senzitive somatice care pleacă din aceleași segmente ale măduvei spinării ca și fibrele aferente ale viscerelor.

Răspunsurile asociate durerii viscerale sau durerii somatice profunde, probabil datorită reflexelor vegetative, pot fi accentuate. Acestea includ transpirație, grețuri (uneori asociate cu vărsături), tahicardie sau bradicardie, scăderea tensiunii arteriale, hiperestezie cutanată și contracții spastice involuntare ale musculaturii peretelui abdominal. Rigiditatea musculară care acompaniază durerea severă este maximă atunci când peretele abdominal este implicat în leziuni perforante, ca de exemplu abdomenul de lemn din ulcerul peptic perforat. Distribuția durerii este mai degrabă regională decât segmentară și produce reflexe susținute la nivelul câtorva segmente nervoase. Rigiditatea musculară persistentă devine dureroasă, astfel încât, ocazional, sensibilitatea musculară profundă depășește ca timp și prevalează asupra durerii viscerale.

Peritoneul parietal și peretele abdominal sunt inervate de fibre somatice. Fibrele A delta sunt distribuite nu numai pe peritoneul parietal, ci și la nivelul mușchilor și pielii, au transmitere rapidă, durerea fiind precis localizată și de durată limitată. Durerea provenită din aceste locuri aduce informații care determină localizarea precisă a durerii, iar caracterul acesteia poate varia în funcție de stimul. Zachary Cope a fost primul care a observat că peritoneul pelvin are un număr insignifiant de fibre care transmit durerea și, de aceea, pot să apară la nivelul pelvisului boli grave care nu produc durere.

Durerea viscerală nereferită. Localizarea stimulilor nocivi la diferite nivele ale tractului gastrointestinal influențează tipul durerii. Viscerele abdominale sunt dublu inervate, atât simpatic, cât și parasimpatic, iar durerea este percepută pe linia mediană. Excepțiile sunt reprezentate de rinichi, uretere, cec, colon ascendent, descendent și sigmoid care sunt inervate unilateral. Durerea este slab localizată datorită faptului că majoritatea viscerelor primesc inervație multisegmentară și, comparativ cu pielea, au numai câteva terminații nervoase. Caracteristicile durerii sunt reprezentate de durere chinuitoare sub formă de crampe, asociată cu greață, vărsături, transpirații și paloare. Când stimulul nociceptiv este intens, durerea este referită către piele și țesuturile somatice profunde. Localizarea mediană a durerii este rezultatul dezvoltării embriologice a intestinului. Durerea mediană (epigastrică, periombilicală și hipogastrică) este determinată de o mare varietate de boli, fiind localizată pe dermatoamele corespunzătoare, în funcție de dezvoltarea embriologică. Deși tractul gastrointestinal cuprinde intestinul cefalic, mijlociu, dorsal și cloaca, fiecare își dezvoltă propria vascularizație și inervație.

Durerea epigastrică este caracteristică unei afecțiuni a intestinului anterior din timpul perioadei embrionare. Intestinul cefalic reprezintă partea tubului digestiv care se întinde de la orofaringe la duoden, terminându-se la locul de vărsare al ductului biliar comun, la joncțiunea dintre porțiunile II și III ale duodenului. El include ficatul, tractul biliar, pancreasul și splina. Durerea medioepigastrică poate fi determinată de spasmul piloric care reprezintă un răspuns nespecific la orice tulburare a viscerelor abdominale, de la apendicită până la durerea epigastrică ca formă de prodrom al unui carcinom de colon. Durerea intestinului mijlociu se manifestă sub formă de durere periombilicală. Intestinul mijlociu cuprinde duodenul distal, jejunul, ileonul, apendicele, colonul ascendent și porțiunea proximală a colonului transvers vascularizat de artera mezenterică superioară. Durerea abdominală inferioară sau durerea mediohipogastrică, în special sub formă de crampe, descrisă ca traversând abdomenul inferior, reprezintă o manifestare a unei afecțiuni a intestinului posterior din timpul perioadei embrionare. Intestinul dorsal cuprinde restul colonului, rectul, până la cloacă, și cavitatea tapetată cu endoderm care dă naștere canalului anal, și este în contact direct cu ectodermul la nivelul liniei dințate.

Durerea suprainghinală constituie un semn diferențial important. Apare frecvent la femei – și rar la bărbați – și indică aproape întotdeauna o boală sau inflamație de natură ginecologică. Uneori se asociază cu hiperestezie deasupra ligamentului inghinal. Localizarea durerii este, probabil, rezultatul stimulării peritoneului adiacent pelvisului, deoarece peritoneul parietal de la nivelul micului bazin nu transmite durerea. Durerea și hiperestezia suprainghinală sunt frecvent prezente în cazul unui proces inflamator purulent care implică uterul sau trompele uterine.

Durerea viscerală referită. Aceasta este mult mai localizată decât durerea viscerală adevărată. Ea este localizată în dermatoamele și miotoamele care sunt deservite de aceleași segmente ale măduvei spinării ca și viscerele afectate. De exemplu, distensia intestinului cu un balon determină o durere vagă, chinuitoare, slab localizată inițial, însă prin mărirea distensiei, durerea este referită către peretele abdominal și către spate.

Durerea parietală. ***Durerea parietală nereferită.*** Durerea parietală nereferită, sau locală, apare când inflamația viscerelor implică fibrele nociceptive ale peritoneului parietal. Durerea este localizată la nivelul peretelui abdominal, chiar deasupra locului inflamației, ca de exemplu durerea localizată în punctul McBurney în apendicită.

Durerea parietală referită. Aceasta se caracterizează prin durere resimțită în locuri îndepărtate de locul stimulării nociceptive. Un exemplu clasic este semnul Kehr (durerea în umărul stâng) în ruptura traumatică de splină.

Perceperea stimulării. Stimularea peritoneului visceral nu determină durere în adevăratul sens al cuvântului; numai distensia, contracția, torsiunea (probabil ca rezultat al ischemiei) și, ocazional, câteva substanțe chimice sau agenți inflamatori determină durere. Receptorii nervoși pentru transmiterea acestor stimuli nocivi sunt asigurați de sistemul nervos vegetativ (simpatic și parasimpatic) și sunt localizați în peretele viscerelor cavitare sau în structurile seroase, ca de exemplu în capsulele organelor solide. Durerea viscerală poate reprezenta sau nu un semn al necesității intervenției chirurgicale. De exemplu, durerea din ischemia intestinală, percepută prin contracția susținută a musculaturii peretelui intestinal, șia receptorilor intramezenterici asociați vaselor mezenterice mari, poate constitui un semn al necesității intervenției chirurgicale, în timp ce gastroenteritele cu colici severe nu necesită intervenție.

Răspunsul receptorilor viscerali reflectă starea mucoasei și seroasei. Un exemplu bun este dat de mucoasa gastrică; contactul secreției acide sau alimentelor cu mucoasa neinflamată nu produce durere. Dacă mucoasa este inflamată, ca în gastrita de reflux, ingestia de alimente determină o durere importantă.

Durerea care provine de la peritoneul parietal este transmisă în principal prin fibre nervoase somatice care iau calea tracturilor posterioare de la nivelul măduvei spinării. Chiar dacă fibrele se încrucișează, durerea poate fi localizată, fiind limitată mod obișnuit la unul din cele patru cadrane sau chiar mai localizată. Aceste terminații nervoase sunt stimulate în mod obișnuit de substanțe chimice iritante, modificări ale pH-ului, mediatori ai inflamației și, probabil, prin transu-

darea locală de bacterii sau produși ai distrugerii leucocitelor polimorfonucleare. Când durerii viscerale i se asociază și o componentă somatică, se impune intervenția chirurgicală.

Un tip de durere asociată bolilor gastrointestinale este determinat de invazia directă a filetelor nervoase. Durerea cu iradiere posterioară din cancerul pancreatic sau din cancerul gastric, cu invazia plexului celiac și invadarea ganglionilor limfatici situați pe traiectul arterei gastrice stângi, reprezintă un exemplu de durere severă, intratabilă, determinată de invazia directă a filetelor nervoase. Acest tip de durere face intervenția chirurgicală necesară, dar numai cu scopul de a micșora durerile. În cancerul pancreatic avansat, durerea persistentă indică o tumoră nerezecabilă, datorită mărimii tumorii, invaziei structurilor adiacente sau metastaze în ganglionii limfatici.

Diversele cauze ale durerii gastrointestinale, intraperitoneale și abdominale sunt prezentate în Tabelul 22-1. Durerea cu origine intraabdominală poate proveni de la peritoneu, viscere cavitare, viscere parenchimatoase, mezenter sau de la organele pelvine și poate fi determinată de inflamație, de cauze mecanice, cum ar fi obstrucția sau distensia acută, sau de tulburări vasculare. Cauzele extraperitoneale ale durerii abdominale sunt prezentate în Tabelul 22-2. Cauzele intratoracice ale durerii abdominale superioare sunt neclare, deoarece distribuția segmentară a durerii este aceeași cu cea din durerea abdominală referită, dar, în acest caz, ea nu este însoțită de hiperestezie și de rigiditate musculară. Inflamația nervilor periferici, ca de exemplu în zona zoster, poate determina durere înainte ca leziunile să devină evidente.

Durerea referită. Durerea referită se datorează neuronilor aferenți care inervează două structuri anatomice complet separate, dar care au origine embriologică comună. Există trei exemple clasice de durere referită gastrointestinală: pe traseul nervului C4, nervilor T6-T8 și nervului T10. Peritoneul parietal de la nivelul diafragmului, zona din jurul umărului și fosa supraclaviculară sunt inervate de C4. Durerea de la nivelul diafragmului stâng se manifestă ca durere a umărului stâng (semnul Kehr) și apare secundar rupturii de splină sau pancreatitei. Durerea supraclaviculară dreaptă poate fi determinată de prezența sângelui sau bilei sub hemidiafragmul drept. Nervii spinali toracici T6-T8 care inervează zona subscapulară dreaptă inervează și tractul biliar, ficatul și zona peripancreatică. Durerea pe traseul nervului T10 este determinată în mod obișnuit de iritația rinichiului sau ureterului și se manifestă ca durere în flanc sau durere genitală, exemplul clasic fiind durerea testiculară la bărbați. Durerea iradiată în labii la femei este mult mai puțin frecventă, și poate să apară în colica renală. Originile posibile ale durerii referite sunt enumerate în tabelul 22-3.

Durerea abdominală acută

Manifestări clinice. Modul de debut al durerii reprezintă un criteriu de diagnostic (Tabelul 22-4). Debutul brusc al durerii abdominale determină mai frecvent intervenții

Tabelul 22-1

Cauze gastrointestinale și intraperitoneale ale durerii abdominale

I. Inflamație/ Infecție
- A. Peritoneu
  - 1. Peritonite chimice și nonbacteriene–ulcer peptic perforat, perforare de veziculă biliară, chist ovarian rupt, durere la ovulație
  - 2. Peritonite bacteriene
    - a. Peritonite primare–pneumococice, streptococice, tuberculoase
    - b. Organe cavitare perforate–stomac, intestin, tractul biliar
- B. Organe cavitare
  - 1. Apendicită
  - 2. Colecistită
  - 3. Ulcer peptic
  - 4. Gastoenterită
  - 5. Enterite regionale
  - 6. Diverticul Meckel
  - 7. Colite – ulceroasă, bacteriană, amoebiană
  - 8. Diverticulită
- C. Viscere parenchimatoase
  - 1. Pancreatită
  - 2. Hepatită
  - 3. Abces hepatic
  - 4. Abces splenic
- D. Mezenter
  - 1. Limfadenită
- E. Organe pelvine
  - 1. Boli inflamatorii ale pelvisului
  - 2. Abces tubo-ovarian
  - 3. Endometrită

II. Mecanice (obstrucție, distensie acută)
- A. Organe cavitare
  - 1. Obstrucție intestinală–aderențe, hernie, tumori, volvulus, invaginație
  - 2. Obstrucție biliară–calculi, tumori, chist coledocian, hemobilie
- B. Viscere parenchimatoase
  - 1. Splenomegalie acută
  - 2. Hepatomegalie acută–insuficiență acută, sindrom Budd-Chiari
- C. Mezenter
  - 1. Torsiune de epiploon
- D. Organe pelvine
  - 1. Chist ovarian
  - 2. Torsiune sau degenerescență fibromatoasă
  - 3. Sarcină ectopică

III. Vasculare
- A. Hemoragii intraperitoneale
  - 1. Ruptură de ficat
  - 2. Ruptură de splină
  - 3. Ruptură de mezenter
  - 4. Ruptură de sarcină ectopică
  - 5. Ruptură aortică, splenică sau anevrism hepatic
- B. Ischemie
  - 1. Tromboză mezenterică
  - 2. Infarct hepatic–toxemie, purpură
  - 3. Infarct splenic
  - 4. Ischemie omentală

IV. Diverse
- A. Endometrioză

Tabelul 22-2
Cauze extraperitoneale ale durerii abdominale

Cardiopulmonare
Pneumonie
Empiem
Ischemie miocardică
Reumatism articular acut activ
Hematologice
Leucemie
Criză de siclemie
Neurologice
Tumori ale măduvei spinării
Osteomielită spinală
Tabes dorsal
Herpes zoster
Epilepsie abdominală
Genitourinare
Nefrite
Pielite
Abces perinefretic
Obstrucție ureterală (calculi, tumori)
Prostatite
Inflamația veziculelor seminale
Epididimite
Vasculare
Disecție, ruptură sau expansiune a anevrismului de aortă
Periarterită
Metabolice
Uremie
Acidoză diabetică
Porfirie
Criză addisoniană
Toxine
Bacteriene (tetanos)
Înțepături de insecte
Veninuri
Medicamente
Otrăviri cu plumb
Peretele abdominal
Hematom intramuscular
Psihogene

Tabelul 22-3
Origini posibile ale durerii referite

Umărul drept
Diafragmul
Vezicula biliară
Capsula hepatică
Pneumoperitoneu localizat pe dreapta
Scapula dreaptă
Vezicula biliară
Tractul biliar
Suprainghinal/ organe genitale
Rinichiul
Ureterul
Aorta/artera iliacă
Durere cu iradiere posterioară, pe linia mediană
Pancreasul
Duodenul
Aorta
Umărul stâng
Diafragma
Splina
Coada pancreasului
Stomacul
Unghiul splenic al colonului
Pneumoperitoneu localizat pe stânga
Scapula stânga
Splina
Coada pancreasului

chirurgicale, pentru că este frecvent rezultatul perforării, volvulării, pasajului unui calcul sau a altui material obstructiv printr-un viscer cavitar sau al emboliei la nivelul arterelor viscerelor cavitare. Debutul gradual al durerii indică de obicei un proces inflamator sau începutul unui proces obstructiv progresiv. Pentru diagnostic este importantă și relația dintre modul de debut al durerii și celelalte simptome. Debutul acut al durerii, urmat la scurt timp de grețuri și vărsături, sugerează o ocluzie înaltă, determinată de un volvulus. Grețurile și vărsăturile apărute la 6-12 ore după debutul durerii sugerează o ocluzie joasă a tractului gastrointestinal, iar durerea cu durată lungă sugerează o ocluzie colonică secundară neoplasmului, diverticulitei sau volvusului. Inflamația intestinului superior și mijlociu este frecvent urmată de anorexie, grețuri și vărsături, deoarece fibrele senzoriale aparțin nervului vag, în timp ce inflamația intestinului inferior nu se asociază în mod frecvent cu aceste simptome, cu excepția obstrucției luminale. Anorexia, grețurile și vărsăturile care preced durerea indică în general un proces patologic care nu necesită intervenție chirurgicală.

Un alt aspect important este reprezentat de caracterul durerii. Pacientul poate descrie durerea ca o presiune, ca o durere ascuțită, ca o durere surdă sau sub formă de crampe. Fiecare sugerează un anumit tip de afecțiune. Presiunea epigastrică, în special în epigastrul superior, ridică suspiciunea de ischemie miocardică, esofagită de reflux, distensie gastrică sau inflamație. Durerea colicativă localizată în cadranul superior drept cu iradiere subscapulară sugerează un calcul la nivelul cisticului sau ductului hepatic comun; durerea colicativă dorsală sau din flanc, cu iradiere către labie sau către testicul, în cazul bărbatului sugerează o litiază ureterală (Fig. 22-2).

Este importantă observarea cauzelor care determină agravarea durerii (Tabelul 22-5) – poziția, alimentația, motilitatea intestinală, pasajul gazelor, vărsăturile etc. Pacienții cu iritație peritoneală importantă sunt imobili; ei stau liniștiți, cu picioarele flectate pentru a evita agravarea durerii prin mișcări bruște. Pacienții cu colică ureterală se chircesc de durere, învârtindu-se prin cameră în momentul agravării acesteia.

Este important de urmărit progresia în timp a durerii; durerea se agravează sau se diminuează? Localizarea durerii poate da informații asupra organului afectat și asupra naturii procesului. De asemenea, prezintă importanță și modificarea în dinamică a localizării și a severității durerii. Se va menționa legătura dintre debutul durerii abdominale, mai ales a durerii abdominale joase și ciclul menstrual. Pacientul va fi întrebat dacă este la primul puseu dureros și dacă dureri similare au apărut și la alți membri ai familiei. Medicul se va informa asupra medicamentelor luate de bolnav, inclusiv medicamente luate în încercarea de a scăpa de durere. De exemplu, pacienții cred adesea că aspirina sau acetaminofenul nu trebuie raportate medicului.

Tabelul 22-4

Diagnostice orientative, în funcție de modul de debut al durerii abdominale

Debut brusc	*Debut gradual*	*Durere intermitentă*	*Durere permanentă cu acutizări intermitente*
Perforație de organ	Apendicită	Ulcer peptic	Gastrită de reflux
Volvulus	Diverticulită	Reflux esofagian	Pancreatită
Pasajul unui calcul (rinichi sau veziculă biliară)	Colecistită	Litiază coledociană	
	Obstrucție intestinală joasă	Boala Crohn	
Obstrucție intestinală înaltă	Ischemie/ insuficiență mezenterică	Diverticulită	
Embolie mezenterică/ tromboză arterială		Pancreatită cronică	
	Anevrism aortic fisurat	Ischemie mezenterică cronică	
Ruptură de anevrism aortic	Sarcină ectopică		
Sarcină ectopică ruptă	Endometrită	Boli inflamatorii pelvine	
Torsiune de ovar/ chist rupt	Gastroenterită	Endometrioză	
Criză de siclemie	Gastrită/ ulcer peptic		
Ischemie miocardică/ infarct	Pancreatită		
Durere la ovulație	Salpingită		
Porfirie	Endometrioză		
Hematom intramuscular al peretelui abdominal	Enterită regională/ colită ulcerativă		
Hemoragie intraperitoneală	Pielonefrită		
Invaginație	Pneumonie		
	Tromboză de venă splenică		
	Hepatită		
	Acidoză diabetică		
	Criză addisoniană		
	Herpes zoster		

Procesele inflamatorii apar cu o frecvență diferită, în funcție de vârstă. La copiii mici, durerile colicative acute sunt sugestive pentru invaginația intestinală. Colecistitele sunt cele mai frecvente la grupul de vârstă 20-40 de ani, iar diverticulita apare rar înaintea vârstei de 35 de ani, deși la pacienții tineri frecvența a început să crească.

Tabelul 22-5

Manifestări fiziologice care agravează sau diminuează durerea

- Poziția
  - Decubit dorsal
  - Mers
  - Membrele inferioare flectate
  - Ortostatism
- Tractul gastrointestinal
  - Ingestia de lichide
    - Lichide calde
    - Lichide reci
  - Ingestia de alimente
    - Tipul de alimente?
      - Grase, prăjeli, untură
      - Varză, ciocolată
      - Alimente care conțin proteine
  - Eructațiile
  - Flatulența
  - Tranzitul intestinal
  - Vărsăturile
- Alte funcții
  - Micțiunea
  - Ciclul menstrual

Examenul fizic. Probabil că cel mai important aspect al examenului fizic este reprezentat de inspecția generală. Este pacientul bolnav? Ce tip de respirație are pacientul? Sunt prezente bătăi ale aripioarelor nazale? Este prezentă tahipneea? Este faciesul contractat, suferind, cu globi oculari înfundați în orbite, ceea ce implică deshidratare sau pierdere acută de volum? Toracele și abdomenul pacientului vor fi descoperite pentru a putea fi examinate. În lumina care cade oblic asupra patului sau mesei de examinare pot fi evidențiate retracții de coaste sau a unei părți a toracelui. Mișcările în cadranul superior drept pot fi diminuate în colecistita acută. Răspunsul pacientului la durere este foarte important. Pacientul este liniștit sau agitat? În timpul respirației se expansionează ambele părți sau există limitare pe o parte, sugerând iritație peritoneală?

Inspecția. Un abdomen concav prezintă un risc mic al prezenței unei afecțiuni semnificative. Un abdomen „bolnav" este frecvent destins. Abdomenul va fi inspectat în lumină indirectă pentru a observa modificările peretelui abdominal. La pacienții slabi este posibil să se observe un abdomen etajat care semnifică o ocluzie intestinală, sau mase tumorale care indică un neoplasm, volvulus etc. Regiunile anterioare, inghinale și femurale vor fi examinate în vederea depistării herniilor.

Examinarea anterioară și posterioară a toracelui în lumină oblică îi permite medicului să evalueze mișcările coastelor. Vor fi examinate excursiile hemitoracelui în timpul unui inspir profund (Fig. 22-3). Se vor cerceta atent zonele supraclaviculare (C4) și subscapulare (T6-8), zone unde poate fi referită durerea. Dacă durerea este referită de la o structură toracică, nu va exista sensibilitate, dar ocazional poate fi prezentă hiperestezia. Vor fi examinate, de asemenea, lichidul

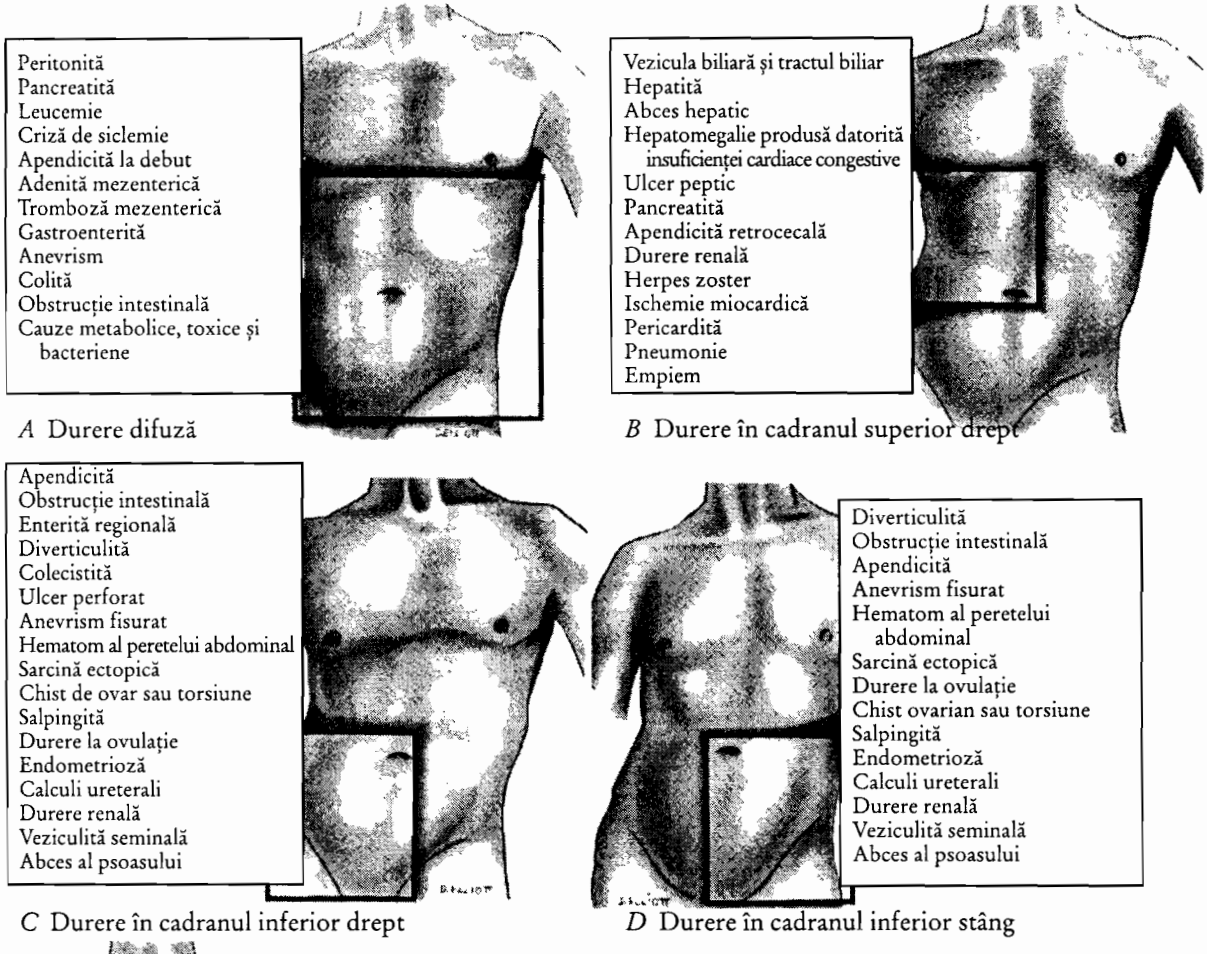


Fig. 22-2. Localizări caracteristice ale durerii abdominale asociate diferitelor boli.

pleural, freamătul tactil și suflul pleuretic. Se va realiza și percuția mișcării difragmatice. Excursia diafragmatică normală, chiar și la un fumător, este de 4-6 cm. În pneumonii, durerea abdominală poate mima colecistita sau pancreatita (vezi Tabelul 22-3).

Auscultația. Auscultația va fi efectuată în vederea identificării crepitațiilor la nivelul plămânilor sau mediastinului, a ralurilor sau a suflului tubar accentuat. Auscultația abdomenului se realizează înainte de percuție sau palpare, pentru a evita orice modificare a peristaltismului prin palpare. Pentru auscultarea abdomenului nu sunt potrivite toate tipurile de stetoscoape. De exemplu, stetoscopul destinat examinării cardiace nu este ideal pentru evaluarea zgomotelor abdominale. Înainte de folosire, stetoscoapele vor fi încălzite. Stetoscopul poate fi folosit pentru examinarea sensibilității, deoarece atenția pacientului este distrasă.

Examinarea va stabili dacă zgomotele intestinale sunt prezente. Dacă nu se aud zgomote în decurs de un minut, examinând diferite zone ale abdomenului, concluzia este că pacientul „nu prezintă zgomote intestinale". Această situație este determinată în general de ileus profund, hipokalemie, hipomagneziemie, supradozare de opioizi, peritonite sau tromboză mezenterică. Dacă zgomotele intestinale se aud, sunt accentuate sau diminuate? Zgomotele intestinale diminuate pot fi determinate de hipokaliemie, inflamație sau de ischemia intestinului. În fazele precoce ale diverticulitei, atunci când obstrucția este maximă, iar peritonita nu a apărut, zgomotele intestinale tind să fie accentuate. După tromboză sau embolia arterială, zgomotele intestinale sunt foarte accentuate, diminuând pe măsură ce dispar viabilitatea intestinului. Zgomotele intestinale pot fi corelate cu crampele, grețurile și vărsăturile.

Percuția. Percuția este mai puțin utilă în evaluarea abdominală, dar ea poate fi utilă în identificarea zonelor cu durere localizată sau referită. Prin percuție se face diferența între cauzele gazoase și cele lichidiene ale distensiei abdominale. Ascita este identificată prin percuția zonelor cu matitate care se deplasează în funcție de modificările de poziție ale pacientului. „Semnul valului" se obține prin comprimare verticală pe linia mediană, asociată cu percuția flancurilor. Dacă există suspiciunea de ascită, semnele care confirmă o boală hepatică sau neoplazică includ și o circulație venoasă abdominală accentuată, hernie ombilicală, „capul de meduză", eritemul palmar, steluțele vasculare, contractura Dupuytren, atrofia testiculară, rinofima etc.

Palparea. Palparea abdomenului va fi făcută în funcție de istoricul bolii și de rezultatul inspecției, auscultației și percuției. Examinarea abdomenului se va face într-un mod sistematic. Este esențială o palpare blândă. Palparea va include toate locurile posibile de hernie – inghinală, femurală și ombilicală. Dacă este suspectat un proces inflamator sau de altă natură, palparea va începe la distanță de zona dureroasă care va fi examinată la sfârșit. Când zona dureroasă sau sensibilă este palpată, peretele abdominal se poate contracta, făcând dificilă obținerea de informații. Dacă prezența sensibilității nu a fost cert stabilită, se încearcă distragerea atenției bolnavului și continuarea palpării.

Durerea la decompresiunea bruscă indică inflamația peritoneului. Durerea este subiectivă. Ea poate fi examinată

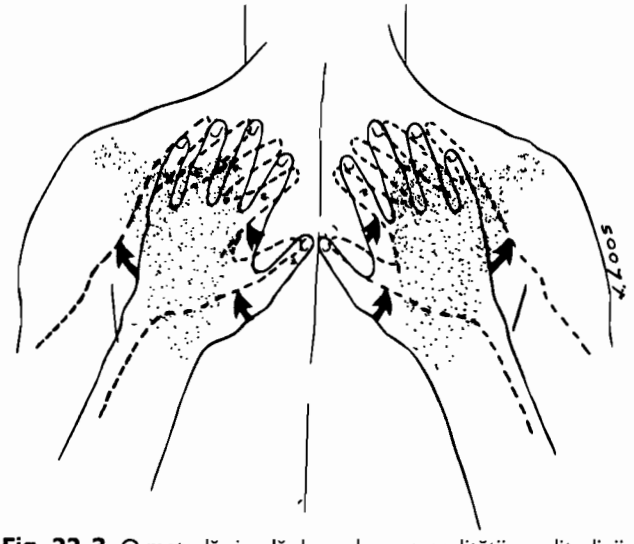


Fig. 22-3. O metodă simplă de evaluare a egalității amplitudinii mișcărilor respiratorii. Palmele sunt plasate pe toracele posterior, lângă coloana vertebrală, ca în figură. Când pacientul inspiră adânc, ridicarea palmelor și policelor indică dacă excursiile sunt egale bilateral.

și cerând pacientului să respire adânc, să tușească, sau lovind brusc locul respectiv. Durerea indirectă – palpând o altă zonă a abdomenului din aproape în aproape se produce o durere accentuată în alt cadran – indică o afecțiune chirurgicală severă. În stadiile avansate ale peritonitei poate să apară „abdomenul de lemn". Acesta apare de obicei în ulcerul peptic perforat. Rigiditatea din peritonita generalizată produsă prin perforația diverticulilor nu este așa de intensă ca cea din ulcerul peptic.

Hiperestezia zonelor implicate corespunde în mod obișnuit viscerelor implicate. Hiperestezia în cadranul inferior drept poate fi prezentă la pacienții cu apendicită. Flexia șoldului (semnul psoasului) indică un abces retroperitoneal sau un neoplasm invaziv. Prin palpare profundă blândă se poate aprecia dimensiunea unei mase tumorale. Examinarea bimanuală, vaginală și rectală, și recoltarea de probe pentru determinarea sângerărilor oculte sunt componente de rutină ale examinării abdomenului.

Examene de laborator. Examenele de laborator trebuie să includă o leucogramă, cu determinarea numărului total de leucocite și a formulei leucocitare, numărului de eozinofile, care poate indica o reacție alergică, și a numărului de monocite și de limfocite, care poate orienta către o boală virală sau o tuberculoză. Urina este examinată în vederea depistării hematiilor (calculi), leucocitelor (infecții), diabetului zaharat și porfiriei. La femeile aflate în perioada fertilă, dozarea β-HCG sau efectuarea altor teste specifice de sarcină este esențială. Ureea sangvină și creatinina crescute indică deshidratare, hipovolemie sau hemoragie gastrointestinală superioară (uree crescută). La pacienții cu durere epigastrică, amilazele, lipazele și testele hepatice sunt esențiale pentru excluderea unei boli pancreatice sau biliare. În cazurile suspecte de pancreatită, în scop prognostic (criteriile Ranson), se va doza dehidrogenază lactică (LDH), calciu și fosfor. La pacienții de culoare se vor face teste pentru depistarea siclemiei. O electrocardiogramă poate să evidențieze un infarct care mimează refluxul sau colecistita.

Examinarea radiologică. Examinarea radiologică anteroposterioară și din profil a toracelui, în ortostatism, și examenul în ortostatism al abdomenului constituie standardul obișnuit. În afara examinării structurilor osoase, se vor examina sinusurile diafragmatice pentru evidențierea colecțiilor lichidiene și parenchimul pulmonar pentru evidențierea unui proces pneumonic sau a unei boli neoplazice. Se examinează abdomenul pentru depistarea nivelelor aerice anormale. Începând de la abdomenul superior, se vor examina camera cu aer a stomacului (nivelul de lichid din stomac) și grosimea peretelui gastric. Dacă peretele gastric dintre diafragm și camera cu aer a stomacului este gros, se va suspecta o neoplazie. Pneumobilia sugerează un ileus biliar de natură litiazică sau o intervenție anterioară chirurgicală asupra tractului biliar. Se va face diferențierea între: grosimea peretelui intestinului subțire, nivelul de lichid din intestin, aspectul supraetajat, calculii biliari, calcificările pancreatice, calculii ureterali, calcificările vasculare și fecaloame. În mod normal, grăsimea properitoneală este net demarcată, iar modificările acesteia reprezintă o dovadă a prezenței inflamației. Modificarea imaginii țesutului adipos pelvin indică inflamația sau prezența de lichid.

Examinarea ultrasonografică a pacienților acuți sau politraumatizați a devenit „domeniul" chirurgului, datorită faptului că este noninvazivă, ușor de efectuat, ușor realizabilă la patul bolnavului și repetabilă. Ecografia este utilă în evaluarea afecțiunilor hepatobiliare sau pancreatice. Calculii biliari, ducturile dilatate, tumorile hepatice, ascita, pancreatita edematoasă și complicațiile ei, cum sunt flegmonul, abcesul și pseudochistul, vor fi evidențiate prin ecografie. La pacienții cu traumatisme abdominale la care s-a efectuat ecografie s-a raportat o sensibilitate de 93,4%, o specificitate de 98,7% și o acuratețe de 97,5% în detectarea hemoperitoneului și a leziunilor de organ. La pacienții cu simptomatologie confuză, ecografia abdominală poate diagnostica apendicită sau diverticulită. Ecografia este foarte utilă în identificarea tulburărilor ginecologice care pot mima un proces inflamator gastrointestinal. Evaluarea ecografică la patul bolnavului suspect de obstrucție intestinală este la fel de sensibilă, și mai specifică decât radiografia, în identificarea nivelului la care se află obstrucția.

Tomografia computerizată (TC) abdominală este folositoare, dar necesită substanțe de contrast administrate pe cale orală sau rectală, iar examinatorul se poate feri să le administreze, în special când există riscul unei perforații. TC are o acuratețe foarte mare în demonstrarea obstrucției intestinului subțire și reprezintă tehnica cea mai potrivită, în special când se suspectează anomalii extraluminale sau atunci când este necesară o intervenție rapidă. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) s-a dovedit utilă în unele situații.

Administrarea de clisme cu substanțe de contrast hidrosolubile se poate realiza în siguranță în faza acută a diverticulitei, de exemplu atunci când se efectuează TC abdominală sau pelvină cu substanțe de contrast administrate oral, intravenos sau rectal. Administrarea de rutină a substanțelor de contrast pe cale rectală la pacienții suspecți de diverticulită este descurajantă. TC poate identifica diverticulii și poate servi drept ghid pentru drenarea percutanată a abceselor asociate diverticulitei (Fig. 22-4). Arteriografia sau venografia digitală pot fi necesare în cazul suspectării ischemiei intestinale. Paracenteza, pentru lichid sau sânge, laparoscopia, culdoscopia și culdocenteza reprezintă examene complementare folositoare, iar celiotomia reprezintă, în unele cazuri, mijlocul final de diagnostic.

Luarea deciziei chirurgicale. Diagnosticul este pus în mare măsură cunoscând istoricul bolii. Examenele de laborator confirmă diagnosticul prezumtiv stabilit în urma anamnezei și examenului clinic. Testele de laborator sunt țintite, în funcție de diagnosticul suspectat. Particularitatea luării deciziei chirurgicale este mai ales în cazul abdomenului acut, că ea nu necesită un diagnostic precis, dar necesită un plan de acțiune. Luarea deciziei chirurgicale constă în: (1) diagnostic prezumtiv, (2) indicația operatorie, (3) momentul intervenției și (4) tipul intervenției.

În unele cazuri de abdomen acut, simptomele pot fi mascate, în special la pacienții pediatrici (Tabelul 22-6), la vârstnici, la cei care iau corticosteroizi, la pacienții imunodeprimați (Tabelul 22-7) și la pacienții care nu dezvoltă un răspuns inflamator normal. La pacienții imunodeprimați și la vârstnicii care sunt incapabili să se îngrijească și nu au familie, apar probleme etice. Pacienții aflați în stare vegetativă prelungită de care familia nu se interesează pun probleme de etică medicală. La pacienții cu tulburări funcționale, cu tulburări psihologice, la pacienții care obișnuiesc să consume medicamente sau la pacienții care vor să fie operați (sindrom Munchausen) nu se va efectua intervenția chirurgicală.

Durerea intermitentă și recurentă

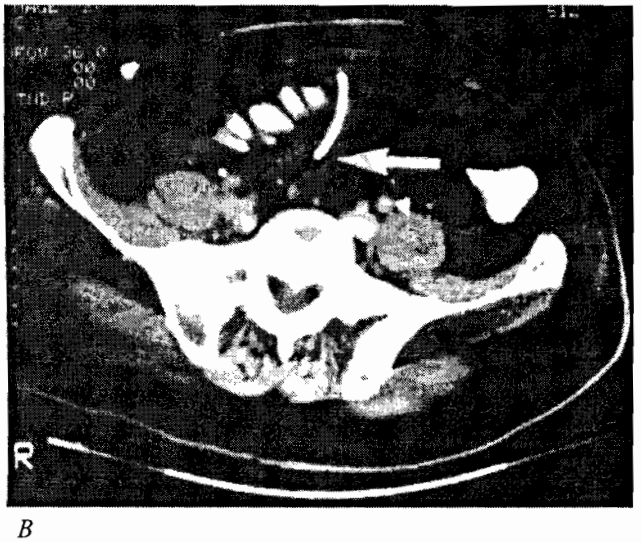
Diferite boli hematologice pot produce durere abdominală ca parte a simptomatologiei lor. Majoritatea acestor boli includ durerea ca trăsătură caracteristică a „crizelor". Pacienții cu siclemie vor suporta toată viața crize dureroase recurente.

Anemia hemolitică autoimună, purpura trombotică trombocitopenică și alte tulburări hematologice pot determina crize acute de durere abdominală moderată sau severă. Contractura abdominală asociată și rigiditatea pot simula o urgență chirurgicală.

Anemia hemolitică cronică, sferocitoza ereditară, talazemia și deficitul de glucozo 6- fosfat dehidrogenază (G6PD) pot determina durere abdominală. Clinic, crizele dureroase sunt strâns legate de apariția anemiei, icterului, splenomegaliei și litiazei biliare. Acești pacienți prezintă splenomegalie ușoară până la moderată. La unii pacienți, primele manifestări ale crizelor hemolitice sunt cele determinate de litiaza biliară sau de colecistită.

Porfiria acută intermitentă este o boală cu transmitere dominantă care poate exista sub formă latentă sau se poate manifesta sub formă de tulburări neurologice precipitate de variați factori endogeni și de mediu. Defectul enzimatic care stă la baza acestei boli este reprezentat de scăderea cu 50% a sintezei de uroporfirinogen sintetază. În consecință, acidul δ-aminolevulinic, porfobilinogenul și uroporfirinogenul sunt produși în exces de către ficat și excretați în urină. Criza este

A



B

Fig. 22-4. Drenaj al unui abces diverticular ghidat TC. *A.* Înainte de drenaj. *B.* Postdrenaj. Abcesul apare în mai puțin de 25% din cazurile de diverticulită. Drenajul percutanat este de obicei suficient. Prin drenaj percutanat combinat cu antibioterapie, intervenția chirurgicală poate fi amânată până când pacientul va suporta o rezecție electivă.

precipitată de unul din următorii patru factori: medicamente, foame, hormoni sexuali și infecții. Medicamentele implicate sunt reprezentate de barbiturice, sulfonamide, fenitoina, griseofulvina, meprobamat și altele. Foamea și curele de slăbire precipită atacurile de porfirie, deoarece glucoza și alți carbohidrați sunt capabili să blocheze sinteza hepatică de δ-aminolevulinic sintetază.

Atacurile acute determină simptome psihice sau simptome neurologice abdominale. Simptomele atacului acut sunt determinate de leziunile sistemului nervos. Poate fi implicată orice parte a sistemului nervos; semnele clinice depind de zonele afectate. Simptomele apar rar înainte de pubertate. Durerile abdominale reprezintă frecvent simptomele inițiale și cele mai accentuate ale atacului de porfirie, apărând la 95% din pacienți. Durerea poate fi și moderată, dar frecvent este severă, sub formă de crampe sau colici, și este localizată caracteristic într-unul din cadranele inferioare sau periombilical, cu iradiere în spate sau în flancuri, putând fi simțită în întregul

abdomen. Vărsăturile, constipația și sensibilitatea abdominală ușoară sunt comune. Durerea poate fi determinată de neuropatia vegetativă care produce perturbări ale motilității intestinale sau determină alternanța dintre zonele cu spasm și cele cu dilatație. Alte manifestări ale sistemului vegetativ sunt reprezentate de hipertensiunea arterială oscilantă, tahicardia sinusală, hipotensiunea ortostatică și de transpirație.

Durerea cronică

La pacienții cu durere cronică, aspectul acesteia poate da indicii diagnostice importante. Accesele de durere urmate de intervale fără manifestări sunt explicate prin tulburări fiziologice intermitente moderate. Exemplele includ porfiria acută intermitentă, hernia internă, endometrioza și, ocazional, litiaza coledociană. Durerea cronică persistentă este determinată de un proces fiziopatologic bine definit, cum este, de exemplu, pancreatita cronică, cancerul pancreatic sau cancerul colonic. Alte tipuri de durere abdominală cronică pot să nu fie însoțite de tulburări fiziopatologice specifice. Exemple sunt dispepsia nonulceroasă și sindromul de colon iritabil.

Durerea care provine de la peretele abdominal este frecvent greșit diagnosticată. Diagnosticul specific include leziuni iatrogene ale nervilor periferici, hernii, sindrom dureros miofascial, sindrom de vârf de coastă, durere abdominală cu origine spinală și hematomul spontan al tecii rectului. Testul Carnett se realizează prin palparea obișnuită, pacientul fiind în decubit dorsal. În timp ce mâna care palpează este plasată deasupra locului dureros, pacientul este rugat să-și contracte musculatura abdominală prin ridicarea capului sau a întregului corp. După ce musculatura s-a contractat, se reaplică presiune pe locul dureros, iar pacientul este întrebat dacă durerea s-a modificat. Dacă durerea are o cauză intraabdominală, contractura musculară va diminua durerea prin protejarea viscerelor. Dacă sursa dureroasă este la nivelul peretelui abdominal, durerea va rămâne la fel sau se va accentua.

Multe tulburări psihiatrice asociază dureri abdominale cronice. Diagnosticul trebuie să stabilească boala primară, somatizarea durerii, durerea psihogenă (conversia), ipohondria, starea de anxietate, abuzul de medicamente, schizofrenia, bolile cronice „închipuite" asociate cu semne fizice (sindromul Munchausen) și simulările.

Durerea intratabilă

Durerea asociată bolilor care nu pot fi tratate satisfăcător reprezintă una dintre cele mai provocatoare și frustrante probleme. Exemplele sunt reprezentate de carcinomul pancreatic și de pancreatita cronică. Analgezicele opioide, dacă sunt administrate în doze corespunzătoare, pot controla satisfăcător durerea, dar cu riscul de apariție a dependenței și cu afectarea capacității funcționale a pacientului. Această abordare este probabil cea mai potrivită în cazul pacienților cu boli incurabile și cu o supraviețuire probabilă de câteva săptămâni sau luni, dar ea nu se folosește în cazul pacienților cu dureri severe determinate de boli fără caracter malign și la care nu se poate estima durata supraviețuirii. Dependența de opioizi, prezentă înaintea intervenției chirurgicale, compromite revenirea postoperatorie, deoarece pacientul rămâne dependent chiar dacă durerea dispare.

Întreruperea chirurgicală a căilor de transmitere a durerii, deși dezamăgitoare în timp, rămâne tratamentul ales în cazuri bine selectate de pacienți cu boli maligne. Întreruperea nervilor splanchnici și extirparea ganglionilor celiaci poate controla eficient durerea, cu condiția ca structurile somatice să nu fie implicate în producerea ei. Când sunt afectate atât fibrele viscerale, cât și cele somatice, este indicată secționarea rădăcinii posterioare a nervilor spinali sau întreruperea tracturilor nervoase. Tracturile spinotalamice sunt întrerupte chirurgical sau prin injectare de substanțe sclerozante în măduva spinării, cu câteva segmente mai sus față de locul de intrare a stimulilor dureroși. Întreruperea poate fi făcută și la nivel medular și mezencefalic. După cordotomia anterolaterată, durerea și sensibilitatea termică se pierd, iar proprioceptia și senzațiile tactile sunt, virtual, neafectate. În zonele anesteziate, parestezиile înlocuiesc frecvent durerea și, la un număr semnificativ de pacienți, după aproximativ 1 an

Tabelul 22-6

Diagnosticul diferențial al abdomenului acut la pacienții pediatrici

Sugari	*Copii*	*Adolescenți*
Enterită virală	Diverticulită Meckel	Boli inflamatorii pelvine
Invaginație	Cistită	Apendicită
Pielonefrită	Enterită virală	Durere la ovulație
Reflux gastroesofagian	Apendicită	Boala Crohn
Enterocolită bacteriană	Boala Crohn	Pancreatită
Pneumonită	Enterocolită bacteriană	Pneumonie
Apendicită	Pneumonită	Hematocolpos
Stenoză pilorică	Pancreatită	Enterocolită bacteriană
Torsiune de testicul	Tumori eclatate	Enterite virale
Chisturi mezenterice	Intoxicații	Ulcer peptic
Tumori eclatate	Pielonefrită	Intoxicații
Pancreatită	Traumatisme (abuzuri asupra copiilor)	Traumatisme
Diverticulită Meckel		Sarcină ectopică
Boala Hirschprung		Sarcină
Hernie strangulată		Apendicită
Intoxicații		Litiază biliară
Traumatisme (abuzuri asupra copiilor)		Afecțiuni psihosomatice

Tabelul 22-7
Durerea abdominală acută la pacienții imunodeprimați

- *Infecție cu virus citomegalic*
  - Pneumonie interstițială
  - Mononucleoză
  - Pancreatită
  - Hepatită
  - Colecistită
  - Ulcerații gastrointestinale
- *Enterocolită neutropenică*
- *Pancreatită*
  - Pentamidină
  - Steroizi
  - Azathioprină
  - CMV
- *Hepatită*
  - A, B, C
  - CMV
  - Virusul Epstein-Barr
- *Colecistită*
  - CMV
  - Alitiazică
  - *Campylobacter*
- *Abces hepatosplenic*
  - Fungi
  - Mycobacterii
  - Protozoare
  - Ruptură splenică
- *Perforație intestinală*
  - Limfoame, leucemii (în special după chimioterapie)
  - CMV
  - Ulcer colonic
  - Sarcom Kaposi
  - Colită pseudomembranoasă
  - Micobacterii
  - Iatrogenă
- *Reacție grefă contra gazdă*
- *Abdomen pseudoacut*
- *Fecalom*
- *Afecțiuni abdominale obișnuite*
  - Apendicită
  - Colecistită
  - Diverticulită
  - Ocluzie intestinală
  - Boala ulceroasă
  - Boli inflamatorii pelvine
  - Infecții de tract urinar
- Abces perirectal
  - Limfadenită

paresteziile devin dezagreabile și dureroase. Din acest motiv, la pacienții cu durată mică a supraviețuirii, cele mai folosite metode în tratarea durerii sunt secționarea rădăcinilor sau tracturilor nervoase.

La pacienții care prezintă dureri provenind de pe suprafețe prea mari pentru a se putea face intervenții la nivel periferic se poate lua în considerare oportunitatea lobotomiei prefrontale. Această intervenție nu abolește durerea, ci diminuează reacțiile pacientului. Prețul plătit include incapacitatea de a simți plăcere, aplatizarea afectivă și dezvoltarea unei stări de apatie mai mult sau mai puțin accentuate.

Un dispozitiv de stimulare a cordoanelor posterioare este disponibil pe piață. Impulsurile care pleacă de la electrostimulator, pe calea fibrelor descendente ale cordoanelor dorsale, sunt folosite pentru a inhiba, conform teoriei porții de control a durerii, descărcările prelungite ale fibrelor mici care sunt legate de transmiterea durerii. Electrozii sunt implantați la 4-8 segmente deasupra intrării stimulului dureros. Transmițătorul extern este controlat de pacient. Sub locul de implantare al stimulatorului există o senzație de bâzâit, dar durerea este controlată fără afectarea semnificativă a sensibilității. Rezultatele acestor forme de terapie sunt variabile.

FEBRA

Febra nu este periculoasă dacă nu atinge nivele foarte ridicate, ca de exemplu în hipertermia malignă. Febra poate, prin creșterea temperaturii, să îmbunătățească răspunsul de apărare al gazdei, prin îmbunătățirea fagocitozei, diapedezei și a altor funcții ale neutrofilelor. Cel mai frecvent, febra indică un proces patologic, cum ar fi infecții, boli autoimune și, mai rar, neoplazie. Febra este un eveniment postoperator normal, reprezentând adesea consecința resetării termostatului datorită creșterii producerii de căldură, ca rezultat al răcirii intraoperatorii a organismului și a activării citokinelor și a altor mediatori ai inflamației secundar traumei operatorii. Febra persistentă indică de obicei o complicație infecțioasă.

Fiziopatologie. Răspunsul inflamator activează citokinele care sunt eliberate la nivel local, în creier sau periferic, în sistemul circulator și acționează asupra hipotalamusului într-o manieră endocrină. Activarea macrofagelor eliberează și pirogeni (interleukina-1, factorul de necroză tumorală, interferonul). Acești pirogeni determină o creștere a nivelului de termoneutralitate a aparatului termoreglator care activează două mecanisme fiziologice în vederea creșterii temperaturii: vasoconstricția, care limitează pierderea de căldură, și creșterea producției de căldură, manifestată prin frisoane. Aceste două procese, combinate, cresc temperatura corporală până la noul nivel de termoneutralitate. Răspunsul la modificările temperaturii corporale este strâns legat de modificările comportamentale. În timpul unui episod febril, pacientul poate să se ghemuiască în pat de frig deși este învelit cu multe pături. Acest lucru se produce deoarece, deși temperatura pacientului este ridicată, nivelul ei este sub punctul de termoneutralitate. Îndepărtarea așternuturilor pentru a reduce temperatura corporală nu produce o scădere a acesteia, ci determină o creștere a stresului; abordarea preferabilă este de a administra doze corespunzătoare de antipiretice. Pacientul va începe să transpire și va îndepărta păturile pe măsură ce punctul de termoneutralitate scade sau pe măsură ce febra scade.

Adaptarea comportamentală permite pacientului să stabilească ce temperatură a mediului este potrivită pentru el. Această temperatură este denumită termoneutralitate. Unele grupe de pacienți tind să aleagă o temperatură a mediului care este cu mult mai mare decât cea preferată de echipa medicală. De exemplu, când pacienții cu arsuri, fără a avea o infecție cunoscută, sunt plasați într-o cameră cu temperatura ambientală controlată și li se permite să controleze temperatura prin intermediul telecomenzii, temperatura medie aleasă va fi mai mare decât cea aleasă de indivizi normali. În condiții de confort, pacienții arși au o tempera-

tură centrală și tegumentară mai ridicată decât cea a indivizilor normali. Aceste dovezi indică faptul că punctul de termoneutralitate la pacienții arși este la un nivel mai ridicat, probabil datorită pirogenilor produși în timpul procesului inflamator asociat injuriei. Alți pacienți spitalizați care preferă temperaturi mai ridicate decât cele considerate obișnuite de persoanele normale sunt, de exemplu, persoanele cu plăgi întinse, peritonită, pancreatită, sepsis și insuficiență organică multiplă; toți prezintă o creștere a punctului de termoneutralitate.

Considerații clinice. Febra de origine gastrointestinală provine de la o infecție a cavității abdominale, infecție care poate fi mono sau polimicrobiană. Infecțiile monomicrobiene clasice includ infecțiile tractului biliar și peritonitele spontane sau primare. Majoritatea infecțiilor abdominale sunt polimicrobiene, determinate de bacterii aerobe și anaerobe provenite din flora intestinală normală. Infecțiile sunt determinate de perforarea și scurgerea conținutului viscerelor cavitare în cavitatea abdominală. Abcesele intraabdominale necesită drenaj, cu excepția majorității abceselor hepatice amoebiene.

Febra poate reprezenta un semn la 50% din pacienții cu boală Crohn. Febra are intensitate mică și se asociază, de obicei, cu reactivarea bolii și cu simptomele caracteristice: dureri sub formă de crampe, diaree și „mase" abdominale. Febra postoperatorie este comună, apărând la 15-30% dintre pacienții care au suferit o celiotomie. Numai 10-20% din cazurile de febră postoperatorie sunt determinate de o infecție dovedită. Cauzele frecvente includ complicațiile pulmonare, infecțiile tractului urinar, infecția plăgii și tromboflebitele. Colecistita alitiazică nu va fi omisă. Febra este prezentă la 75% dintre pacienții cu hepatită acută halotanică sau infecțioasă. Tumorile oculte prezintă inițial febră. 20% din cazurile de febră cu origine necunoscută sunt secundare cancerelor primare sau secundare care implică abdomenul. Aproximativ 5% dintre cazurile de febră la pacienții neoplazici sunt legate de tumoră și nu reprezintă o complicație. Cele mai frecvente tumori sunt: hipernefromul, tumorile hepatice, limfoamele și carcinoamele gastrice, colonice sau pancreatice.

ANOREXIA

Anorexia complică multe boli. În afecțiunile inflamatorii, anorexia nu are neapărat caracter prognostic; anorexia poate să apară chiar și în bolile ușoare. Anorexia indică în general un grad semnificativ al inflamației, dar nu reprezintă neapărat un rezultat direct al acesteia. Un dicton medical spune că dacă apetitul este prezent, atunci diagnosticul de apendicită este probabil incorect.

Anorexia poate complica diverse endocrinopatii, inclusiv hiperparatiroidismul, în special când nivelele de calciu sunt foarte ridicate, și insuficiența adrenocorticală. Anorexia este obișnuită în bolile hepatice probabil printr-un mecanism ce implică SNC, mecanism mediat, cel puțin parțial, prin combinația dintre amoniac și neuropeptidul Y (NPY).

O cauză frecventă a anorexiei este reprezentată de carcinoame. În aceste condiții, prezența anorexiei indică un prognostic infaust, deoarece acompaniază o dezvoltare semnificativă a tumorii. Tumorile care produc anorexie fără a prezenta o masă tumorală semnificativă includ carcinomul pancreatic și carcinomul pulmonar cu celule mici.

Anorexia postoperatorie este frecventă și poate fi asociată pierderii gustului, în special la pacienții cu diaree, la care depozitele de zinc sunt scăzute timp îndelungat. Înlocuirea pierderilor de zinc, (zilnic 220 mg) va determina revenirea gustului în 10-21 de zile, și, o dată cu el, poate, a poftei de mâncare. În afară de zinc nu există nici un mecanism de stimulare a poftei de mâncare. Acest lucru este valabil în special la pacienții care au primit alimentație parenterală totală sau alimentație enterală timp îndelungat și care au dificultăți în reluarea alimentației orale. Unii pacienți consideră alcoolul ca fiind stimulant; la alții poate fi utilă aducerea alimentelor de acasă.

Fiziopatologie. Mecanismele fiziologice care controlează alimentarea și sațietatea sunt multiple și implică receptori situați atât în creier cât și periferic care trebuie să interacționeze pentru a determina un aport alimentar normal și a menține greutatea corporală. S-a observat, la animalele normale, că ingestia alimentară este modificată accentuat de câteva variabile independente, și anume: (1) modificări în rata de utilizare a glucozei, (2) modificări în metabolismul lipidic, (3) alterări ale peptidelor cerebrale și periferice, (4) perturbări ale profilului aminoacizilor la nivel plasmatic și cerebral, (5) scăderea sau creșterea activității neurotransmițătorilor, și (6) modificări ale nivelelor citokinelor.

Sistemul de control de la nivelul SNC. Hipotalamusul reprezintă „centrul alimentar" al creierului. Leziunile zonei laterale produc anorexie, iar leziunile regiunii ventro-mediale determină hiperfagie și obezitate. În mod contrar, stimularea electrică a ariilor laterale și mediale determină stimularea sau inhibarea ingestiei alimentare. Și alte arii cerebrale sunt importante în modularea ingestiei alimentare în funcție de gradul de sațietate sau foame. Neuronii care pleacă de la nucleii cerebrali indolaminici și catecolaminici și străbat hipotalamusul par să fie la fel de importanți în modularea ingestiei alimentare ca și circuitele locale hipotalamice. Nucleul accumbens și nucleii amigdalieni centrali contribuie la creșterea aportului alimentar și la aprecierea calității alimentelor. Aferențele vagale sunt importante în transmiterea informațiilor periferice legate de alimentație, de la nivelul tractului gastrointestinal sau de la nivelul celulelor hepatice sensibile la glucoză. Aceste informații încep să fie procesate la nivelul nuceului dorsal al vagului care trimite impulsuri către nucleul tractului solitar. După bifurcarea de la nivelul nucleului parabrahial pontin, acești neuroni fac sinapsă în zona paraventriculară a hipotalamusului sau ajung în sistemul limbic pentru a se termina în nucleii amigdalieni centrali. Această cale, care include neuroni sensibili la glucoză, nu asigură numai comunicarea între periferie și SNC, ci permite și interacțiunea dintre câțiva neurotransmițători, neuropeptide și neuromodulatori.

Influența metabolismului periferic. Deși alterările patologice ale nivelului glucozei circulante afectează ingestia alimentară, scăderi mici ale nivelului glicemiei au fost legate de debutul senzației de foame. Conform ipotezei glucostatice a alimentației, creșterea utilizării glucozei va semnala sațietatea, iar scăderea metabolismului glucozei este asociată cu senzația de foame. Reglarea pare a avea efect pe durată scurtă.

Lipoliza crescută și oxidarea lipidelor scad ingestia alimentară și produc sațietate. Această teorie „lipostatică" a alimentației și sațietății pare a reprezenta factorul major de control al modului de alimentație diurnă al șobolanilor. S-a observat că în timpul fazei luminoase a ciclului nictemeral se produce mobilizarea și oxidarea lipidelor, producându-se sațietatea, în timp ce în faza întunecată crește sinteza lipidică în cazul ingestiei alimentare. Descoperirea proteinei genei obezității (leptina) a propus un mecanism pentru modularea ingestiei alimentare și menținerea greutății corporale, mecanism

care este direct legat de masa de țesut adipos. Deoarece leptina este sintetizată în adipocite, nivelele de leptină circulantă cresc pe măsură ce crește cantitatea de țesut adipos. Concentrațiile ridicate ale leptinei circulante au efecte negative asupra sintezei și eliberării de NPY hipotalamic, determinând scăderea aportului alimentar și creșterea ratei metabolice. De aceea, nivelul de leptină poate servi drept mecanism de feedback negativ pe termen lung în reglarea greutății corporale. Șobolanii și șoarecii obezi par să producă puțină leptină sau să aibă un deficit al receptorilor pentru leptină.

Neurotransmițătorii SNC. Probele implicării neurotransmițătorilor în controlul ingestiei alimentare sugerează că activitatea nervoasă α-adrenergică, în special la nivelul ariei hipotalamice mediale, stimulează ingestia de alimente, iar activitatea β-adrenergică determină sațietate. Sistemul dopaminergic este de asemenea implicat în ingestia alimentară, nivelul optim de dopamină fiind necesar pentru a menține stimularea apetitului (cu localizare probabil în nucleul accumbens) sau activitatea motorie (cu localizare probabil în corpul striat) necesară apariției senzației de foame. Creșterea activității dopaminergice peste nivelul normal determină scăderea ingestiei alimentare. Stimularea activității nervoase dopaminergice reprezintă mecanismul primar de acțiune prin care amfetaminele și cocaina induc anorexie. Activitatea crescută a neuronilor serotoninergici inhibă alimentarea; reducerea nivelelor de serotonină crește ingestia de alimente determinată de agenții orexigenici. Sistemul serotoninergic pare a exercita o inhibiție tonică asupra circuitelor alimentare, cu creșterea ingestiei alimentare atunci când această inhibiție este diminuată prin blocarea receptorilor postsinaptici serotoninergici centrali.

Acidul gamma-aminobutiric (GABA) este implicat în controlul alimentației, stimularea receptorilor GABA de la nivelul porțiunii mediale a hipotalamusului sau de la nivelul amigdalei centrale, făcând să crească ingestia, iar stimularea hipotalamusului lateral determină inhibarea ingestiei. S-a sugerat că receptorul GABA-benzodiazepinic mediază caracterul hedonic al gustului și caracterul palatabil. Modificările nivelurile circulante ale altor aminoacizi determină o hipofagie rapidă și severă. La șobolanii normali s-au observat modificări ale compoziției și frecvenței alimentației prin expunerea la regimuri anormale de aminoacizi, în plus sau în minus. Ca și GABA, amigdala pare să reprezinte o zonă focală pentru efectele ingestiei alimentare dezechilibrate în aminoacizi.

La controlul senzației de foame și sațietății participă și peptidele. Există probe despre implicarea NPY, endorfinelor, galaninei, colecistokininei (CCK), factorului eliberator al corticotrofinelor (CRF), calcitoninei, glucagonului, insulinei, enterostatinei și bombesinei în controlul alimentației. NPY, endorfinele și galanina stimulează ingestia alimentară, iar celelalte peptide determină sațietate.

NPY se află din abundență în sistemul nervos, atât la nivel central, cât și periferic, fiind colocalizat cu norepinefrina. El este cel mai potent agent orexigenic testat pe șobolani. În special ingestia de carbohidrați pare a fi sub controlul NPY. Deși NPY este localizat în câțiva nuclei hipotalamici, concentrații ridicate sunt prezente în special la nivelul nucleului arcuat și paraventricular. Unii neuroni de la nivelul nucleului paraventricular provin din zone catecolaminergice ale sistemului nervos, iar NPY mai este sintetizat și în nucleul arcuat, cu proiectarea terminațiilor în nucleul paraventricular. Nivelele hipotalamice de NPY și expresia ARN-ului mesager pot fi alterate atât în cazul alimentației normale, cât și al celei patologice. Șobolanii obezi genetic Zucker și șobolanii cu diabet experimental sunt hiperfagici, prezentând nivele crescute de NPY în nucleii paraventricular și arcuat. Mesajul NPY este accentuat la nivelul nucleului arcuat al șobolanilor. Șobolanii înfometați prezintă de asemenea nivele ridicate de NPY în țesutul hipotalamic, cu scăderea concentrațiilor tisulare pe măsura scăderii ingestiei alimentare.

Galanina este localizată în câteva regiuni ale creierului, inclusiv în hipotalamus, și stimulează ingestia alimentară atunci când este injectată în nucleul paraventricular. Aceste peptide se pare că stimulează selectiv ingestia de lipide. Enterostatina, un pentapeptid eliberat în timpul digestiei grăsimilor, reduce ingestia lipidelor după administrarea periferică sau centrală. Endorfinele par a fi implicate în controlul aportului de lipide, care crește după injectarea de β-endorfine în nucleul paraventricular și scade după administrarea unui antagonist opioid, naloxona.

Eliberarea CCK în timpul ingestiei alimentare poate servi drept semnal al sațietății. Receptorii CCK a și b se găsesc în creier și periferic, dar o localizare centrală pentru sațietatea indusă de CCK nu a fost identificată. Localizarea receptorilor CCK la nivelul tractului solitar și la nivelul area postrema sugerează că sațietatea indusă de CCK poate avea efecte condiționate de aversiune asupra gustului unor alimente. Acest fenomen apare atunci când un gust este asociat temporal cu un stimul nociv.

Separat de reglarea sintezei, captării și metabolismului glucozei, insulina și glucagonul par să reducă ingestia alimentară când sunt administrate la nivelul hipotalamusului. Deși dozele mari de insulină au fost asociate hiperfagiei, creșterea aportului alimentar se produce datorită unei hipoglicemii severe.

S-a raportat că CRF reduce ingestia de alimente după injectarea în nucleul paraventricular. Acest peptid controlează eliberarea de hormon corticotrop din glanda hipofiză și de cortizol și corticosteron din glanda suprarenală. Adrenalectomia reduce stimularea ingestiei alimentare determinate de NPY intrahipotalamic sau de norepinefrină, acționând primar prin îndepărtarea feedback-ului inhibitor asupra CRF. Pentru controlul normal al sațietății și foamei trebuie menținut un echilibru între multiplele tipuri de peptide.

Citokinele (factorul de necroză tumorală și interleukinele) reduc aportul alimentar după infuzia periferică sau injectarea directă în ventriculii cerebrali sau hipotalamus. Toleranța la efectul anorexic al factorului de necroză tumorală se dezvoltă după infuzia intravenoasă continuă.

În ciuda cunoștințelor noastre numeroase despre alimentație și controlul ei, anorexia rămâne un simptom nespecific, dar prezența ei necesită investigații. Inflamațiile, neoplaziile și bolile virale ale tractului gastrointestinal determină anorexie, la fel și bolile renale avansate, insuficiența cardiacă congestivă și tulburările endocrine – precum panhipopituitarismul, insuficiența adrenocorticală și hiperparatiroidismul. Multe medicamente determină anorexie, dar nu există medicamente care să readucă la normal pofta de mâncare.

Anorexia neoplazică

Frecvent, anorexia neoplazică este determinată de aberațiile induse de tumoră ale mecanismelor neurochimice care controlează în mod normal foamea și sațietatea. Șobolanii purtători de tumori anorexigene prezintă modificări impor-

tante ale multor parametri nutriționali. Deși șobolanii purtători de tumori prezintă un metabolism alterat al glucozei, incluzând scăderea concentrației insulinei și creșterea concentrației glucagonului seric, ipoteza glucostatică a alimentației propune numai o reglare pe termen scurt a ingestiei prin modificări dinamice ale glucozei. Modificările nivelelor de insulină și glucagon, la șobolanii purtători de tumori, se pot produce secundar anorexiei.

La organismele purtătoare de tumori au fost raportate modificări semnificative ale profilului aminoacizilor plasmatici și cerebrali. Corectarea modificărilor aminoacizilor plasmatici, prin administrarea unui regim sărac în histidină, lisină, treonină și bogat în triptofan, nu determină ameliorarea anorexiei. La șobolanii purtători de tumori nivelele plasmatice ale glutaminei, citrulinei, serinei, argininei și aminoacizilor ramificați (leucina, izoleucina, valina) sunt reduse precoce în cursul dezvoltării anorexiei, în timp ce concentrațiile alaninei și fenilalaninei sunt crescute. Profilul aminoacizilor cerebrali la șobolanii purtători de tumori, evidențiază un aspect diferit, cu creșterea concentrațiilor aminoacizilor neutri: tirozina, triptofanul, metionina, fenilalanina, histidina, treonina și glutamina.

Deoarece tirozina și triptofanul sunt precursori pentru catecolamine și neurotransmițători indolaminici, modificările acestor aminoacizi, observate la șobolanii purtători de tumori anorexigene, pot afecta sinteza neurotransmițătorilor și metabolismul. O serie de studii au arătat modificările triptofanului și serotoninei în anorexia neoplazică, dar se pare că aceste modificări pot fi mai degrabă rezultatul anorexiei/cașexiei, decât cauza lor.

Deși, la șobolanii purtători de tumori anorexigene, metabolismul dopaminei este crescut la nivelul hipotalamusului, nucleului accumbens, corpului striat și amigdalei, și se normalizează după extirparea tumorii și revenirea la o alimentație normală, antagoniștii receptorilor dopaminergici s-au dovedit ineficienți împotriva anorexiei neoplazice.

Anorexia indusă de CCK nu este în strânsă legătură cu anorexia neoplazică, iar absența nivelelor plasmatice și cerebrale crescute de CCK, la șobolanii cu tumori anorexigene, sugerează că acest peptid nu este un mediator primar al anorexiei neoplazice. La șobolanii cu tumori anorexigene, nivelele de CCK au fost reduse la nivelul hipotalamusului, sugerând o posibilă reglare negativă atribuibilă sistemului sațietății CCK, ca răspuns la anorexia neoplazică. Sistemul opioizilor endogeni a fost cercetat și nu s-a evidențiat implicarea endorfinelor în anorexia neoplazică.

NPY, un agent orexigenic foarte puternic, pare a fi disfuncțional la șobolanii cu tumori anorexigene. NPY reprezintă un stimul mai slab pentru ingestia alimentară în cazul șobolanilor cu tumori. Concentrațiile hipotalamice de NPY sunt reduse la șobolanii cu tumori, înainte de debutul anorexiei, și continuă să scadă pe măsură ce anorexia se accentuează, în timp ce șobolanii cu control eficient al aportului alimentar prezintă un răspuns contrar. Aceste rezultate indică disfuncția mecanismelor alimentare dependente de NPY ca unul din mediatorii neurochimici ai anorexiei experimentale din cancer.

Factorii produși de țesutul tumoral pot contribui la anorexie direct sau prin inducerea modificărilor metabolice care determină anorexia. Glucoza și glutamina reprezintă substratul energetic major pentru tumoră. Deoarece glicoliza anaerobă reprezintă principala cale a metabolismului tumoral al glucozei, cantități apreciabile de acid lactic se produc. Metabolismul glutaminei la nivelul țesutului tumoral eliberează amoniacul în circulație. Ambii metaboliți, acidul lactic și amoniacul, contribuie la apariția anorexiei, iar metabolizarea lor necesită un consum energetic permanent din partea organismului. Hiperamoniemia, în special, pare a fi caracteristică tumorilor care cresc rapid și, experimental, poate produce anorexie. Pacienții cu tumori mari prezintă hiperamoniemie.

Citokinele pot fi implicate în anorexia/cașexia tumorală. Șoarecii cu transplanturi de xenografe care produc factorul uman de necroză tumorală (TNF) prezintă cașexie, în timp ce șoarecii transplantați cu xenografe care nu produc TNF nu sunt cașectici. Tratamentul cu anticorpi anti-TNF al șoarecilor purtători de tumori a întârziat, dar nu a putut preveni anorexia. Concentrațiile sanguine de TNF, la șobolanii cu tumori, nu sunt atât de ridicate pentru a putea fi măsurate, iar nivele crescute de TNF (raportat la nivelele endogene) sunt necesare pentru reducerea aportului alimentar. S-a sugerat că interleukinele ar putea avea un rol în producerea anorexiei.

SCĂDEREA PONDERALĂ ȘI CAȘEXIA

Scăderea ponderală și cașexia au importante implicații prognostice negative. O pierdere ponderală de 10-15% în decurs de 3-4 luni reprezintă unul din cei doi indicatori precoce ai deficienței nutriționale sau imunologice.

Anamneza va stabili dacă ingestia alimentară s-a diminuat și, dacă este așa, din ce motiv și în ce grad. Poate fi prezentă și anorexia. Testele de laborator confirmă un nivel al albuminei serice mai mic de 3 g/dl, în cazul unei hidratări corespunzătoare, și o scădere a proteinelor cu turnover scăzut (retinol-binding protein, thyroxine-binding prealbumin și transferina). Istoricul capacității funcționale va indica incapacitatea de a executa acțiuni obișnuite, cum ar fi mersul, tăiatul ierbii, ducerea gunoiului etc. Incapacitatea de a executa aceste acțiuni indică un prognostic negativ.

Scăderea ingestiei alimentare și pierderea în greutate pot fi produse de ocluzii, așa cum se întâmplă în bolile neoplazice ale esofagului și stomacului. Ingestia poate fi diminuată voluntar datorită durerilor postprandiale, ca în ischemia mezenterică cronică, sau datorită colicilor postprandiale și diareei în boala Crohn. În pancreatita cronică, ingestia poate fi normală, dar malabsorbția pentru grăsimi poate determina scăderea ponderală.

Și infecțiile cronice pot determina scădere ponderală. Exemplele includ tuberculoza, infecțiile latente, ca în sindromul ansei oarbe, și un număr din ce în ce mai mare de boli determinate de imunodeficiențe, așa cum este infecția cu HIV. Pacienții care au suferit un transplant pot contacta boli cum sunt enteritele cu virus citomegalic care au drept complicații tardive malabsorbția, diareea și scăderea ponderală semnificativă.

Tireotoxicoza și boala Addison se asociază cu pierderi rapide în greutate într-un timp scurt. Diabetul zaharat nerecunoscut poate determina scăderea greutății corporale; simptomele dominante ale debutului recent al diabetului sunt polidipsia, polifagia, poliuria, astenia și scăderea ponderală.

Cea mai frecventă cauză a pierderii în greutate este reprezentată de neoplazii. Cașexia reprezintă un semn frecvent asociat în cazurile avansate de cancer. Până la 70% dintre pacienții cu cancer mor datorită efectelor inaniției, infecția

reprezentând o consecință obișnuită. Cașexia neoplazică apare în stadii avansate ale cancerului pancreatic și ale neoplasmului pulmonar cu celule mici, dar anorexia poate reprezenta un simptom precoce în cazurile în care tumora este mică și cu creștere lentă; simpla prezență a cașexiei nu reprezintă o contraindicație pentru intervenția chirurgicală. Cașexia neoplazică nu este asociată întotdeauna cu diminuarea aportului, dar, în multe cazuri, acesta scade. Cele mai frecvente cauze de cașexie la pacienții cu neoplazii sunt obstrucția esofagului, stomacului – la nivelul cardiei – sau colonului. Poate exista și o aversiune față de anumite alimente.

Scăderea ponderală și malnutriția în cazul populației vârstnice sunt frecvente, necesitând o atenție deosebită, mai ales când este determinată de cauze tratabile, cum ar fi problemele dentare. Vârstnicii pot prezenta o pierdere în greutate treptată. Aceasta este asociată cu pierderea în înălțime, secundară osteoporozei, cu pierderea masei musculare datorită activității fizice reduse și cu scăderea capacității de a efectua diverse acțiuni. Scăderea ponderală este determinată de boli organice în procent de 75%, iar în 10% din cazuri originea este psihică; 15% din cazuri rămân nediagnosticate.

SUGHIȚUL

Sughițul reprezintă o manifestare trecătoare și benignă, dar dacă persistă poate fi foarte supărătoare. Sughițul poate reprezenta manifestarea unei proces patologic sever. El rămâne o enigmă medicală, fără a se descoperi utilitatea lui pentru organism. Cuvântul „sughiț" provine din latinescul *singult* care însemna „încercarea de a respira în timpul plânsului".

Relația dintre iritația nervului frenic și sughiț a fost identificată în urmă cu mulți ani. Se crede că există un arc reflex al sughițului. Calea aferentă a arcului implică nervii frenici, nervii vagi și lanțul simpatic provenind de la segmentele T6 și T12. Segmentul central nu este atribuibil unei zone anatomice localizate. Se pare că centrul de control al sughițului are o localizare anatomică nespecifică, fiind situat între segmentele medulare C3 și C5.

Sughițul poate fi benign și autolimitat sau poate determina episoade persistente și intratabile; ultimul tip este mai frecvent și este determinat de procese patologice grave. Sughițul benign, autolimitat, este determinat de distensia gastrică, de modificări bruște ale temperaturii mediului ambiant, de ingestia de alcool și de fumat. Sughițul intratabil este clasificat în: organic, psihogenic și idiopatic. Cauzele organice sunt împărțite în centrale, periferice și toxice. Chirurgul este interesat de cauzele periferice care duc la stimularea nervului frenic sau vag sau stimularea directă a diafragmului.

Iritația nervului vag, de-a lungul traiectului său, poate determina sughițul. La nivel toracic, stimularea poate fi determinată de traumatisme, neoplasme, infarct miocardic, edem pulmonar, procese inflamatorii sau infecțioase sau de manipularea intraoperatorie a viscerelor toracice. Iritația nervului frenic la nivel toracic determinată de inflamații, tumori, infecții sau traumatisme poate cauza, de asemenea sughiț.

O variată gamă de afecțiuni abdominale poate stimula ramurile vagale, ca de exemplu, distensia gastrică, ulcerul peptic, bolile pancreatice și biliare, ocluziile intestinale, apendicita, bolile inflamatorii intestinale, hepatita, traumatismele și manipularea intraoperatorie a viscerelor. Nervul frenic poate fi stimulat intraabdominal de hernia hiatală, eventrații diafragmatice, abces subfrenic, boli neoplazice, perihepatită și manipulare intraoperatorie. Câteva cauze toxice sunt frecvent întâlnite în practica chirurgicală, inclusiv anestezice și medicamente, cum sunt steroizii, barbituricele, benzodiazepinele și metildopa administrate intravenos. Cauzele metabolice cuprind ingestia acută de alcool, uremia, hipocalcemia și hiponatremia.

Tratamentul sughițului este variat. Tratamentele nefarmacologice se bazează pe câteva metode de stimulare nasofaringiană; exemple ar fi tracțiunea energică a limbii, gargara sau înghițirea lentă de apă cu gheață, înghițirea unui cub de zahăr, administrarea sublinguală a unui jeleu de struguri sau inhalarea de gaze toxice (amoniac). Stimularea faringiană directă cu un cateter de cauciuc este încununată de succes în 90% din cazuri. Tratamentele farmacologice includ ventilarea continuă cu o presiune pozitivă de 25-35 cmH_2O, administrarea clorpromazinei, haloperidolului, fenitoinei, fenobarbitalului, carbamazepinei și a valproatului de sodiu. Alți agenți folosiți, citați ocazional în literatură, sunt metoclopramidul, amitriptilina, cloralhidratul și ketamina.

SIMPTOME SPECIFICE ORGANELOR TRACTULUI GASTROINTESTINAL

Esofagul, stomacul și duodenul

Pirozisul și dispepsia

Pirozisul și dispepsia sunt simptome comune și mulți indivizi normali au prezentat pirozis după o masă bogată, atunci când s-au așezat în decubit sau când s-au aplecat. Capacitatea gastrică este depășită și apare refluxul, determinând durere și presiune retrosternală care iradiază în regiunea interscapulară, în scapule, în gât și în brațul stâng. Dacă apariția simptomelor este frecventă, pacienții prezintă boala de reflux gastroesofagian.

Esofagul este protejat, în mod normal, prin patru mecanisme de apărare: un sfincter esofagian inferior (LES) competent, o eliminare rapidă a materialului regurgitat, o neutralizare a refluxului gastric acid de către saliva bogată în bicarbonat și o difuziune normală prin bariera reprezentată de mucoasă. Cea mai frecventă anomalie clinică a motilității esofagiene este reprezentată de incompetența LES. Pe măsură ce se dezvoltă incompetența și refluxul devine mai voluminos, bicarbonatul salivar nu va mai putea menține un pH esofagian ridicat. Aceasta conduce la compromiterea barierei mucoase fiind afectate structurile subepiteliale, mai ales nervii, urmând producerea spasmelor și dismotilității care vor întârzia golirea esofagului distal și relaxarea LES. Acest ciclu va crea condițiile unui reflux suplimentar și dezvoltarea esofagitei.

Pirozisul este descris de obicei de către pacient ca o arsură retrosternală asociată frecvent cu gust amar, și, atunci când este severă, cu o regurgitare francă a conținutului gastric. Aproximativ 40% dintre americani (100 de milioane de oameni) prezintă lunar un episod de arsură retrosternală, 40 de milioane prezintă episoade săptămânale, iar 18 milioane prezintă arsuri retrosternale zilnice. 18% din americani (45 de milioane) iau medicamente, prescrise de medic sau nu, pentru această problemă, și 1,75 de milioane nu răspund la tratament. Frecvent, refluxul gastroesofagian nu determină sechele importante pe termen lung, dar esofagita apare la aproximativ 1,1% din populația lumii și este prezentă la aproximativ 19% dintre pacienții care au efectuat o endoscopie gastrică pentru simptome legate de abdomenul superior.

Dispepsia reprezintă un termen nespecific atribuit unei serii de simptome care implică esofagul, stomacul, duodenul, tractul biliar și pancreasul. Dispepsia reprezintă un simptom postprandial care se manifestă prin presiune retrosternală, tulburări epigastrice, grețuri și distensie abdominală. În cazul dispepsiei și pirozisului, simptomele sunt descrise ca o presiune retrosternală. Durerea esofagiană clasică iradiază în spate, în regiunea interscapulară. Ea poate iradia și către umărul stâng, către gât și dinți, și de-a lungul brațului stâng, mimând angina. La 15% dintre pacienții cu pirozis și presiune retrosternală asociate cu reflux este atât de dificilă diferențierea de angina pectorală încât pot fi necesare coronarografie, teste de stres, ecocardiografie și alte forme de evaluare cardiacă, cum ar fi scintigrafia miocardică secvențială (MUGA – multiple gated acquisition scans). Numai 3% dintre pacienții cu dispepsie prezintă angină pectorală. Un alt simptom legat de reflux este reprezentat de durerea puternică sub rebordul costal stâng care iradiază către umărul stâng.

Dacă există indicii clare că pacientul suferă de dispepsie, investigațiile vor cuprinde cinefluoroscopia, radiografia cu substanță de contrast sau endoscopia urmată de biopsie. Dacă se suspectează spasmul esofagian, manometria este utilă în diferențierea de acalazie sau de alte tulburări motorii, de sclerodermie și de alte tulburări de motilitate care complică esofagita de reflux.

Relația dintre simptome și alimentație sau alte activități poate da indicii asupra existenței dispepsiei. Durerea din ulcerul *duodenal* este calmată de alimente, în special de cele care conțin multe proteine care reprezintă un bun agent de neutralizare. Durerea din ulcerul *gastric* poate fi provocată de alimente și este mai aproape de linia mediană decât cea din ulcerul duodenal care tipic este localizată în dreapta liniei mediane. În gastrita de reflux cu inflamație severă, durerea este produsă de orice aliment. Sunt prezente constant greața și vărsăturile bilioase neasociate cu resturi alimentare.

La pacienții cu boli pancreatice și ale veziculei biliare, durerile nu sunt produse de toate tipurile de alimente. Clasic, la pacienții cu afecțiuni biliare, alimentele prăjite, grase, ciocolata și, la unii, varza și napii provoacă durere în cadranul superior drept, cu iradiere subscapulară dreaptă. La pacienții cu pancreatită cronică abuzurile alimentare, ca de exemplu, „repede și mult" – așa cum este ingestia masivă de gluten după o perioadă de post relativ – sau alcoolul asociat unor mese bogate, pot provoca pancreatită care prezintă caracteristic durere epigastrică pe linia mediană sau în cadranul superior stâng, cu iradiere în spate.

Disfagia

Tulburările deglutiției pot fi împărțite, în funcție de etiologia bolii, în: degenerative, funcționale, inflamatorii, mecanice (uneori ca rezultat al inflamației), autoimune (sau „de colagen") și neoplazice. Simptomele legate de afectarea esofagului includ odinofagia (deglutiția dureroasă) și incapacitatea de a înghiți. Ambele simptome necesită investigații. Anamneza se va axa asupra debutului durerii, dacă durerea este recentă sau dacă mai există antecedente. Un exemplu este reprezentat de disfagia care apare în urma unei odinofagii cronice, secundară pirozisului sau spasmului asociat esofagitei de reflux. Se va acorda atenție tratamentului cronic (de exemplu, antiinflamatorii nesteroidiene), obiceiurilor alimentare, abuzului de diferite substanțe, în special fumatul și consumul de alcool nediluat cu apă, deoarece acest istoric este semnificativ pentru pacienții cu carcinom esofagian cu celule scuamoase. Regurgitarea alimentelor nedigerate sau impresia unei „umflături" în gât sugerează diverticulul Zencker. Pentru cauzele disfagiei, vezi Tabelul 22-8.

Durerea reprezintă aproape întotdeauna consecința inflamației sau spasmului. Spasmul poate fi rezultatul unei tulburări primare a motilității (spasm esofagian difuz) sau poate fi secundar unei inflamații cronice asociate refluxului gastroesofagian. Spasmul esofagian difuz poate simula angina pectorală, deoarece este adesea grăbit sau agravat de stres. Când refluxul gastroesofagian este asociat cu durere severă și spasm, el indică asocierea ulcerațiilor cu esofagită de gradul doi sau poate trei. Spasmul și presiunea retrosternală pot acompania disfagia și aspirația nocturnă din acalazie.

Examinarea radiologică va fi urmată de endoscopia digestivă superioară. Vor fi urmărite: localizarea liniei Z, relația ei cu diafragmul, prezența sau absența herniei hiatale, esofagitei și ulcerațiilor. Se va recolta biopsie esofagiană, iar dacă este suspectat esofagul Barrett se vor practica biopsii multiple, la nivele diferite, pentru a evalua extinderea metaplaziei, ca și prezența și gradul displaziei. Stomacul și duodenul vor fi inspectate cu atenție pentru a fi siguri că nu există obstrucție duodenală. Dacă nu sunt diagnosticate esofagita, inelul Schatzki, neoplasmul sau refluxul, este nevoie de investigații suplimentare, inclusiv manometria și monitorizarea timp de 24 de ore a pH-ului. Trebuie exclus diverticulul Zencker. Chiar dacă esofagita este severă și simptomele refluxului sunt bine stabilite, manometria și monitorizarea timp de 24 de ore a pH-ului sunt necesare pentru a stabili tipul de tratament care se va administra. Alte diagnostice care pot fi stabilite includ acalazia, în care cauza simptomelor este reprezentată de un esofag larg, destins, tortuos și de spasm al sfincterului inferior. Acalazia poate fi tratată inițial prin dilatare hidrostatică și prin esofago-cardiomiotomie.

Esofagul reprezintă partea tubului digestiv cea mai frecvent afectată de scleroza sistemică progresivă (sclerodermie). Această boală cronică a țesutului conjunctiv se caracterizează prin depozite de colagen și atrofiere a mușchilor netezi ai esofagului, determinând o scădere caracteristică a amplitudinii contracțiilor esofagului inferior și scăderea presiunii în LES care determină pirozis și disfagie. Dismotilitatea esofagului inferior poate să apară și în alte boli ale țesutului conjunctiv, cum ar fi artrita reumatoidă, sindromul Sjögren și boala mixtă a țesutului conjunctiv. O cicatrice circumferențială subțire submucoasă (inelul Schatzki) la nivelul esofagului distal se poate vizualiza deasupra herniei hiatale și, când este asociată cu disfagie, poate fi influențată prin dilatare gradată cu ajutorul unei sonde cu balonaș (Maloney). Dacă nu se evidențiază nimic la endoscopie, iar cinefluoroscopia sau manometria sugerează un spasm difuz sau dismotilitate, se pot folosi β-blocanții sau nitroglicerina dacă aceste medicamente nu produc efecte adverse semnificative. Disfagia lusoria este determinată de originea aberantă a arterei subclaviculare drepte sau a arterei pulmonare. Această anomalie rară poate fi sugerată de observarea unei amprente posterioare la nivelul esofagului superior și poate fi confirmată prin angiografie.

Dacă se diagnostichează un neoplasm, explorările ulterioare depind de localizare. TC toracic, mediastinal și pentru abdomenul superior poate fi folositor, iar, în carcinoamelor esofagului mijlociu poate fi utilă bronhoscopia. Chimioterapia și radioterapia pot fi utile preoperator, în funcție de extinderea bolii observată pe TC, prezența adenopatiilor celiace sau la alte niveluri.

Tabelul 22-8
Cauze ale disfagiei

Cauza	*Sexul predominant*	*Incidența în funcție de vârstă*		*Istoric și caracteristici*
		10-45	*45 și peste*	
Carcinom	Masculin	Rar	Frecvent	Durată a simptomelor mai scurtă de doi ani; deglutiția dureroasă apare precoce, disfagia tardiv.
Esofagită peptică	Masculin	Frecvent	Frecvent	Pirozisul este prezent de ani de zile, precedând frecvent disfagia; odinofagia apare târziu.
Acalazie	Masculin-feminin	Frecvent	Frecvent	Lichidele, în special cele reci, determină disfagie precoce; regurgitarea se face ușor; odinofagia este ușoară și apare târziu.
Inel contractil	Masculin	Rar	Frecvent	Atacuri scurte, intermitente, de disfagie fără simptomatologie între crize.
Spasm difuz	Masculin	Rar	Rar	Afectează persoanele în vârstă; multiple contracturi inelare de-a lungul esofagului.
Diverticul Zenker	Masculin	Rar	Rar	Senzație de oprire în gât, garguimente la înghițit; regurgitații ocazionale la alimente alterate.
Sclerodermie	Feminin	Frecvent	Rar	Modificări tegumentare; boala Raynaud.
Hernie hiatală	Feminin	Rar	Rar	Crize de presiune retrosternală, disfagie și eructație paraesofagiană în timpul meselor.
Tumori extrinseci		Frecvent	Rar	Simptomele bolii primare.

SURSĂ: După Ingelfinger, *Med. Sci,* Apr. 10, 1960, pp 451-470, cu permisiune.

Disfagia reprezintă o manifestare comună a tulburărilor psihologice. Incapacitatea de a înghiți poate acompania isteria, anxietatea și anorexia nervoasă.

Greţurile şi vărsăturile

Grețurile și vărsăturile pot fi sau nu legate de bolile tractului gastrointestinal. Grețurile și vărsăturile pot să apară separat, dar în general sunt atât de strâns legate încât pot fi considerate împreună. Vărsăturile este determinate de orice suprairitare, supradistensie sau excitație a tractului gastrointestinal superior. În stadiile precoce ale iritației sau distensiei apar undele antiperistaltice. Undele antiperistaltice pot lua naștere în ileon, iar o mare cantitate din conținutul intestinal poate fi întors în duoden și stomac. Distensia duodenală reprezintă un stimul potent pentru apariția vărsăturilor. Impulsurile de la nivelul tractului gastrointestinal sunt transmise atât prin fibrele vagale cât și prin fibrele simpatice către centrii bilaterali ai vomei, situați în măduvă. Acest centru este localizat lângă tractul solitar, la nivelul nucleului motor dorsal al vagului, controlând și integrând actul emezei. După ce centrul vomei a fost suficient stimulat, impulsurile motorii sunt transmise la tractul digestiv superior prin intermediul nervilor cranieni V, VII, IX, X și XII, și către diafragm și mușchii abdominali prin intermediul nervilor frenici și spinali. Vărsăturile rezultă din combinarea contracturii mușchilor abdominali cu contracția duodenală și gastrică, concomitent cu relaxarea bruscă a sfincterelor esofagiene care permite expulzia cu forță a conținutului gastric pe cale orală. Vărsăturile sunt influențate de coordonarea dintre închiderea glotei, contracția și fixarea diafragmului în poziție inspiratorie și închiderea pilorului.

În afară de impulsurile primite de la tractul intestinal, centrul vomei primește stimuli și de la alte părți ale corpului, din centrii corticali superiori, și de la zona chemoreceptoare trigger (CTZ). CTZ este o zonă mică localizată lângă area postrema, pe podeaua ventriculului IV. Activarea acestei zone determină impulsuri care stimulează centrul vomei. Mulți stimuli activează CTZ prin intermediul receptorilor dopaminergici care sunt prezenți la acest nivel. În special medicamentele (ex. apomorfina, morfina, digitalicele, levodopa, chinidina, acetilcolina, alcaloizii de secară cornută, atropina, tartarul emetic, ipeca) pot stimula direct receptorii CTZ și pot iniția activarea centrului vomei. Schimbările rapide de direcție pot stimula receptorii aparatului labirintic de la care pleacă impulsurile, prin intermediul nucleilor vestibulari, către cerebel, apoi către CTZ și în final la centrul vomei, conducând la vărsături asociate cu „rău de mișcare". Centrii corticali superiori pot stimula direct centrul vomei după variați stimuli psihici cum sunt stimulii vizuali neplăcuți, mirosurile neplăcute și alte tulburări psihologice.

În mod frecvent, vărsăturile sunt precedate de senzația de greață. Greața reprezintă consecința excitării unei zone din măduva spinării care face parte sau este strâns legată de centrul vomei. Același impuls iritativ (intestinal, subcortical, cortical) poate produce atât vărsături cât și greață. Greața este frecvent însoțită de anorexie, paloare tegumentară, transpirație, hipersalivație și alterarea activității sistemului nervos vegetativ, care, atunci când este severă, poate duce la bradicardie și hipotensiune (răspuns vasovagal). Se pare că numai unele zone ale centrului vomei sunt asociate cu greața, deoarece vărsăturile pot să apară, în unele situații, fără a fi precedată de senzația de greață.

Greața și vărsăturile sunt asociate în mod obișnuit unor tulburări ale sistemului nervos central (SNC). Reducerea aportului de oxigen la nivelul centrului vomei a fost implicată în vărsăturile produse în caz de presiune intracraniană crescută, anemie, obstrucție arterială și durere intensă. Orice tulburare a SNC care produce creșterea presiunii intracraniene poate determina vărsături. Pot să nu existe antecedente

de greţuri. Vărsătura prezintă debut brusc şi are caracter exploziv. Migrena poate creşte presiunea intracraniană, fiind urmată de afectarea debitului sanguin la nivelul centrilor cerebromedulari şi inducerea vărsăturii. Vertijul din cadrul labirintitei acute sau bolii Méniére asociază frecvent greaţă şi vărsături. Vărsăturile acompaniază frecvent cefaleea din migrenă şi din meningita acută.

Greţurile şi vărsăturile reprezintă simptome prezente în multe boli sistemice. Acestea sunt: infecţiile sistemice, în special la pacienţii pediatrici, insuficienţa cardiacă congestivă, bolile endocrinologice sau metabolice. Vărsăturile din acidoza diabetică, uremie şi crizele addisoniene au fost puse pe seama tulburărilor electrolitice şi, mai concret, pe seama efectului acidozei şi hiperkaliemiei asupra centrului vomei. Vărsăturile din tireotoxicoză par a fi legate de iritabilitatea crescută a centrului vomei. Modificările hormonale din primul trimestru al sarcinii duc la greţuri şi vărsături care constituie „răul matinal" la multe femei. Când sunt incoercibile şi nu cedează, pot conduce la disgravidie emetizantă, iar pacienta poate necesita spitalizare în vederea rehidratării intravenoase, nutriţiei enterale şi, ocazional, nutriţiei parenterale. Durerea de orice origine poate fi însoţită de greţuri şi vărsături. Bolile inflamatorii de orice tip se asociază cu stare de rău generalizată şi pot determina greţuri şi vărsături. Bolile inflamatorii acute, intestinale şi pelvine, se asociază cu greţuri şi vărsături produse prin reflexe viscerale. Când bolile inflamatorii se asociază cu tulburări ale tractului gastrointestinal, cum sunt apendicita, colecistita, hepatita şi pancreatita, greţurile şi vărsăturile sunt accentuate.

O mare varietate de medicamente pot provoca greaţă şi vărsături prin mecanisme centrale. Exemplele includ morfina, prin intermediul zonei chemoreceptoare trigger, glicozizii (supradozaj) sau agenţii chimioterapici. O gamă largă de antibiotice, inclusiv eritromicina, biseptolul şi neomicina, pot determina greţuri şi vărsături prin efecte directe asupra tractului gastrointestinal.

Orice tulburare la nivelul tractului gastrointestinal poate determina greţuri şi vărsături. Inflamaţiile, agenţii infecţioşi care afectează tractul gastrointestinal, bolile neoplazice sau ocluziile mecanice la orice nivel pot duce la greţuri şi vărsături acute. Tumorile maligne ale stomacului şi ulcerele gastrice şi duodenale stenozante reprezintă cauze frecvente ale obstrucţiei gastrice. Stenoza prepilorică sau ulcerul gastric împiedică evacuarea stomacului, mai degrabă prin afectarea propagării undelor peristaltice şi a deschiderii ritmice a pilorului, decât prin producerea directă a unei stenoze strânse. Tulburările şi inflamaţiile gastrice, cum sunt gastrita, ulcerul gastric şi duodenal, duodenitele, colecistitele, pancreatitele şi diverse inflamaţii ale intestinului subţire, precum gastroenteritele virale, pot determina greţuri şi vărsături. Ocluzia colonică şi diverticulita pot determina greţuri şi vărsături.

Pacientul cu probleme de alimentaţie devine o prezenţă din ce în ce mai frecventă a societăţii noastre de consum. În cazul în care se suspectează bulimia, investigaţiile care exclud o tulburare gastrointestinală vor fi urmate de un consult psihiatric. În cazul acestor pacienţi, chirurgul poate fi nevoit să recurgă la suport nutriţional. Simptomele pot fi legate de tulburări gastrice sau ale intestinului subţire.

Consecinţele vărsăturilor. Greţurile şi vărsăturile pot produce deshidratare şi contracţie volemică, producând instabilitate hemodinamică. Creşterea ureei sanguine (BUN) şi creatininei reprezintă semne tardive ale acestei deshidratări. Modificările electrolitice includ hipokaliemie, prin vărsături relativ bogate în potasiu şi ioni de hidrogen, determinând alcaloză hipokaliemică.

Când ionii de hidrogen sunt excretaţi în sucul gastric, se produce o creştere a bicarbonatului plasmatic şi, pentru a menţine neutralitatea sanguină, clorul este excretat în sucul gastric. Concentraţia de bicarbonat din plasmă este crescută prin pierderile excesive de sodiu şi clor produse de vărsături. În general, există o relaţie inversă între concentraţia H^+ şi concentraţia Na^+ din lichidul de vărsătură. Chiar şi în cazurile de aclorhidrie, când vărsăturile determină o depleţie a clorurii de sodiu şi de potasiu, clorul este excretat în exces faţă de nivelul plasmatic, de exemplu 145 mEq de Na^+ şi 100 mEq de Cl^-. Pe măsură ce bicarbonatul plasmatic creşte, în vederea menţinerii echilibrului acidobazic, organismul compensează prin creşterea excreţiei renale de bicarbonat şi prin scăderea frecvenţei şi amplitudinii respiraţiei, pentru a scădea pierderea respiratorie de H_2CO_3. Aceste modificări pot menţine un pH sanguin normal, în timp ce urina este alcalină datorită excreţiei de bicarbonat. Determinarea nivelurilor plasmatice ale electroliţilor este orientativă, deoarece ele sunt dependente de pierderile relative de electroliţi şi apă şi de lichidele ingerate.

Dacă vărsăturile continuă, concentraţia plasmatică şi extracelulară de potasiu se reduce datorită eliminării urinare crescute, la schimb cu ionii de Na^+ care, la rândul lor, sunt legaţi de disponibilitatea redusă a ionilor H^+ pierduţi prin vărsături. Stimularea glandei corticosuprarenale intensifică pierderea de potasiu şi potenţează absorbţia de bicarbonat de către celulele tubilor renali. Concentraţiile extracelulare şi, apoi, intracelulare de potasiu se reduc, sodiul intră în celule şi, în încercarea de conservare a sodiului, se formează o urină acidă, în ciuda alcalozei generalizate. Această acidifiere paradoxală intensifică alcaloza şi închide cercul vicios care include ieşirea din celulă a unor cantităţi din ce în ce mai mari de potasiu, la schimb cu sodiul.

Pierderile lichidiene determină o reducere a volumului sanguin circulant, iar consecinţele în timp ale înfometării, cum ar fi distrugerea proteinelor intracelulare şi încărcarea renală crescută cu produşi azotaţi, vor determina creşterea ureei plasmatice. Vor fi utilizate şi depozitele lipidice. Corpii cetonici formaţi necesită sodiu pentru excreţie, ceea ce determină o depleţie suplimentară a depozitelor de sodiu ale organismului.

Tratamentul de urgenţă al alcalozei metabolice include administrarea unor doze mari de soluţii care conţin sodiu şi, după ce se restabileşte diureza, asocierea potasiului până când nivelul lui creşte, astfel încât să permită rinichilor să înceapă excreţia ionilor de hidrogen. O manifestare oarecum neobişnuită a depleţiei profunde şi a vărsăturilor abundente este aciduria paradoxală; aceasta apare când depleţia de potasiu este atât de mare încât nu există potasiu pentru a fi schimbat cu hidrogenul, iar rinichii vor continua să excrete mai mult H^+ decât K^+, accentuând alcaloza. Terapia cu potasiu nu va opri aciduria paradoxală şi va trebui să asocieze un cation, cum ar fi clorură de amoniu sau arginină hidroclorid. Dacă acest tratament nu este eficace, administrarea lentă de acid clorhidric 0,1 N, prin intermediul unei vene centrale, va iniţia excreţia urinară de hidrogen şi va corecta alcaloza.

Distensia gazoasă, eructaţia şi flatulenţa

Un simptom care determină frecvent prezentarea la medic a pacientului cu tulburări digestive este reprezentat de prezenţa gazelor intestinale. Nu pot fi subestimate problemele sociale ale pacientului care suferă de balonare. Majori-

tatea pacienților prezintă aerofagie; ei înghit prea mult aer când mănâncă, mănâncă prea repede sau vorbesc prea mult atunci când mănâncă. Există dubii asupra posibilității ca unii pacienți să fi dezvoltat tulburări psihologice pentru că prezintă o sensibilitate crescută a receptorilor de întindere la o cantitate normală de gaz gastrointestinal. Aceasta poate fi o parte dintr-o disfuncție motorie generalizată.

Simptomele și semnele includ balonare, durere în umărul stâng (sindromul unghiului splenic), borborisme – zgomote intestinale despre care pacientul crede că sunt auzite de celelalte persoane (și chiar pot fi auzite), grețuri, dispepsie, eructații, flatulență. Zgomotele intestinale hiperactive reprezintă regula. Simptome similare sunt prezente și în perioada postoperatorie precoce, dar ele dispar spontan în 3-4 luni. Pacienții pot fi reevaluați și tratați simptomatic cu cărbune activat sau simeticon.

Eructația apare datorită aerofagiei și este relativ normal ca, după masă, pacientul să elimine aerul înghițit o dată cu alimentele. Multe tipuri de alimente pot accentua eructațiile; deși aceste alimente variază în funcție de pacient, în mod obișnuit, ele includ ceapa, roșiile și ardeii. Eructațiile cronice pot reprezenta un simptom al unei patologii cronice, dar ele rămân un fenomen voluntar. Litiaza coledociană, ulcerul peptic și refluxul esofagian pot fi asociate cu eructații care pot diminua parțial simptomele. Anxietatea reprezintă o parte a sindromului, iar eructațiile pot deveni obișnuință. Din punct de vedere chirurgical este important să ne asigurăm că acești pacienți nu sunt operați în mod inutil. Pacienții care nu au o presiune scăzută a sfincterului esofagian inferior sau au o lungime intraabdominală scurtă a LES nu vor suporta fundoplicatura, deoarece combinarea fundoplicaturii cu aerofagia va determina incapacitatea pacientului de a eructa (sindromul distensiei gazoase).

La nivelul intestinului subțire, gazul este prezent în cantități mai mici de 1 litru, aproximativ 200 ml în orice moment. Producția de gaz variază între 600 și 800 ml/zi. Componentele gazului eliminat sunt azotul, oxigenul (o sursă majoră este aerul înghițit), bioxid de carbon (rezultat din fermentarea bacteriană) și metan (un produs al fermentației bacteriene). Componentele minore ale gazului intestinal, probabil mai puțin de 1%, sunt acizii grași cu lanț scurt volatili de la care provine mirosul. Distensia colonului poate reflecta obstrucția parțială cronică, secundară diverticulitei. Sindromul unghiului splenic se poate manifesta ca durere în umărul stâng. Distensia unghiului hepatic este mai rară.

Deficitul de lactază poate determina atât eructație, cât și flatulență. Flatulența excesivă este determinată în mod obișnuit de tulburarea motilității intestinale, cum este cea care precede boala diverticulară, sau de aerofagia produsă prin înghițirea unor cantități mari de aer. Regimul alimentar joacă un rol important; un studiu asupra regimului alimentar care exclude legumele, fasolea, varza și alimente similare a demonstrat eficacitatea acestuia. Dacă se suspectează un deficit de lactază, se pot prescrie preparate lactate fără lactoză sau se poate elimina laptele din alimentație. La pacienții cu diverticuloză care consumă preparate din semințe de psyllium sau alte fibre solubile, pectina conținută poate crește producția de metan.

Dacă se suspectează o proliferare bacteriană, un test terapeutic eficient se realizează prin administrarea de metronidazol și tetraciclină. Cărbunele activat sau simeticonul, sau ambele, sunt administrate ca tratament simptomatic. Tratamentele noi, cum sunt enzimele care ajută la digestia legumelor și produselor vegetale, pot fi folositoare la unii pacienți, dar rezultatele finale au fost dezamăgitoare.

Intestinul subțire și colonul

Soarta alimentelor ingerate este determinată de evenimentele controlate hormonal și neuromuscular. Digestia inițială se realizează în stomac. Conținutul gastric hiperosmolar nu traversează pilorul, dar prin secreție devine izoosmotic, moment în care pacemakerul începe să funcționeze. Undele peristaltice sunt mai mult sau mai puțin accentuate, iar pilorul se deschide ritmic, la 30 de secunde trecând câte 2-4 ml din chimul gastric. Golirea totală a stomacului se realizează în decurs de 3-4 ore, iar uneori mai repede. La nivelul duodenului se adaugă 3-4 l de bilă și de suc pancreatic în 24 h. La nivelul intestinului subțire se adaugă 2 l/24 h de suc intestinal. Chimul traversează intestinul subțire, cu aproximativ 2,54 cm pe minut, traversarea fiind completă în 3-4 ore. În condiții normale, absorbția proteinelor este completă după primii 120 cm, iar a carbohidraților în primii 150-180 cm. Absorbția apei are loc mai ales la nivelul porțiunii drepte a colonului transvers, cu o absorbție de până la 1500 ml/24 h. Ceea ce rămâne conține aproximativ 70% apă. Eliminarea apare după 24-72 de ore de la ingestie, în funcție de compoziție.

Constipația

Constipația este definită ca retenția anormală de materii fecale, întârzierea evacuării intestinului comparativ cu ritmul normal al pacientului sau materii fecale cu consistență mult crescută, diminuate cantitativ sau relativ rare. Se estimează că sunt cheltuite cel puțin 400 de milioane de dolari anual pentru laxative, fără a include cheltuielile pentru evaluarea și investigarea constipației. Percepția populației pare a fi că 1 scaun pe zi este normal. În realitate, frecvența normală a scaunelor variază de la 3 scaune pe zi până la 1 scaun la 3 zile.

Un motiv al lipsei regularității scaunului, în SUA, este consumul scăzut de fibre. Deoarece procesarea carbohidraților îndepărtează majoritatea fibrelor din dietă, media consumului zilnic de fibre este mai mică de 20 g, iar greutatea medie a materiilor fecale eliminate zilnic este de 200 g. În țările relativ nedezvoltate, în care diverticulita reprezintă o raritate medicală, dar volvulusul este frecvent, media zilnică a consumului de fibre este de 75 g, iar greutatea materiilor fecale de aproximativ 500 g. Pentru modificarea ritmului normal al scaunului sunt necesare investigații, dar rezultatele evidențiază rareori o boală neoplazică. Deoarece diverticuloza este endemică în SUA, aproximativ 60-80% din populația peste 60 de ani, având probabil tulburări musculare semnificative datorate diverticulozei, se prezintă mult mai frecvent la cabinetele medicale decât în cazul altor boli.

Fiziologia defecației. Bolul fecal este stocat în mod normal în sigmoid. Când este declanșată defecația, undele peristaltice longitudinale împing bolul fecal în rect. În același timp, musculatura circulară a joncțiunii rectosigmoidiene se relaxează. Funcționarea normală a rectului determină inițierea de impulsuri aferente care, pe calea nervilor hipogastrici și pelvini, ajung la nivelul cauda equina, unde sunt generate impulsurile eferente. În timpul defecației normale se produce contracția mușchilor abdominali și a diafragmului, concomitent cu relaxarea voluntară a sfincterului anal extern. Sfincterul anal extern este un mușchi care primește impulsuri de la nivelul conului terminal.

Sistemul nervos central poate determina diaree sau constipație. Nervii parasimpatici cresc motilitatea intestinală, în timp ce stimularea simpatică o inhibă. Anticolinergicele și opioizii inhibă motilitatea și defecația, în timp ce agenții colinergici, cafeina, nicotina, potasiul și vasopresina stimulează motilitatea intestinală.

Etiologie. (Tabelul 22-9). Constipația acută este frecvent de origine mecanică, datorită obstrucției intestinului subțire prin volvulus și hernie încarcerată, sau datorită diverticulitei și neoplasmului intestinului gros. Colita ulcero-necrotică sau boala Crohn poate determina stricturi. În anorectita acută, constipația poate fi principalul simptom. Constipația reflexă acută poate complica un traumatism care determină un hematom retroperitoneal. La pacienții cu fisuri anale, constipația este frecventă după intervenții rectale sau după tromboza hemoroidală acută. În bolile neoplazice (cum este carcinomul sigmoidian) sau în diverticulite, pacienții pot prezenta ocluzie acută.

Constipația poate fi rezultatul factorilor psihologici, a compoziției alimentației, laxativelor și medicamentelor, cauzelor neurologice, forței musculaturii scheletice scăzute și factorilor mecanici care pot fi intrinseci sau extrinseci. Constipația psihogenă poate fi rezultatul educării insuficiente, iar simptomele pot data din copilărie. Un posibil rezultat poate fi megacolonul funcțional care este mult mai frecvent decât boala Hirschsprung. Factorii alimentari includ lipsa alimentelor voluminoase și folosirea laxativelor care conduc la suprastimularea intestinului, cu eventuală oboseală. Forța musculară scăzută a diafragmului, peretelui abdominal și mușchilor pelvini poate determina constipație. Slăbiciunea diafragmului poate fi asociată unor diverse boli pulmonare cronice, iar slăbiciunea peretelui abdominal poate să apară în timpul sarcinii, în prezența unor mase abdominale voluminoase cu dezvoltare rapidă și la pacienții cu ascită voluminoasă. Slăbirea mușchilor pelvini reprezintă frecvent o consecință a sarcinii.

Rolul atoniei mușchilor intestinali este dificil de evaluat și poate fi de importanță minimă. Hipokaliemia determină ileus. Bolile de colagen și bolile endocrine sunt însoțite de atonie intestinală. Cauzele neurologice includ tabesul dorsal, scleroza multiplă, tumorile măduvei spinării și traumatismele. Aceste leziuni perturbă activitatea reflexă sau produc distrugerea sau depresia directă a inervației vegetative a intestinului. În boala Hirschsprung, deficitul neurologic de la nivelul plexurilor mienteric și submucos întrerupe peristaltismul la nivelul segmentului respectiv. Factorii intrinseci care determină constipație includ tumorile, fecaloamele, invaginația și volvulusul. Factorii mecanici pot implica și sfincterul anal, caz în care spasmul și evitarea voluntară a defecației sunt determinate de durerea care apare în cazul hemoroizilor, fisurilor și anorectitei. Cauzele extrinseci includ tumorile abdominale voluminoase, așa cum sunt chisturile ovariene, fibroamele, sarcina și aderențele obstructive.

Evaluarea clinică. Anamneza se va focaliza asupra frecvenței scaunelor, anterior apariției constipației, și asupra modificările ulterioare. Este esențial istoricul obiceiurilor alimentare. Pot fi prezente greturile și vărsăturile. Se vor căuta modificări ale volumului, culorii și consistenței scaunului, precum și apariția sângelui, mucusului și grăsimilor nedigerate în materiile fecale. Poate fi prezentă distensia abdominală. Examenul fizic și tușeul rectal pot evidenția o tumoră. Întotdeauna se va recolta o probă pentru determinarea hemoragiilor oculte. Rectosigmoidoscopia poate evidenția prezența unei inflamații, tumori sau a melanosis coli (în dependența de purgative). Dacă aceste examene nu sunt edificatoare, sunt necesare examinarea cu bariu sau colonoscopia. Examinarea cu bariu este esențială în toate cazurile de ocluzie intestinală pentru a determina dacă ocluzia are origine colonică. Excepțiile sunt reprezentate de megacolonul toxic în care poate fi prezentă o obstrucție completă, și diverticulita acută în care nu este nevoie de alte investigații dacă diagnosticul este evident clinic.

Tabelul 22-9
Cauze ale constipației

Mecanice	
Obstructive	Anatomice
Neoplasm	Ileus
Hernie	Afecțiuni anorectale acute
Volvulus	Prolaps rectal
Aderențe	Rectocel
Complicații postchirurgicale	Aganglionoză
Afecțiuni intestinale inflamatorii	Sindrom de colon iritabil
Coproliți	Boala Chagas
Diverticuli	Neurofibromatoză
Stricturi	Alimentație săracă în fibre
Obstrucția intestinului subțire	
Abcese	
Sindrom Ogilvie	
Metabolic-Endocrine/ Neurologice	
Hipotiroidism	Amiloidoză
Hipercalcemie	Sclerodermie
Hipokaliemie	Scleroză multiplă
Porfirie	Boala Parkinson
Glucagonomul	Tumori de cauda equina
Somatostatinomul	Accident vascular
Feocromocitomul	Paraplegie
Sarcină	Afecțiuni ale colagenului vascular
Uremie	Psihologice
MEN IIa	Psihiatrice
Panhipopituitarism	Anorexia nervoasă
Medicamente	
Opioizi	Blocante ale canalelor de calciu
Aluminiu (antacide)	Sulfat de bariu
Agenți psihotropici	Diuretice
Blocanți ganglionari	Fier
Calciu (antacide, suplimentar)	Antihipertensive
Sucralfat	Alcaloizi de vinca
Anticolinergice	Intoxicații cu metale (mercur, arsenic)
Antidepresive	Antispastice

Constipația cronică. Constipația cronică poate fi determinată de boli congenitale, tulburări ale motilității, tulburări funcționale ale mecanismului defecației la nivelul planșeului pelvin, probleme specifice ale vârstnicilor, medicamente, diverticuloză cu producere de fibroză și neoplasme. Debutul la vârste mici sugerează o cauză congenitală, cum ar fi boala Hirschsprung, și necesită biopsie rectală. Afectarea motilității colonului, sau constipația cu tranzit încetinit, reprezintă o

tulburare puțin înțeleasă care afectează predominant bărbații și femeile tinere și care cunoaște o creștere frecvenței. Aspectul scaunului și timpul de tranzit pot stabili diagnosticul. La această arie largă de diagnostice poate contribui și constipația din sindromul de colon iritabil; în această boală poate fi prezentă și diareea. La bătrâni, prolapsul duce la constipație și, într-un cerc vicios, constipația duce la accentuarea prolapsului. La bătrâni, diferite anomalii ale planșeului pelvin determină dificultăți semnificative, apărând și constipația. Acestea includ insuficiența relaxării mușchilor striați de la nivelul planșeului pelvin în momentul efortului de defecație, incapacitatea sfincterului anal intern de a se relaxa în momentul distensiei rectale, laxitatea planșeului pelvin, invaginația rectală (prolaps rectal ocult), hernierea rectală acută (rectocelul), afectarea sau ignorarea stimulilor rectali. Medicamentele joacă un rol important în constipația cronică, cum ar fi, de exemplu, abuzul de laxative, folosirea sucralfatului (pentru tulburările dispeptice), anticolinergicelor și fenotiazidelor. Diverticulita cronică, în special când episoadele sunt repetate, determină o îngustare a sigmoidului, cu alternarea constipației cu diareea, modificarea volumului scaunului și, la mulți dintre pacienți, tenesme. La examinarea clinică există sensibilitate de-a lungul sigmoidului care se palpează cu ușurință la majoritatea pacienților, sub forma unei corzi rigide. Tulburarea de motilitate cel mai greu de interpretat este cea din cancer; pacientul poate să aibă un istoric de constipație cronică cu accentuare progresivă, testul cu guaiac fiind, de obicei, pozitiv, și uneori se poate palpa masa tumorală.

Investigațiile paraclinice vor include anuscopia, rectosigmoidoscopia și colonoscopia sau tranzitul baritat. Dacă este necesar, se vor evalua anomaliile planșeului pelvin prin electromiografie, scintigrafie cu reper topografic cu balonaș, ecografie intrarectală, defecografie, expulzia balonașului și manometrie rectală. Testul latenței nervului rușinos poate evidenția unele tulburări funcționale. După ce s-a pus diagnosticul, trebuie începută terapia potrivită, prin repararea defectelor planșeului pelvin, întreruperea medicamentelor, intervenții chirurgicale pentru diverticuli sau neoplasme, biopsie rectală, dacă se suspectează boala Hirschsprung, și modificarea dietei și medicației.

Diareea

Datorită faptului că stomacul, căile biliare și intestinul subțire prezintă o secreție abundentă (5-8 litri/24 de ore), diareea poate determina instabilitate hemodinamică. Anual, de diaree infecțioasă, mor pe glob 5 până la 10 milioane de persoane, majoritatea fiind copii.

Fiziopatologie. Există cel puțin patru mecanisme majore care determină pierdere excesivă de apă în materiile fecale: (1) secreția luminală de electroliți sau apă; (2) exsudarea sau pierderea de proteine, sânge și mucus; (3) retenția osmotică a apei; și (4) contactul anormal între conținutul intestinal și suprafața de absorbție.

Diareea secretorie reprezintă rezultatul stimulării secreției mucoasei intestinului subțire sau colonului. Lichidul secretat are compoziția lichidului extracelular. După rezecția ileonului, acizii biliari nu mai sunt absorbiți și intră în colon sub formă de acizi dihidroxi, iritând colonul și stimulând secreția. La pacienții la care s-au rezecat mai puțin de 100 de cm de ileon, colestiramina este eficientă în prevenirea pierderii de săruri biliare, reducând nivelul de săruri biliare și diareea. Steatoreea, ca în cazul insuficienței pancreatice sau pancreatitei cronice, sau amestecarea defectuoasă a bilei și sucului pancreatic, cum se întâmplă după gastrectomia tip Billroth II, permite acizilor grași să ajungă în colon. Legarea grăsimilor de calciu determină reducerea diareei.

Tumorile celulelor insulare pancreatice pot determina diaree prin două mecanisme distincte. Aproximativ 20% dintre pacienții cu gastrinoame prezintă diaree datorită secreției crescute de acid clorhidric. Diareea se oprește prin aspirare gastrică eficientă. Sindromul Werner-Morrison include diaree apoasă, hipopotasemie, hipoclorhidrie sau hiperclorhidrie și alcaloză. Aproximativ o treime dintre pacienți au hipercalcemie. Peptidul intestinal vasoactiv (VIP), prostaglandinele, polipeptidul pancreatic (un marker pentru tumorile celulelor insulare) și peptidul histidină-leucină au fost implicați ca agenți etiologici. Sindromul mai este denumit și „ holera pancreatică". Diagnosticul se pune pe baza valorilor ridicate ale nivelelor de polipeptid pancreatic și de VIP. Secreția de VIP poate fi periodică, și este nevoie de câteva recoltări „á jeun" pentru a putea evidenția creșterile. Reechilibrarea preoperatorie a acestor pacienți poate fi dificilă, deoarece pot fi secretați până la 10 litri de lichid bogat în potasiu. Octreotidul, un analog de somatostatină cu durată lungă de acțiune, scade nivelele de VIP și oprește diareea. Majoritatea acestor tumori sunt maligne, găsindu-se la nivelul corpului și cozii pancreasului. La mai puțin de 20% din acești pacienți, cauza acestui sindrom este reprezentată de hiperplazia difuză a celulelor insulare. Dacă tumora este malignă și se extinde, este indicată intervenția chirurgicală în vederea reducerii volumului tumorii. O tumoră rară, producătoare de somatostatină, prezintă steatoreea ca principal simptom.

Tumorile carcinoide reprezintă cele mai frecvente tumori endocrine ale intestinului, reprezentând 55% din tumorile intestinale cu cauză endocrină și 13-34% din toate tumorile intestinului subțire. Ele sunt rare, având o incidență de 1,5 la 100.000 de locuitori în populația generală. Tumorile carcinoide simptomatice apar frecvent la nivelul ileonului, apendicelui, bronhiilor și stomacului. Carcinoidul de rect nu este activ. Carcinoizii produc cantități mari de 5-hidroxi-triptamină (serotonină), dar și histamină și dopamină, tahikinine inclusiv kalikreina, substanța P și neuropeptidul K, variate peptide, cum ar fi polipeptidele pancreatice, cromograninele, neurotensina, gonadotrofina corionică umană și motilina, și prostaglandinele.

Aproape 30% dintre pacienții cu carcinoame medulare de tiroidă prezintă o diaree secretorie care este atribuită secreției crescute de apă și de electroliți la nivel jejunal datorită nivelului plasmatic crescut de calcitonină. Nivelele de calcitonină sunt frecvent mai mari de 1.000 pg/ml. În stadii avansate, nivelele plasmatice bazale de calcitonină pot depăși 2.000-3.000 de pg/ml. Dacă se suspectează carcinomul medular tiroidian, iar nivelele de calcitonină sunt normale, stimularea cu calciu și cu pentagastrină poate determina creșterea nivelurilor de calcitonină. Tratamentul este reprezentat de tiroidectomia totală. În cazul neoplaziei endocrine multiple (MEN), diareea poate fi determinată de secreția altor hormoni.

Diareea secretorie poate fi determinată de diferite toxine bacteriene, așa cum se întâmplă în infecția cu vibrionul holerei sau cu shigella. Toxinele *vibrionului holeric* activează adenilatciclaza de la nivelul porțiunii bazo-laterale a celulelor mucoasei, determinând creșterea concentrației intracelulare de AMPc care stimulează secreția intraluminală de clor și bicarbonat, cu atragerea pasivă a apei. Alte toxine, cum sunt cele produse de *Escherichia coli* și de *Cryptosporidium*,

acționează prin mecanisme diferite. Abuzul de laxative, cum sunt ingestia de antraquinonă, provoacă diaree secretorie.

Diareea exsudativă este determinată de eliminarea intraluminală crescută de proteine serice, sânge sau mucus, de la locul inflamației, ulcerației sau infiltrației. Bolile intestinale inflamatorii, infestările cu paraziți sau infecțiile microbiene (Amoeba, Salmonella) și bolile infiltrative (limfoame, boala Whipple) produc diaree.

Modificarea contactului dintre conținutul intestinal și suprafața de absorbție are multe cauze. Rezecția intestinală sau by-pass-urile, gastrectomia Billroth II și tulburările de motilitate determină modificarea timpului de expunere prin alterarea amestecării sau scurtarea timpului de contact, nepermițând digestia completă și absorbția. Deficitul de lactază poate determina tranzit accelerat și poate împiedica absorbția principiilor nutritive. Motilitatea anormală, ca mecanism intrinsec sau ca rezultat al suprainfecției, nu permite contactul suficient pentru reabsorbția lichidelor secretate în lumenul intestinal.

Cauzele diareei sunt rezumate în Tabelul 22-10.

Evaluarea clinică. În stabilirea vechimii suferinței – recentă, cronică sau recurentă – este importantă anamneza. Indicii importante pot fi obținute prin stabilirea frecvenței scaunelor, tipului durerii și celorlalte simptome asociate. Va fi analizat scaunul: miroase urât, există resturi lipidice care plutesc? Este importantă relația cu alimentația. Simptomele asociate, ca de exemplu, febra, durerea, grețurile și vărsăturile, sugerează un proces infecțios sau inflamator. Dacă mai există și alte cazuri de diaree în familie sau comunitate, este foarte probabilă o cauză infecțioasă.

Diareea care alternează cu constipația, cu materii fecale subțiri sub formă de creion și tenesme rectale sugerează o diverticuloză sau un abuz cronic de laxative; cancerul și ocluzia incompletă sunt mai puțin frecvente. Acest tip de istoric se poate asocia și cu variante ale sindromului de colon iritabil.

Secreția de mucus apare în bolile neoplazice, colita ulcero-necrotică, boala Crohn și se asociază clasicii dureri postprandiale. Tenesmele apar în colita ulcero-necrotică, cancerul rectal și în diverticuloză.

Examenul clinic poate evidenția distensie abdominală sau o masă tumorală, sugerând un neoplasm sau o inflamație. Zona perianală va fi examinată cu atenție pentru a depista fistulele perianale. Examinarea poate scoate în evidență o afecțiune sistemică, așa cum sunt bolile de colagen sau endocrinopatiile: boala Addison, hipoparatiroidismul, sau hiperparatiroidismul sau carcinomul tiroidian medular.

Febra sugerează un proces inflamator sau, rareori, un proces neoplazic (cu excepția limfomului în care febra este frecventă). Variate modificări ale pielii, cum ar fi pyoderma gangrenosum, eritemul nodos și artrita, sugerează o boală inflamatorie intestinală. Acanthosis nigricans sugerează un neoplasm. Tușeul rectal poate evidenția carcinomul, granulomul, lymphogranuloma venereum, polipoza difuză, stricturile sau fecaloamele. Întotdeauna se vor face teste pentru hemoragiile oculte.

Se vor efectua examene de laborator generale și specifice. Deoarece diareea prelungită determină pierderi lichidiene și electrolitice, se poate produce hipovolemie, acidoză, insuficiență renală și chiar moarte dacă pacientul nu este reechilibrat. Se vor determina hematocritul, numărul de leucocite, testele hepatice, nivelul electroliților, calciul, fosforul și, în special, magneziul. Zincul este sigur scăzut în diareea cronică, ceea ce poate determina pierderea gustului și incapacitatea de a îndeplini câteva funcții enzimatice esențiale; oricum, este dificil de măsurat. Poate fi prezentă și subnutriția. Reechilibrarea pacientului cu diaree cronică poate însemna nu numai repleție volemică, ci și plasarea unui cateter central, necesar nutriției parenterale totale.

După ce s-au terminat aceste investigații, se vor efectua anuscopia și rectosigmoidoscopia, în vederea excluderii bolii Crohn, lymphogranuloma venerum, amoebiazei și colitei ulcerative cronice. Friabilitatea mucoasei rectale sugerează colită ulcerativă sau amoebiază; subțierea mucoasei rectale sugerează boala Crohn. Se vor determina: nivelul leucocitelor și prezența toxinei *Clostridium difficile* în scaun. Dacă se suspectează steatoreea, se va determina cantitativ excreția de lipide timp de 72 de ore. Examinarea microscopică pentru ouă de paraziți sau paraziți este indicată în diagnosticul de infestare, dar dacă se suspectează *Giardia* este nevoie de aspirat duodenal (conform ultimelor cercetări). Dacă aceste teste sunt negative, sunt indicate tranzitul baritat sau colonoscopia și biopsia.

Tranzitul baritat sau colonoscopia vor evidenția inflamații, anomalii ale mucoasei și adenom vilos cu secreție excesivă. Colonoscopia poate să nu evidențieze enteritele regionale de la nivelul ileonului terminal și, rareori, enterita tuberculoasă. Fistulele gastrocolice, sindromul de ansă oarbă și gastroileoanastomozele incorecte pot fi diagnosticate prin investigații ale tubului digestiv superior. CT evidențiază pancreatita cronică și carcinomul pancreatic. Laparoscopia și laparotomia sunt considerate proceduri diagnostice. Biopsia intestinului subțire este indicată în diagnosticul diferențial al sindromului de malabsorbție, enteritelor regionale, bolii Whipple sau limfomului.

Alte boli care determină diaree sunt ocluzia parțială, sindromul Zollinger-Ellison (în care 20% din pacienți au diaree), tumorile endocrine inclusiv cele care pot secreta peptid intestinal vasoactiv, glucagon (în care este caracteristic un rash migrator), somatostatină și substanță P. În sindromul Zollinger-Ellison, o sondă nazogastrică va evidenția o secreție acidă crescută, iar aspirația gastrică va determina încetarea diareei.

Tratament. Tratamentul diareei depinde de acuratețea diagnosticului. *Clostridium difficile* va fi tratat cu vancomicină sau cu doze mari de metronidazol. Boala Crohn și colita ulcerativă vor fi tratate cu sulfadiazină sau congenerii ei, steroizi, antibiotice sau antiinflamatori. Terapia nespecifică include medicamentele opioide, cum sunt atropina cu difenoxilat, loperamidul, paregoric și, probabil, cel mai potent dintre toate cele enumerate, codeina. Kaopectatul poate fi util. Subsalicilatul de bismut (Pepto-Bismol) este eficient împotriva *Helicobacter pylori*, care probabil nu determină diaree, și împotriva unor tulpini de vibrion holeric, *Escherichia coli*, și de Shigella care determină diaree. Alte substanțe sunt inhibitorii prostaglandin sintetazei, cum este indometacinul pentru unele tipuri de tumori secretante, verapamilul și somatostatina, ca și noua familie a antagoniștilor α_2–adrenergici, cum este clonidina.

Ocluzia intestinală

Etiologie. Ocluzia intestinală reprezintă cel puțin 20% din internările secțiilor de chirurgie. Anual, se înregistrează mai mult de 9.000 de decese datorate ocluziilor intestinale și intervențiilor chirurgicale pentru acestea. Există multe moduri de a clasifica ocluziile intestinale. După localizarea

Tabelul 22-10
Cauze ale diareei

- Boli enterocolonice funcționale
  - Colita mucoasă
- Boli colonice organice
  - Colita ulcerativă
  - Boala Crohn
  - Diverticulita
  - Leziuni neoplazice
    - Polipoza
    - Adenomul vilos
    - Carcinomul
  - Fecaloame
  - Lymphogranuloma venereum
  - Endometrioza
  - Colite toxice
    - Arsenic
    - Mercur
    - Alcool
- Boli ale intestinului subțire
  - Boala Crohn
  - Enterita tuberculoasă
  - Malabsorbție datorată unei boli
    - Sprue
    - Carcinoid
    - Lipodistrofie intestinală
  - Malabsorbție datorată unui defect mecanic
    - Sindrom de intestin scurt
    - Sindrom de ansă oarbă
    - Fistule
- Factori gastrici
  - Hiperclorhidria
    - Sindromul Zollinger-Ellison
  - Complicații postoperatorii
    - Sindromul dumping
    - Sindromul ansei aferente
    - Fistule gastrojejunocolice
    - Gastroileoanastomoză incorectă
    - Diareea postvagotomie
- Afecțiuni ale viscerelor solide
  - Insuficiență pancreatică
  - Fistulă biliară
  - Sindromul diareei apoase (VIPomul)
- Enterite infecțioase
  - *Salmonella*
  - *Shigella*
  - Colita pseudomembranoasă
- Infestări cu paraziți
  - Amoebiaza
  - Leishmanioza
  - Ascaridioza
  - Clonorcoza (Distomatoză)
  - Schistosomiază
  - Trichineloza
- Dezechilibre metabolice
  - Tiroidă
    - Tireotoxicoză
    - Carcinom medular – calcitonină
  - Hiperparatiroidism
  - Uremie
  - Diabet zaharat
  - Boala Addison
- Medicamente
  - Catarctice
  - Simpaticolitice
    - Propranolol
  - Parasimpaticomimetice
    - Ureocolină
    - Neostigmină
    - Acetilcolină

leziunii, ocluziile pot fi: extraluminale (care includ aderențe și boli neoplazice), intraluminale (cum este ileusul produs prin litiază biliară sau prin stricturi) și intramurale (ca în boala Crohn). Pentru a fi mai simplu, pacienții se pot împărți în grupul celor care au suferit intervenții chirurgicale și grupul celor care nu au fost operați. Importanța intervențiilor anterioare este evidențiată de faptul că aproximativ 60-80% dintre ocluziile intestinului subțire sunt produse de aderențele postoperatorii; herniile reprezintă a doua cauză, cu 15-20% din internări, iar tumorile maligne, intramurale (care sunt rare) și extramurale (care sunt mult mai frecvente), reprezintă 10-15% din internări. La pacienții care nu au suferit intervenții chirurgicale, obstrucția esofagului este posibilă prin stricturi inflamatorii sau neoplasme, sau poate fi funcțională, ca în cazul acalaziei. Ulcerul duodenal poate determina ocluzie la o categorie largă de pacienți. Cancerul pancreatic determină uneori obstrucția duodenului, deși aceasta reprezintă un simptom rar de prezentare pentru această afecțiune. Carcinomul intestinului subțire și carcinomul duodenului sunt rare. La pacienții vârstnici fără intervenții chirurgicale în antecedente, care prezintă ocluzie intestinală, există posibilitatea apariției ileusului determinat de calculii biliari. Boala Crohn determină ocluzie prin mase tumorale determinate de inflamația acută sau prin stricturi inflamatorii și fibroase. Intestinul subțire și, rareori, intestinul gros se pot încarcera sau strangula la nivelul unei hernii, iar volvulusul intestinului subțire poate să apară datorită îngustării bazei mezenterului, deși este extrem de rar. Ocluzia colonică este frecvent produsă de cancer (60%), diverticulită (15%) sau volvulus, în special la persoanele în vârstă.

Pacienții cu intervenții intraabdominale în antecedente au o incidență de 5% a ocluziei intestinale secundare aderențelor. Aceasta nu crește cu numărul intervențiilor precedente pentru liza aderențelor doar în cazul în care aceste intervenții au fost incomplete sau ineficinte. Ocluzia postoperatorie apare, de obicei, la 4-5 zile postoperator, deși majoritatea pacienților prezintă probleme încă din prima zi postoperator.

Cauzele ocluziei intestinale sunt prezentate în Tabelul 22-11.

Ocluzia parțială și pseudoocluzia

Când ocluzia nu este completă pot apărea greturile și vărsăturile cronice. Distensia este adesea prezentă. Poate să apară distensie localizată, cum este distensia cadranului superior stâng prin stenoza pilorică. Zgomotele intestinale sunt de tip amforic atunci când provin de la ansele intestinale pline cu lichid, iar zgomotele ascuțite apar când obstrucția este localizată la nivelul pilorului sau duodenului. Alte cauze

Tabelul 22-11
Mecanisme de producere a ocluziilor intestinale

- Obstrucția mecanică a lumenului
  - Obstruarea lumenului
    - Meconiu
    - Invaginație
    - Litiază biliară
    - Încastrare – fecale, bariu, bezoar, viermi
  - Leziuni ale intestinului
    - Congenitale
      - Atrezie sau stenoză
      - Anus neperforat
      - Duplicație
      - Diverticul Meckel
    - Traumatice
    - Inflamatorii
      - Enterite regionale
      - Diverticulită
      - Colită ulcerativă cronică
    - Neoplazice
    - Diverse
      - Stricturi induse de K^+
      - Stricturi produse prin iradiere
      - Endometrioză
  - Leziuni extrinseci ale intestinului
    - Bride constrictive sau angulare prin aderențe
    - Hernie sau dehiscență a plăgilor
    - Mase tumorale extrinseci
      - Pancreas inelar
      - Anomalii ale vaselor
      - Abcese și hematoame
      - Neoplasme
  - Volvulus
- Motilitate inadecvată
  - Deficite neuromusculare
    - Megacolonul
    - Ileusul paralitic
      - Cauze abdominale
        - Distensie abdominală
        - Peritonită
        - Leziuni retroperitoneale
      - Cauze sistemice
        - Dezechilibru electrolitic
        - Toxemie
    - Ileus spastic
  - Obstrucții vasculare
    - Arteriale
    - Venoase

ale ocluziei intestinale cronice includ boala Crohn și tulburările de motilitate, din care cele mai frecvente sunt diabetul și gastropareza postvagotomie care determină gastropatie obstructivă funcțională și formarea de fitobezoar.

Pseudoocluzia intestinală cronică reprezintă un sindrom clinic heterogen, cu o multitudine de cauze și forme clinice. Modificarea de bază implică motilitatea intestinală care este deficitară datorită anomaliilor musculaturii intestinale (miopatie) sau sistemului nervos (neuropatie mienterică). Variate procese pot afecta nervii și musculatura. Aceste boli sunt de obicei difuze, extinzându-se la întregul tract gastrointestinal.

Spectrul modificărilor motilității include pierderea peristaltismului și transportului normal, pierderea activității propulsive și activitate acontractilă spontană și necoordonată. Miopatiile determină hipomotilitate, cu activitate contractilă cu amplitudine slabă. Pseudoobstrucțiile neuropatice, care sunt mult mai puțin frecvente, se manifestă prin activitate excesivă necoordonată. Prezentarea clinică este variată. Pseudoobstrucțiile neuropatice pot complica o serie de boli, inclusiv tulburările endocrine precum mixedemul și diabetul zaharat, infecțiile cronice precum infecția cu virus citomegalic (în special la pacienții imunocompromiși) și boala Chagas, bolile infiltrative – cum este amiloidoza, vasculitele precum dermatomiozita, sclerodermia, lupusul eritematos sistemic, variate boli neurologice – cum este scleroza multiplă, distrofiile musculare – porfiria, sindroamele paraneoplazice. La cei mai mulți pacienți, cauza nu este cunoscută.

Debutul poate fi spontan sau postoperator. Crizele recurente de grețuri, vărsături, colici abdominale și distensie abdominală sunt inițial variate în frecvență, intensitate și durată. Constipația poate să alterneze cu diareea. Episoadele acute devin din ce în ce mai frecvente, până când se cronicizează și apar distensie abdominală, proliferare bacteriană, malabsorbție, diaree și pierdere în greutate. Poate să apară și anorexia. În perioada postoperatorie, care este cea mai periculoasă, sunt afectați în special pacienții predispuși, și anume cei cu vagotomie sau cu alte tipuri de intervenții pe intestin. Locul ocluziei nu este niciodată găsit în timpul reintervenției sau examinării radiologice. În lipsa nerecunoașterii cauzei reale, pot avea loc multiple reintervenții, cu rezultate dezastruoase, cu enterotomii multiple, rezecții intestinale, perforații și fistule, transformând pacientul într-un om lipsit de intestin subțire, cu nutriție parenterală totală permanentă, dependent de medicamente și cu tulburări psihiatrice cronice.

Recunoașterea precoce a pseudoocluziei este esențială în vederea aplicării terapiei corecte. Nici o investigație de laborator nu ajută la stabilirea diagnosticului. Trebuie excluse hipokaliemia, hipomagneziemia și hipoalbuminemia. Alte explorări includ testele funcționale tiroidiene, anticorpii antinucleari, markerii serologici, investigațiile pentru vasculite, ca de exemplu pentru lupus. Studiile manometrice ale intestinului superior și inferior pot fi folositoare în excluderea tulburărilor de motilitate. Contracții rare și de amplitudine scăzută sunt caracteristice degenerescenței nervoase. Biopsia intestinală poate evidenția sau nu dispariția plexului mienteric. Biopsia rectală în toată grosimea poate fi folositoare în cazul în care se suspectează boala Hirschsprung.

La examinarea radiologică se observă un timp prelungit de tranzit al bariului de la stomac la colon, deseori mai mare de 5 ore. Radioscopia cu substanță de contrast va confirma scăderea motilității. Administrarea de tablete marcate cu radionuclizi confirmă timpul prelungit de tranzit și poate fi folosită pentru a evalua efectele terapiei.

Diverse medicamente pot cauza pseudoocluzie. Antidepresivele triciclice, opioizii, antihistaminicele, agoniștilor β-adrenergici, chinidina și, în special, amitriptilina vor fi evitate dacă este posibil. Pentru pacienții cu pseudoocluzie este necesară frecvent nutriția parenterală totală. Intervențiile chirurgicale vor fi evitate, cu excepția cazurilor în care locul pseudoocluziei a fost identificat sau cu excepția existenței unui segment scurt care poate fi rezecat.

Au fost propuse diverse tipuri de intervenții chirurgicale, printre care: duodenectomia parțială, reducerea segmentelor dilatate masiv, colectomia totală, plicaturarea sau excizia marginii antimezenterice a intestinului subțire și scoaterea

întregului intestin. Niciuna dintre acestea nu s-a dovedit eficientă. S-au efectuat rezecții radicale și transplant, dar nu au fost aplicate pe un număr mare de pacienți. În cazul pacienților la care s-a dovedit că pseudoocluzia este colonică, cea mai eficientă metodă de tratament a pseudoocluziei idiopatice a fost colectomia subtotală cu anastomoză ileorectală la nivelul reflectării peritoneului. Procedurile paleative includ enterostomia pe tub (care poate fi deschisă periodic) și gastrostomia pe tub. Dacă locul ocluziei nu poate fi identificat, pacientul va fi diagnosticat cu pseudoocluzie; se administrează nutriție parenterală totală, se tratează proliferarea bacteriană (când este suspectată) și nu se intervine chirurgical. Cisapridul sau metoclopramidul pot fi de un oarecare ajutor.

Ocluzia mecanică

Fiziopatologie. Principala modificare fiziopatologică produsă în ocluzia intestinală mecanică cu aport sanguin păstrat este acumularea de lichid și gaz deasupra locului obstrucției, obstrucție care duce la afectare sistemică. Timp de mulți ani, decesul datorat ocluziei mecanice a fost atribuit toxinelor absorbite din intestin. În 1919, Hartwell și Hoguet au reușit să crească timpul de supraviețuire al câinilor cu ocluzie mecanică prin administrarea zilnică de soluție de ser fiziologic. Mai târziu, Gamble a demonstrat că factorul „toxic", în ocluzia mecanică simplă, este reprezentat de pierderea de lichide și de electroliți prin vărsături și sechestrare în ansele intestinale.

Acumularea de cantități mari de lichid și gaz în lumenul intestinal este progresivă. Circulația totală a unei substanțe prin mucoasa intestinală este egală cu diferența dintre fluxul lumen intestinal-sânge (absorbție) și fluxul opus, sânge-lumen intestinal (secreție). Acumularea de lichid în intestin se produce când scade fluxul lumen-sânge (absorbție) sau când crește fluxul sânge-lumen (secreție). După 48 de ore de la obstrucție, rata intrării apei în lumenul intestinal crește, ca rezultat al fluxului sânge-lumen. Valorile sodiului și potasiului sunt în concordanță cu sechestrarea de lichid.

În segmentul intestinal obstruat, fluxul sânge-lumen este normal dar fluxul lumen-sânge este scăzut sau absent. Ca rezultat, apa, sodiul și clorul, și probabil și alți ioni, trec în lumenul segmentului intestinal obstruat, dar nu mai ies, destinzându-l. Lichidul are aproximativ aceeași compoziție electrolitică ca plasma.

Wright și colaboratorii săi au studiat fluxul total la pacienții cu ileostomii mature. Închiderea buclei s-a realizat cu ajutorul unor balonașe inserate prin intermediul ileostomiei. S-a determinat că absorbția soluției test a fost mai mare la creșteri moderate ale presiunii, dar a fost mult scăzută în cazul creșterii de 3-4 ori a presiunii intraluminale. Invers, secreția lichidiană a crescut pe măsură ce presiunea a crescut. Ei au concluzionat că rolul principal în pierderea lichidiană și distensia anselor este jucat de secreția lichidiană, iar reducerea absorbției are un rol mai puțin important. Se crede că eliberarea prostaglandinelor ca răspuns la distensia intestinală reprezintă mecanismul prin care crește secreția la nivelul anselor obstruate.

Inițial, cel mai afectat segment este cel situat imediat deasupra obstrucției. El se destinde prin acumularea de lichide și electroliți, iar circulația este deficitară. Pe măsura creșterii presiunii intraluminale, lichidul este împins în sens cranial până ajunge la anse capabile încă de absorbție. Când ocluzia este veche, intestinul proximal pierde capacitatea de a vehicula electroliții iar întregul intestin, proximal de obstrucție, se destinde.

O a doua cale de pierdere a lichidului și electroliților este reprezentată de peretele intestinal, această cale fiind responsabilă de aspectul infiltrat, pătat al anselor, observat în momentul deschiderii abdomenului. O parte din acest lichid exudează prin seroasa intestinală, determinând apariția lichidului liber în cavitatea peritoneală. Mărimea pierderii lichidiene la nivelul peretelui intestinal și în cavitatea peritoneală este dependentă de lungimea intestinului afectat de congestia venoasă și de edem și de durata scursă până la intervenția chirurgicală.

Cea mai evidentă cale prin care se pierd lichid și electroliți este reprezentată de vărsături sau, după începerea tratamentului, de aspirația gastrică. Aceste pierderi adunate – (1) din lumenul intestinal, (2) din peretele intestinal edematos, (3) sub formă de lichid peritoneal liber, și (4) prin vărsături sau aspirație gastrică – duc la depleția rapidă a lichidului spațiului extracelular, conducând la hemoconcentrație progresivă, hipovolemie, insuficiență renală, șoc și deces, dacă tratamentul nu este prompt.

Cea mai mare parte din distensia intestinului situat deasupra obstrucției poate fi atribuită sechestrării lichidiene intraluminale. Gazul intestinal reprezintă o altă sursă responsabilă de distensie. Compoziția aproximativă a gazului din intestinul subțire arată că aerul înghițit este componentul de bază, la care se adaugă mici cantități de gaze care nu se găsesc în atmosferă (Tabelul 22-12).

Tabelul 22-12
Compoziția gazului intestinal

	Procente
Azot	70
Oxigen	12
Bioxid de carbon	8
Hidrogen sulfurat	5
Amoniac și amide	4
Hidrogen	1

Gazele sunt absorbite din intestin într-un ritm direct proporțional cu presiunea parțială a gazului la nivelul intestinului, plasmei și aerului respirat. În cazul azotului, există o difuziune slabă, deoarece, virtual, presiunea parțială a gazului este aceeași la nivelul intestinului, plasmei și aerului. Pe de altă parte, bioxidul de carbon difuzează foarte rapid, deoarece presiunea parțială a bioxidului de carbon este mare în intestin, intermediară în plasmă și foarte scăzută în aer. Din acest motiv, deși dioxidul de carbon este produs în cantități mari în intestin, contribuie puțin la distensia gazoasă a acestuia.

Datorită obstrucției lumenului, peristaltismul crește pentru a încerca să depășească obstrucția. După scurt timp, peristaltismul continuu al anselor situate deasupra locului obstrucției încetează, perioadele cu peristaltism exacerbat fiind întrerupte de perioade de repaus. Durata perioadelor de repaus este legată de nivelul ocluziei tractului gastrointestinal; este de 3-5 minute în obstrucțiile înalte și de 10-15 minute la nivelul ileonului terminal. Aceste contracții pot fi suficient de puternice pentru a traumatiza intestinul și contribuie la tumefierea și edematierea peretelui intestinal. În timp ce intestinul situat deasupra ocluziei se destinde, intestinul

situat sub nivelul obstrucției devine din ce în ce mai „tăcut". Acest proces se produce datorită reflexelor inhibitoare inițiate de distensia intestinului situat deasupra nivelului obstrucției.

Ocluzia prin strangulare. Întreruperea aportului sanguin la nivelul unui segment intestinal, asociată cu ocluzia lumenului acelui segment, determină ocluzia prin strangulare. Cea mai importantă complicație a ocluziei intestinale este compromiterea aportului sanguin mezenteric. Aceasta apare frecvent secundar ocluziilor produse prin bride, herniilor și volvusului.

Acumularea de lichid și gaz în ansele obstruate și alterarea motilității, așa cum se întâmplă în ocluziile mecanice simple, sunt rapid umbrite de consecințele blocării fluxului venos de la nivelul segmentului strangulat – extravazarea de lichid hemoragic în intestin și în peretele intestinal. Suplimentar pierderii de sânge și de lichid asemănător plasmei, intestinul gangrenos pierde produși toxici în cavitatea peritoneală. Aceștia au fost identificați ca fiind exotoxine sau endotoxine și produși toxici de degradare a hemului.

Consecințele ocluziei prin strangulare sunt legate de câțiva factori. Conținutul toxic este produs de bacterii. Pentru ca toxinele să aibă efect, mucoasa trebuie să fie distrusă, iar toxinele să treacă în circulație. Leziunile vaselor intestinale grăbesc absorbția. Simptomele reprezintă o manifestare a toxinelor absorbite.

Ocluzia cu ansă închisă. Ocluzia cu ansă închisă apare când sunt obstruate ambele extremități ale ansei. Aceasta reprezintă o formă periculoasă de ocluzie datorită capacității rapide de progresie către întreruperea fluxului sanguin, înainte ca semnele obișnuite ale ocluziei să apară. Interferența cu fluxul sanguin poate să apară prin același mecanism care produce obstrucția intestinului – de exemplu, torsiunea intestinului pe mezenter sau bride – sau prin distensia ansei obstruate. Presiunea în ansa închisă ajunge rapid suficient de mare pentru a interfera cu întoarcerea venoasă de la nivelul ansei. Nu apare distensie intestinală largă, așa că nu apare nici distensie abdominală.

Ocluzia colonului. Efectele asupra pacientului sunt mai puțin dramatice în cazul ocluziilor colonice decât în cazul ocluziilor intestinului subțire. Ocluzia colonului, cu excepția volvusului, nu se produce prin strangulare. Deoarece colonul reprezintă principalul organ de stocaj, cu absorbție și secreție minime, sechestrarea de lichid și de electroliți progresează mult mai încet. Tulburările sistemice sunt de magnitudine mai mică și reprezintă o urgență mai mică decât ocluzia intestinului subțire.

Distensia progresivă reprezintă aspectul cel mai periculos al ocluziei colonice nestrangulate. Dacă valva ileocecală este incompetentă poate să apară o decomprimare parțială a colonului, prin reflux în ileon, dar dacă valva ileocecală este competentă colonul se transformă într-o ansă închisă. Dacă obstrucția nu este îndepărtată, este posibilă distensia progresivă, până la ruptura colonului. Locul obișnuit al rupturii este reprezentat de cec, deoarece reprezintă porțiunea colonică cu diametrul cel mai mare. Conform legii lui Laplace, presiunea necesară întinderii peretelui unui viscer cavitar este invers proporțională cu lungimea razei. De aceea, la o presiune egală în interiorul colonului, distensia cea mai mare apare la nivelul colonului cu raza cea mai mare, cecul (Fig. 22-5).

Manifestări clinice. Ocluzia intestinală acută, când se datorează unui volvulus în jurul unei aderențe, debutează în mod obișnuit cu o durere abdominală bruscă. Distanța dintre locul ocluziei și unghiul Treitz poate fi stabilită prin aprecierea timpului scurs de la debutul durerii până la apariția vărsăturilor și prin aspectul vărsăturii: cu cât ocluzia este mai distală, cu atât aspectul vărsăturii este mai fecaloid. Frecvența crampelor intestinale poate da indicii asupra nivelului obstrucției. La nivelul intestinului subțire proximal, crampele apar la interval de 3-5 minute, în timp ce la nivel distal apar la interval de 10-15 minute.

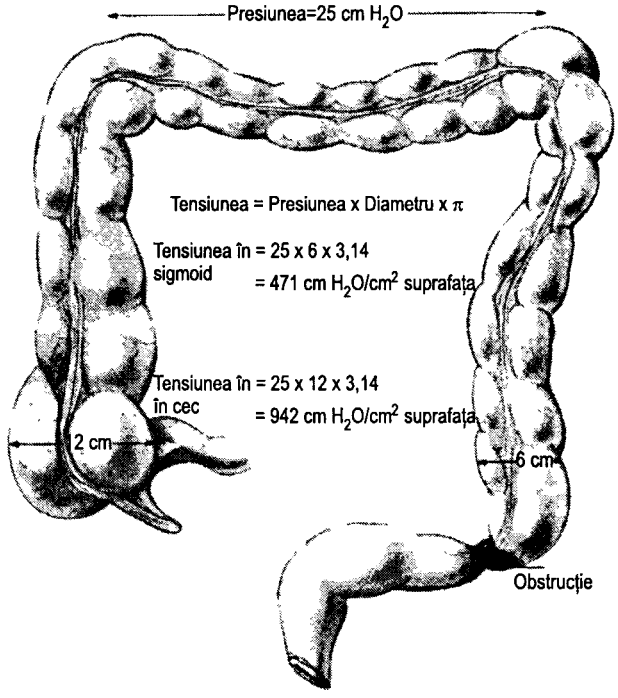


Fig. 22-5. Fizica rupturii de cec în ocluzia intestinală.

Cele patru semne și simptome cardinale ale ocluziei intestinale sunt: crampele abdominale, greturile și vărsăturile, absența tranzitului și distensia abdominală. Ocluzia mecanică simplă determină acumularea de sucuri digestive deasupra obstrucției, cu tulburarea motilității pe măsură ce ansele se destind. Lichidele care se absorb în mod obișnuit în intestinul subțire tind să fie secretate, să se acumuleze și să nu mai ajungă în circulație. Vărsăturile și aspirația nazogastrică pot determina hipovolemie. În absența reechilibrării se poate ajunge la insuficiență renală, uneori la șoc și colaps cardiovascular, pacientul putând deceda.

Durerea localizată care progresează către generalizare, însoțită de febră, tahicardie și leucocitoză, sugerează că viabilitatea intestinului a fost compromisă. Durerea este, inițial, sub formă de colici care coincid cu accentuarea peristaltismului și slab localizată. Dacă se produce pierderea progresivă a viabilității intestinale, durerea devine permanentă, apărând un disconfort abdominal generalizat cu un punct de sensibilitate maximă la decomprimare bruscă. Nu există o modalitate sigură de diferențiere a ocluziilor strangulate de cele nestrangulate.

În ocluziile postoperatorii precoce, distensia abdominală poate să nu fie evidentă, în special în ocluziile înalte. În celelalte tipuri de ocluzii apare distensie abdominală progre-

sivă. Durerea este, de obicei, de intensitate mică, cu ușoară apărare musculară. Percuția evidențiază absența lichidului, iar la auscultație se evidențiază unde peristaltice puternice, ascuțite, amforice, cu o frecvență care depinde de localizarea obstrucției. Pe măsură ce ocluzia se accentuează, hiperperistaltismul devine mai rar, iar abdomenul devine din ce în ce mai „tăcut".

Explorări paraclinice. Ocluzia intestinală determină, în mod obișnuit, pierderea a 4-8 litri de lichid intracelular și extracelular la nivelul intestinului subțire, cu afectarea sistemului cardiovascular. Cele mai frecvente semne precoce de laborator sunt creșterea nivelurilor sangvine de uree și creatinină, hemoconcentrația, hiponatremia și hipokaliemia. Densitatea urinară de 1,025-1,030 reprezintă regula; proteinuria și acetonuria ușoară pot fi prezente. Apa provenită din proteoliză și catabolismul lipidelor va înlocui parțial pierderile intracelulare de apă, dar vor apărea hiponatremie, hipocloremie și hipoosmolaritate. Debitul urinar crește treptat, deși nu la valori normale, pe măsura excreției potasiului, inclusiv a celui provenit din catabolismul celular. Creșterea progresivă a hemoconcentrației este oprită de pătrunderea apei endogene. Efectele acido-bazice sunt determinate de natura lichidului pierdut. Acidoza metabolică este frecventă prin combinarea efectelor deshidratării, inaniției, cetozei și pierderii lichidelor alcaline. Alcaloza metabolică apare rar, datorită unor pierderi mari de suc gastric. Dacă distensia abdominală este accentuată, diafragmul este suficient de ridicat pentru a jena respirația, determinând retenție de bioxid de carbon și acidoză respiratorie.

Ocluzia mecanică simplă determină o creștere ușoară a numărului leucocitelor, cu ușoară deplasare la stânga a formulei leucocitare. Leucocitoza de 15.000-25.000/mm^3 și predominanța marcată a PMN cu multe forme imature sugerează că ocluzia s-a produs prin strangulare, dar aceasta nu reprezintă un indicator sensibil. Leucocitoza foarte marcată, de 40.000-60.000/mm^3, sugerează o afectare primară a vascularizației mezenterice.

În ocluzia intestinală pot să apară creșteri ale nivelului amilazelor serice. Amilazele intră în circulație prin regurgitare de la nivelul pancreasului, datorită presiunii duodenale crescute, sau prin absorbție peritoneală după scurgeri de la nivelul intestinului necrozat. Preoperator, nici un parametru clinic, inclusiv durerea abdominală continuă, febra, semnele peritoneale, leucocitoza, acidoza, hiperamilazemia sau orice combinație a acestora, nu reprezintă un indicator sensibil al afectării vasculare. Evaluarea preoperatorie asupra prezenței sau absenței strangulării este corectă în numai aproximativ 70% din cazuri.

Tratament. Când este internat un pacient cu ocluzie intestinală, se recoltează un set complet de teste biochimice incluzând electroliți, amilaze, calciu, fosfor, magneziu și acid lactic. După instalarea unei sonde nazogastrice și începerea reechilibrării, se vor efectua radiografii antero-posterioare, laterale și oblice de torace și abdomen. Pot fi identificate prezența sau absența aerului, aspectul intestinului, prezența materiilor fecale la nivelul colonului și prezența aerului la nivelul rectului. Dacă s-a efectuat un tușeu rectal, aerul prezent în rect nu mai are nici o semnificație. Mulți dintre pacienți au un scaun reflex după debutul ocluziei intestinale, dar mișcările intestinale au o semnificație prognostică redusă. Dacă există aer în colon, diagnosticul probabil este ocluzie parțială, și se poate rămâne în expectativă, montând o sondă nazogastrică, deoarece adesea aceasta se remite spontan.

În timp ce plasarea unei sonde Miller-Abott (o sondă lungă) determină ameliorare în ocluziile postoperatorii, există controverse asupra avantajelor oferite în cazul unei ocluzii acute a intestinului subțire. Pacientul trebuie observat atent pentru a evalua eficiența sondei de aspirație nazogastrică sau a sondei lungi astfel încât, dacă este posibil, intervenția chirurgicală să fie evitată. În cazul în care există semne ale compromiterii vasculare sau dacă pacientul se simte mai rău, intervenția chirurgicală nu va fi întârziată.

După ce s-a pus diagnosticul de obstrucție mecanică, este indicată o irigografie pentru a fi siguri că obstrucția nu este în colon. Dacă bariul va reflua în ileonul terminal colabat, stabilirea diagnosticului va fi ușurată. Dacă se suspectează diverticulita, examinarea cu substanță de contrast este contraindicată. În cazul unui intestin adinamic situat deasupra obstrucției, nu se recomandă folosirea unor cantități mari de bariu. Examinarea intestinului subțire sau gros cu substanțe de contrast hidrosolubile are valoare limitată datorită lipsei de detalii asupra mucoasei intestinale. Deoarece substanțele de contrast sunt hidrosolubile și atrag lichidul din spațiul intravascular și extravascular, ele pot accentua distensia abdominală și deficitul lichidian al pacientului cu ocluzie intestinală.

Numai 10-20% dintre pacienții cu ocluzii parțiale ale intestinului subțire sunt operați. Decompresiunea cu ajutorul sondei nazogastrice este suficientă, cu excepția metastazelor din bolile neoplazice în care este mai eficientă folosirea unei sonde lungi. În ocluziile postoperatorii precoce, reintervenția este necesară în numai 20% dintre cazuri, în special când se folosește o sondă lungă. Perioada medie necesară decompresiunii este de 4-6 zile. Când ocluzia postoperatorie dă semne de remitere, aspirația va fi realizată discontinuu, iar pacientul va fi alimentat pe lângă sondă, aceasta fiind îndepărtată doar în momentul în care există certitudinea că ocluzia a dispărut complet.

În cazul bolilor neoplazice cu suspectarea metastazelor drept cauză a ocluziei intestinale, intervenția chirurgicală nu este indicată decât la pacienții cu stare generală bună. Decompresiunea cu ajutorul sondei nazogastrice este recomandată pentru trei zile. Dacă nu se obține remisiunea, este indicată intervenția chirurgicală. Rata mortalității este de cel puțin 10%; rata morbidității atinge 50%. Dacă se suspectează recurența, se plasează o sondă prin intermediul unei gastrostome.

Pacienții cu ocluzie mecanică simplă care sunt operați în primele 24 de ore nu au nevoie de pregătire preoperatorie suplimentară, deoarece depleția electrolitică și lichidiană, ca și distensia, nu sunt atât de grave. După ce s-a stabilit diagnosticul prezumtiv pe baza anamnezei și examenului fizic, vor fi efectuate testele de laborator, va fi realizată repleția intravenoasă, decompresiunea va fi începută cu ajutorul unei sonde nazogastrice, iar radiografiile de torace și de abdomen vor fi efectuate în drum către sala de operație. Tot acest proces ar trebui să dureze mai puțin de 2 ore. Mortalitatea este mai mică de 1% pentru pacienții cu ocluzie mecanică simplă care sunt operați în primele 24 de ore.

Dacă, în momentul examinării, ocluzia este mai veche de 24 de ore, depleția și distensia pot fi severe. Dacă nu se suspectează o ocluzie prin strangulare sau în ansă închisă, cel mai bine este ca, înainte de intervenția chirurgicală, pacientul să fie reechilibrat. În general, cu cât ocluzia este mai veche, cu atât perioada de reechilibrare necesară este mai lungă. Pentru a pregăti un pacient cu tulburări moderate, în special cu hipopotasemie, este nevoie de 6-12 ore; la pacienții

cu probleme grave pot fi necesare până la 24 de ore din cauza riscului de a administra potasiu intravenos mai repede decât ritmul necesar pacientului pentru a reveni la valori normale.

Cu excepția pacienților cu ocluzii mecanice simple precoce, toți pacienții cu ocluzie intestinală vor avea plasat un cateter venos central pentru măsurarea presiunii venoase centrale (PVC) și presiunii capilare pulmonare blocate. Acest cateter este folosit și pentru administrarea rapidă de lichide. Pentru măsurarea cu acuratețe a debitului urinar se va plasa o sondă urinară.

Valoarea hematocritului inițial poate fi folosită pentru a estima pierderile de lichid extracelular și volumul necesar pentru refacere. De exemplu, dacă valoarea hematocritului a ajuns la 55%, aceasta indică o pierdere de aproximativ 40% din volumul plasmatic și extracelular.

Dacă pierderea de suc gastric este mare, se folosește soluție de ser fiziologic; în celelalte situații, pentru reechilibrare și asigurarea necesarului de menținere, este preferată folosirea soluției Ringer lactat și dextroză 5%, în proporții relativ egale. Clorura de potasiu va fi necesară, dar nu se va administra până când nu există un debit urinar suficient. Antibioticele se vor administra în doze mari și pot fi dizolvate în lichidele de perfuzie.

Rata administrării lichidelor este cel mai bine apreciată prin măsurarea PVC și a presiunii capilare pulmonare blocate. Lichidele trebuie administrate rapid atâta timp cât PVC rămâne sub 10 –12 cmH_2O. Punctul final al repleției lichidiene este indicat de o creștere bruscă a valorii PVC sau a presiunii din atriul drept. Alte indicii ale repleției eficiente sunt refacerea turgorului tegumentar și rata orară a debitului urinar. Scopul reechilibrării electrolitice și acido-bazice este de a ajunge la valori cât mai aproape de cele normale, pe măsură ce dispare deficitul lichidian. Acest lucru este posibil la pacienții cu funcții renală și pulmonară normale.

Când există posibilitatea strangulării, reechilibrarea hidro-electrolitică nu este posibilă și nici recomandabilă. Aceasta reprezintă o urgență care necesită o reechilibrare hidro-electrolitică energică, antibiotice, aspirație nazogastrică și intervenție chirurgicală cât mai rapidă, pentru a îndepărta cauza strangulării sau intestinul neviabil. În ciuda aplicării acestor principii, rata mortalității în ocluziile produse prin strangulare este de aproximativ 25%.

Procedee chirurgicale. Dacă este necesară intervenția chirurgicală, aspectul esențial al acesteia este de a fi efectuată în momentul în care ocluzia este *simplă*, iar în acest caz liza aderențelor, reducerea volvulusului sau alte manevre terapeutice sunt suficiente. Dacă intervenția este întârziată și intestinul subțire este compromis sau se dezvoltă ocluzia în ansă închisă, situația devine mult mai gravă pentru pacient, iar rata mortalității crește accentuat. Pentru efectuarea intervenției chirurgicale, în ocluzia intestinală, este esențială alegerea momentului operator optim. Există patru tipuri de ocluzii în care intervenția chirurgicală se va efectua cât mai precoce: strangularea, ocluzia în ansă închisă, obstrucția colonului și ocluzia mecanică simplă precoce.

Cea mai sigură pentru pacient este anestezia generală. Intubația traheală, realizată ocazional sub anestezie locală, este indicată pentru a preveni aspirația conținutului gastric regurgitat. Anestezia locală nu va fi folosită decât atunci când chirurgul cunoaște cauza ocluziei și plănuiește o intervenție limitată, cum ar fi colostomia la nivelul colonului transvers.

Se va face o incizie largă pentru a oferi posibilitatea lizării tuturor aderențelor, inclusiv a celor din pelvis. Incizia mediană lungă este preferată de majoritatea chirurgilor, dar dacă există o incizie transversală lungă anterioară se poate opta pentru acest tip de incizie, deoarece oferă un acces bun către pelvis. Dacă aderențele sunt extinse, ele trebuie îndepărtate în totalitate; după ce sunt lizate aderențele, se trece la verificarea atentă pentru a descoperi eventualele enterotomii incorecte. În cazul intestinului compromis, rezecția intestinală și anastomoza termino-terminală vor fi realizate numai atunci când disproporția dintre lumene nu este prea mare, în caz contrar efectuându-se anastomoză termino-laterală. Dacă intestinul este încastrat în pelvis, pot fi necesare colostomia sau ileostomia; aceste posibilități trebuie discutate cu pacientul înainte de intervenția chirurgicală.

Procedeele chirurgicale de înlăturare a ocluziei intestinale se împart în cinci categorii:

1. Procedee care nu implică deschiderea intestinului – liza aderențelor, manipularea și reducerea invaginației, reducerea herniei încarcerate.
2. Enterotomie pentru îndepărtarea ocluziilor produse prin obstrucție intraluminală – calculi biliari, fitobezoar.
3. Rezecții în cazul leziunilor obstructive sau intestinului strangulat, cu efectuarea anastomozei primare.
4. Anastomoze care scurtcircuitează obstrucția.
5. Realizarea unei stome cutanate proximal de obstrucție – cecostomia (rareori realizată), colostoma la nivelul transversului.

La deschiderea peritoneului se va nota prezența sau absența lichidului peritoneal, cât și aspectul acestuia. Lichidul hemoragic denotă strangularea, iar lichidul rozat, clar este găsit în ocluziile simple. Locul ocluziei este cel mai ușor descoperit dacă se începe căutarea de la nivelul cadranului inferior drept. Dacă cecul este mult dilatat, obstrucția este la nivelul colonului. Dacă intestinul subțire este colabat, acesta se află după locul ocluziei și se va evita eviscerarea anselor proximale dilatate.

Uneori, chirurgul este pus în fața situației de a lua o decizie dificilă, dacă să rezece sau nu o ansă cu viabilitate incertă. Înainte de eliberare, ansa viabilă strangulată are un aspect cartonat, roșu-purpuriu și nu prezintă peristaltism. După eliberare se produce o modificare marcată a culorii ansei care devine roșie-strălucitoare în cazul în care este viabilă, reluându-și și peristaltismul. În cazul anselor necrozate, nu există modificare de culoare și nu există motilitate după eliberare. Probleme apar în cazul în care ansa își revine parțial (devine roz) și prezintă peristaltism minim sau absent. Cel mai bine este ca ansa să fie împachetată în câmpuri umede și să rămână neatinsă timp de 10 minute. Dacă, după acest interval, circulația este evident mai bună, ansa este repusă în abdomen. Dacă există încă dubii asupra viabilității, se va efectua rezecția ansei. Pentru diferențierea intestinului viabil de cel mort au fost folosite colorarea cu fluoresceină și evaluarea Doppler, dar rezultatele nu sunt concludente. Dacă este implicat un segment larg se va încerca restaurarea fluxului sanguin prin vasele mari care deservesc teritoriul respectiv. Dacă nu se reușește restabilirea fluxului sanguin, chirurgul ar trebui să accepte riscul îndepărtării intestinului neviabil. După intervenția chirurgicală, pacientul trebuie atent supravegheat; dacă dezvoltă semne ale unei toxicități progresive, se reintervine și se fac rezecțiile. Este recomandată reexplo-

rarea și reevaluarea statusului intestinului după aproximativ 24 de ore.

Decomprimarea intestinului dilatat excesiv poate fi necesară în timpul intervenției chirurgicale, în special în cazul ocluziilor mecanice simple tardive. Decompresia intraoperatorie reprezintă încă un punct discutabil. Realizând-o, locul obstrucției este mai ușor de găsit, ieșirea necontrolată a anselor destinse prin incizie este evitată, intestinul poate fi repus în cavitatea peritoneală fără buclele care ar putea determina clivaje și ocluzii postoperatorii, iar închiderea abdomenului va fi facilitată. Reducerea distensiei îmbunătățește fluxul sanguin la nivel intestinal, iar peristaltismul revine mai rapid. Mucoasa normală este impermeabilă la toxine, dar permeabilitatea intestinului compromis este afectată datorită reducerii fluxului sanguin, putând să apară, în acest caz, absorbția toxinelor.

Aspirația intraoperatorie se poate realiza în multiple moduri. Aspirațiile multiple cu ajutorul acelor sunt ineficiente și sunt grevate de creșterea morbidității; studiile au arătat că rata infecției plăgii este de 20%, comparativ cu 4% cât este în cazul pacienților fără aspirație pe ac. Decompresiune cu o sondă de aspirație obișnuită, prin intermediul multiplelor enterotomii, deși eficientă, este urmată de o rată crescută a infecțiilor, plus riscul de fistulă a intestinului subțire. O metodă sigură și eficientă de decompresiune este trecerea unei sonde de sus în jos, astfel încât întregul tract gastrointestinal proximal de obstrucție să fie decomprimat. Se introduce o sondă dură cu un calibru mare (sonda Baker) prin intermediul unei jejunostome. Este preferabil ca sonda să se introducă transnazal sau printr-o gastrostomă și să străbată intestinul subțire. Sonda este avansată prin manipularea intestinului subțire, până când întreaga lungime a intestinului interesat este plisată, ajungându-se la locul obstrucției. Sonda este fixată în această poziție pentru a asigura decompresiunea postoperatorie.

Îngrijirile postoperatorii. Principiile îngrijirilor postoperatorii sunt aceleași cu cele ale pregătirii preoperatorii: lichide și electroliți, antibiotice, decompresie gastrică, și, dacă ileusul postoperator este prelungit, nutriție parenterală.

Reechilibrarea hidroelectrolitică postoperatorie a pacienților cu ocluzii intestinale este mai greu de realizat față de ceilalți pacienți cu intervenții abdominale, datorită cantităților mari de lichid sechestrat în spațiul al treilea. În perioada postoperatorie imediată există o pierdere continuă de lichid la nivelul spațiului al treilea. Rata pierderilor scade și, apoi, încetează după o perioadă variabilă, de obicei în a treia zi postoperator. Această autoinfuzie masivă de lichid de la nivelul lichidului sechestrat în compartimentul vascular trebuie prevăzută în calculul zilnic al necesarului lichidian, deoarece pacientul poate să se intoxice cu apă. Sodiul seric, potasiul și magneziul trebuie urmărite cu atenție și menținute în limite normale. Deficitul acestor ioni, în special al potasiului și al magneziului, se asociază cu paralizie prelungită a tractului gastrointestinal.

Decompresiunea tractului gastrointestinal este mai dificil de realizat decât la pacientul postoperator obișnuit, deoarece refacerea motilității intestinale propulsive normale este semnificativ întârziată după îndepărtarea ocluziei intestinale. Activitatea intestinală revine la normal după aproximativ trei zile, în cazul intervențiile abdominale, dar după ocluzia intestinală sunt adesea necesare 5-6 zile înainte ca aspirația gastrointestinală să poată fi întreruptă. Din această cauză, pentru confortul pacientului, este frecvent necesară gastrostomia.

Ileusul

Ileusul poate fi împărțit în trei categorii. Cel mai frecvent este ileusul *adinamic sau ileusul paralitic*, în care motilitatea este diminuată sau absentă datorită inhibării activității neuromusculare normale. *Ileusul spastic* se referă la intestinul intens contractat, fără a avea activitate propulsivă coordonată. *Ileusul ischemic* se datorează fie debitului sanguin scăzut, fie obstrucției vasculare, motilitatea coordonată fiind imposibilă datorită afectării musculaturii.

Ileusul spastic este întâlnit în intoxicațiile cu metale grele sau în porfirie. Hiperactivitatea intestinală se poate manifesta prin crampe sau colici, în special la copii. Tratamentul este în funcție de boala primară. Ileusul paralitic, cea mai frecventă formă de ileus, apare după multe tipuri de intervenții chirurgicale abdominale. În timpul perioadei postoperatorii normale intestinul subțire continuă să funcționeze. Aceasta este baza pentru alimentația enterală precoce, folosind o sondă introdusă printr-o jejunostomă. Ileusul gastric și colonic durează aproximativ 2 și, respectiv, 3-4 zile, iar ingestia poate fi reluată în ziua a doua sau a treia postoperator, sau mai repede în chirurgia microinvazivă.

Dacă ileusul este prelungit, se vor evalua diferitele cauze: metabolice, septice, mecanice sau inflamatorii. Ileusul indus de opiacee reprezintă cea mai obișnuită formă de ileus metabolic. Morfina sau meperidina administrate intravenos, la pacienții cu analgezie controlată (PCA), sau chiar și pe cateterul epidural pot determina ileus prelungit. Ileusul poate fi prelungit prin folosirea opioizilor la nivel epidural. Opioizii vor fi administrați în primele 24 de ore, după aceea, pentru asigurarea analgeziei, folosindu-se numai bupivacaina.

Cauzele metabolice includ hipopotasemia, hiponatremia și hipomagneziemia. Cauzele mecanice includ hematomul la nivelul anastomozei sau la nivelul mezenterului, pierderile la nivelul anastomozei, infecțiile adiacente anastomozelor sau infecțiile abdominale. Majoritatea chirurgilor cred că, cu cât laparotomia este mai extinsă și intervenția chirurgicală este mai lungă, cu atât ileusul este mai prelungit, dar mai multe studii efectuate nu au putut să facă legătura între manipularea intraoperatorie a intestinului, durata intervenției chirurgicale și durata ileusului. Inflamațiile intraperitoneale sau retroperitoneale, cum ar fi pancreatitele sau peritonitele, sau orice infecție abdominală, prelungesc ileusul. Ileusul se poate întâlni și în alte situații. Hematomul retroperitoneal, fracturile vertebrale, fracturile de coaste și fracturile bazinului pot determina ileus, ultima probabil prin hematomul peripelvin.

Manifestări clinice. Nu există o perioadă „normală" a ileusului postoperator. În locul reluării și a apariției senzației de foame, începând din a patra zi, persistă distensia abdominală, fiind prezente timpanismul și zgomote intestinale rare și difuze. Vor fi identificate și corectate cauzele metabolice și celelalte cauze tratabile, printre care: anemia, sepsisul, hiponatremia, hipopotasemia, hipomagneziemia, hipoalbuminemia și hipoosmolaritatea.

Examenele radiologice pot fi utile în diferențierea ileusului postoperator de obstrucția mecanică (Tabelul 22-13). Tranzitul baritat este util. În ileusul adinamic, o cantitate de bariu ajunge în cec în decurs de 4 ore; dacă coloana de bariu staționează timp de 3-4 ore, este prezentă ocluzia mecanică. Ocluzia mecanică postoperatorie răspunde, de obicei, la decompresiune cu ajutorul sondei lungi.

Tratament. Tratamentul ileusului este suportiv, prin aspirație gastrică sau drenaj prin intermediul gastrostomei, reechilibrare electrolitică și, dacă este prelungit, nutriție parenterală. Dacă nu se poate face diferența între ileus și ocluzie mecanică, poate fi utilă o sondă lungă (Miller-Abott sau Kaslow). O sondă introdusă prin intermediul gastrostomei poate fi foarte utilă în intervențiile mari, cum ar fi liza aderențelor sau desființarea fistulei. O sondă introdusă pe jejunostomă (de obicei, o sondă nr. 12 din latex) permite administrarea dietei enterale dorite. Agenții stimulatori nu au valoare prea mare. Agenții care au fost folosiți în încercarea de a grăbi revenirea activității intestinului subțire includ eritromicina (un agonist al motilinei), betanecolul, vasopresina, metoclopramidul și cisapridul. Hidratarea și suportul nutrițional rămân baza terapiei.

HEMORAGIILE DIGESTIVE

Hemoragiile digestive prezintă o rată înaltă a morbidității și mortalității, în special datorită faptului că hemoragiile digestive sunt frecvente la persoanele în vârstă. Stabilirea diagnosticului este esențială, în special la persoanele în vârstă care au rezerve funcționale limitate. Înainte de a se ajunge la pierderea a 4-6 unități de sânge, se face o anamneză minuțioasă, examenul fizic și investigațiile de laborator.

Sângerarea poate să apară la orice nivel al tractului gastrointestinal, de la orofaringe până la anus; ea poate fi ocultă, determinând prezentarea tardivă a pacientului, cu astenie, anemie și hipotensiune ortostatică, sau poate fi masivă, cu pierdere rapidă de sânge. Hemoragia reprezintă simptomul inițial al unei boli gastrointestinale la mai mult de 1/3 din pacienți, iar la 70% dintre pacienți nu există un episod anterior de sângerare. Deși majoritatea hemoragiilor digestive (80%) se opresc spontan, fără intervenție, ceilalți pacienți (20%) reprezintă o provocare diagnostică și terapeutică. Endoscopul flexibil și arteriografia joacă un rol important în diagnosticul și tratamentul acestor pacienți.

Definiții. Hematemeza reprezintă vărsături cu sânge care poate fi digerat în stomac sau poate fi proaspăt și nealterat. Poate fi dureroasă sau nedureroasă și indică hemoragia digestivă superioară. Este determinată de sângerarea dintre orofaringe și unghiul lui Treitz. Hemobilia determină ocazional hematemeză care poate să se asocieze cu melenă. Vărsăturile cu sânge proaspăt și cheaguri indică o sângerare rapidă, în timp ce vărsăturile în „zaț de cafea" sunt determinate de sângerare lentă cu sânge care stagnează în stomac, sângele fiind digerat sub acțiunea sucului gastric și transformat în hematină.

Melena reprezintă pasajul transanal al materiilor fecale amestecate cu sânge modificat, având aspect negru, ca smoala, și prezentând un miros caracteristic. Hematochezia reprezintă pasajul sângelui lichid sau sângelui cu cheaguri, de culori și strălucire variate, de la maroniu până la roșu strălucitor dacă sângerarea este suficient de mare. Hemoragia acută poate fi dramatică, dar și hemoragia cronică poate pune probleme, necesitând, în absența diagnosticului, transfuzii repetate. Melena apare aproape întotdeauna ca urmare a unei hemoragii digestive superioare, dar ea poate apărea și de la nivelul intestinului distal sau părții drepte a colonului. Melena fără hematemeză indică o leziune distală ligamentului Treitz.

O cantitate de numai 50-60 ml de sânge pierdut la nivelul tractului gastrointestinal produce un scaun melenic. Melena poate persista până la 5-7 zile după o hemoragie digestivă semnificativă, echivalentă cu 2 unități de sânge. Urme de sânge (testul guaiac pozitiv) pot persista în scaun până la 3 săptămâni după o sângerare mare exteriorizată prin hematemeză și melenă; acest lucru nu înseamnă că hemoragia continuă. Cantitatea de sânge necesară pentru ca testul guaiac să fie pozitiv este de 10 ml/zi. Deși cantități mari de carne roșie pot determina ocazional pozitivarea testului, acest lucru este rar. Fierul nu determină un test guaiac pozitiv, dar poate determina o colorație negru – verzuie a scaunului, care poate fi confundată cu melena. Mirosul specific al melenei este rezultatul producerii de sulfură din hem, sub acțiunea hidrogenului sulfurat asupra fierului din molecula de hem.

Consecințele hemoragiilor digestive. Majoritatea pacienților pot suporta o pierdere rapidă de 10-15% din volumul intravascular (gradul I de hemoragie) fără a intra în șoc. Hipotensiunea apare după pierderi intravasculare mai mari, în funcție de viteza sângerării și de răspunsul pacientului. Determinarea numărului de eritrocite și a hematocritului este neconcludentă în estimarea cantității de sânge pierdut, deoarece starea de echilibru necesită aproximativ 24-48 de ore. Răspunsul vasovagal inițial determină bradicardie; continuarea hemoragiei determină hipotensiune, instabilitate cardiovasculară, oligurie, perfuzie scăzută miocardică și cerebrală, insuficiență renală sau sindromul insuficienței organice multiple. În hemoragiile digestive superioare, ureea poate crește până la 30-50 mg/dl. Raportul uree/creatinină poate avea valoare prognostică și diagnostică; dacă raportul este mai mare de 36:1, hemoragia provine din tractul gastrointestinal superior. În hemoragiile digestive inferioare se observă o ușoară azotemie, raportul uree/creatinină fiind mai mic de 20:1 dacă funcția renală este menținută. Azotemia

Tabelul 22-13
Semnele radiologice ale ocluziei intestinale

Semne	*Ocluzia mecanică simplă*	*Ileusul adinamic*
Gaz în intestinul subțire	Anse dilatate de tipul supraetajat	Cantități mari de gaz, răspândite difuz
Gaz la nivelul colonului	Mai puțin decât normal	Crescut, răspândit difuz prin colon
Lichid la nivelul intestinului	Delimitat	Adesea sunt de dimensiuni mari
Tumoare	Nu	Nu
Exsudat peritoneal	Nu	Prezent în peritonite
Diafragmul	Uneori ridicat, se mișcă liber	Ridicat, mobilitate redusă

SURSĂ: Eisenberg RL: *Gastrointestinal Radiology.* Philadelphia, Lippincott, 1983, cu permisiune.

dispare în mod obișnuit după 3 zile de la oprirea sângerării, dacă nu există leziuni renale. Hipotensiunea și ischemia renală pot determina necroză tubulară acută.

Hemoragia digestivă superioară

Etiologie. Prevalența hemoragiei digestive superioare (HDS) depinde foarte mult de factorii socio-economici. Ulcerul peptic este mai frecvent în zonele suburbane; gastritele și sângerările din varicele esofagiene sunt mai frecvente în spitalele orășenești. Incidența gastritei reflectă numărul pacienților care iau medicamente antiinflamatorii nesteroidiene. Ulcerul duodenal hemoragic este de 4 ori mai frecvent decât ulcerul gastric hemoragic. 10-15% dintre pacienții cu ulcer peptic sângerează masiv.

Hemoragia digestivă superioară poate fi determinată de: sângerările nazale, varicele esofagiene și gastrice, sindromul Mallory – Weiss, hernia hiatală și esofagita de reflux, gastrita (asociată cu hipertensiune portală, medicamente antiinflamatorii nesteroidiene sau alți iritanți gastrici), ulcerul gastric, neoplasmul gastric, ulcerul duodenal și hemobilia. O hemoragie semnificativă se poate produce din polipii duodenali, dar această situație este rară.

Procentul pacienților peste 60 de ani cu HDS a crescut de la 10% în 1920 la 60% în zilele noastre. Rata mortalității prin HDS, la pacienții peste 60 de ani, este de 20-25%; la pacienții sub 60 de ani este de 4%. Deși numărul operațiilor gastrice elective pentru ulcerul duodenal a scăzut, datorită folosirii antagoniștilor de receptori H_2 și inhibitorilor pompei de protoni, incidența intervențiilor chirurgicale pentru ulcerul duodenal hemoragic nu a scăzut. Întreruperea bruscă a antagoniștilor de receptori H_2 sau inhibitorilor pompei de protoni poate determina un rebound al secreției acide, provocând hemoragie digestivă.

Sângerarea nazală reprezintă rar o sursă de hemoragie importantă, dar trebuie exclusă printr-o examinare atentă a faringelui posterior, pentru a fi siguri că sângele nu se scurge din faringe în esofag și stomac pentru a fi ulterior exteriorizat prin vărsături.

Esofagita. Hernia hiatală și esofagita de reflux nu reprezintă cauze frecvente ale hemoragilor masive. Esofagita de reflux determină mai frecvent sângerare ocultă cronică. Hemoragia ocultă semnificativă este mai des asociată herniei paraesofagiene. Hemoragia apare în esofagita de gradul II sau III, cu mucoasă friabilă.

Varicele. Hemoragiile din varice esofagiene și gastrice, determinate de o boală hepatică, sunt responsabile de aproximativ 10% din cazurile de HDS și pot amenința viața, având o rată mare a mortalității. Alcoolismul reprezintă cauza cea mai frecventă a hipertensiunii portale, dar hepatita B și C reprezintă cauze din ce în ce mai frecvente ale cirozei hepatice. Carcinomul hepatocelular determină un debut brusc al hipertensiunii portale cu tromboză de venă portă și hemoragie. În cazul populației pediatrice, 95% dintre hemoragiile digestive superioare sunt produse de sângerarea din varice, determinate frecvent de obstrucția extrahepatică a venei porte. La pacienții cu ciroză hepatică și hipertensiune portală, hemoragiile variceale sunt responsabile pentru 50-75% din toate episoadele de HDS, iar restul hemoragiilor sunt produse de gastrite și de ulcerul gastric sau duodenal. Hemoragia variceală este precipitată frecvent de ulcerarea varicelor, secundar esofagitei de reflux sau creșterii presiunii în varice. Hemoragiile recurente și mortalitatea sunt determinate de incapacitatea ficatului de a sintetiza proteine reparatorii și proteine necesare coagulării. Terapia inițială va include scleroterapia promptă sau ligatura varicelor, asociate administrării de vasopresină. Ligatura varicelor este la fel de eficientă în controlul hemoragiei ca și scleroterapia și este însoțită de mai puține complicații legate de tratament și are o rată a supraviețuirii mai bună. Dacă ligatura sau scleroterapia sunt ineficiente, trebuie luată în considerare necesitatea efectuării de șunturi sau a transplantului hepatic.

Sindromul Mallory-Weiss. Sângerarea prin eroziuni ale mucoasei eso-gastrice, sau sindromul Mallory-Weiss, este responsabilă pentru 5-10% dintre HDS. Sindromul Mallory-Weiss prezintă un aspect caracteristic. Vărsăturile inițiale sunt fără sânge, dar după eforturi repetate de a vărsa, însoțite de dureri abdominale, începe exteriorizarea hemoragiei prin hematemeză. Mai mult de 90% dintre pacienți prezintă oprire spontană a hemoragiei și nu necesită terapie specifică. Dacă sângerarea persistă, tratamentul endoscopic, cu injectarea unui agent vasoconstrictor în zona înconjurătoare hemoragiei, sau perfuzia cu vasopresină determină oprirea hemoragiei. Ocazional, pentru controlul hemoragiei este nevoie de folosirea sondei Sengstaken-Blakemore (numai balonașul gastric) sau a sondei Linton.

Gastrita. În funcție de tipul populației, până la o treime din cazurile de HDS pot fi determinate de leziuni acute ale mucoasei sau de gastrită difuză. Eroziunile sunt frecvent multiple și sunt situate la nivelul fundului sau corpului stomacului. Gastrita cronică este frecvent asociată infecției cu *Helicobacter pylori* și se manifestă prin durere cronică asociată cu sângerare cronică de intensitate scăzută. Gastrita acută este frecvent hemoragică și se datorează, de obicei, ingestiei de substanțe care lezează mucoasa gastrică. Printre acestea se numără medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, alcoolul, corticosteroizii și administrarea de potasiu pe cale orală.

Perfuzia cu vasopresină, lavajul cu ser fiziologic rece sau soluție Ringer, folosirea sucralfatului, antagoniștilor receptorilor histaminergici H_2 sau a inhibitorilor pompei de protoni pot fi folositoare în oprirea hemoragiei. Au fost folosite și electrocoagularea endoscopică sau terapia cu laser, dar cu succes variabil. Dacă hemoragia nu se oprește prin tratament medical și endoscopic, procedeul de ales este vagotomia asociată cu antrectomie și ligatura punctelor hemoragice. Gastrectomia totală este necesară ocazional. În timp ce vagotomia și piloroplastia sau gastrojejunoanastomoza sunt indicate de unii autori, din experiența noastră cu aceste tipuri de intervenții, rezultatele sunt dezamăgitoare. Dacă gastrita reprezintă o complicație a hipertensiunii portale, pentru a împiedica repetarea hemoragiei este nevoie de decompresiune portală.

Ulcerul peptic. Ulcerul peptic reprezintă cea mai frecventă cauză a HDS, fiind prezent la 1/2-1/3 dintre pacienții cu HDS. Sângerarea poate reprezenta simptomul inițial de prezentare la medic în până la 10% dintre cazurile de ulcer peptic. Ulcerul duodenal hemoragic este de 4 ori mai frecvent decât ulcerul gastric hemoragic. Ulcerele gastrice benigne tind să sângereze mai frecvent și mai masiv decât neoplasmele gastrice care sângerează rareori semnificativ, dar care sunt însoțite de sângerare cronică. Ulcerele duodenale hemoragice sunt localizate, în general, pe fața posterioară și implică eroziunea unei ramuri a arterei gastroduodenale. Hemoragiile semnificative apar la 10-15% dintre pacienții cu ulcer

peptic, iar intervențiile chirurgicale sunt necesare la 20% dintre acești pacienți. Vârstnicii sângerează mai frecvent, deoarece vasele aterosclerotice se contractă mai puțin, iar intervențiile chirurgicale pot fi necesare într-un procentaj mai mare la această grupă de vârstă. Dacă este necesară intervenția chirurgicală, ea nu va fi întârziată deoarece administrarea de cantități mari de sânge poate duce la dezvoltarea unei coagulopatii.

Ulcerul peptic la nivelul gurii de gastrojejunoanastomoză va fi suspectat la orice pacient care a suferit anterior o intervenție chirurgicală gastrică. Rezecția inadecvată, antrul restant sau vagotomia inadecvată pot predispune la ulcerația stomei.

Ulcerul de stres. Acest termen se referă la leziunile gastroduodenale acute care apar după sau în timpul șocului, sepsisului, intervențiilor chirurgicale, traumatismelor, arsurilor (ulcerul Curling) sau în cadrul patologiei sau intervențiilor intracraniene (ulcerul Cushing). Ipoteza actuală referitoare la apariția ulcerelor de stres este că leziunile sunt produse prin acțiunea bilei asupra barierei protectoare gastrice, combinată cu scăderea debitului sanguin gastric, secundar vasoconstricției splanchnice, dar pot participa și sepsisul, coagulopatiile, activarea citokinelor și alte mecanisme. Ulcerul de stres se asociază cu 8 factori de risc bine determinați: politraumatismul, hipotensiunea, insuficiența respiratorie, insuficiența renală, sepsisul, icterul, intervențiile chirurgicale recente și arsurile. Cu cât crește numărul factorilor de risc, cu atât crește incidența ulcerului și a hemoragiei. Ulcerul Curling poate fi multiplu și frecvența lui crește pe măsură ce crește suprafața arsă. Acesta apare la 12% dintre pacienții cu arsuri. Ulcerul Cushing se produce prin același proces fiziopatologic ca și ulcerul de stres, iar hipersecreția gastrică importantă poate să apară după anumite tipuri de intervenții chirurgicale. În trecut, ulcerele de stres erau frecvente în secțiile de terapie intensivă, dar, pe măsură ce reechilibrarea și tratamentul postoperator s-au îmbunătățit, acestea au devenit mai rare. Neutralizarea secreției gastrice acide, cu sucralfat sau antiacide, a contribuit la scăderea incidenței.

Alte cauze. Variate afecțiuni pot determina HDS în 8-18% din cazuri. Neoplasmele gastrice, cum sunt adenocarcinomul, adenomul, angiomul, leiomiomul, leiomiosarcomul, limfomul și leucemia pot determina hemoragii. Malformațiile vasculare Dieulafoy sunt leziuni ale arteriolelor submucoase dilatate care pot să apară oriunde la nivelul tractului gastrointestinal, dar cel mai frecvent sunt găsite la nivelul stomacului. Cauza acestor malformații nu este cunoscută, dar ele pot determina hemoragii masive. Hemoragia determinată de aceste leziuni poate fi tratată prin injectare endoscopică, rezultatele fiind variabile. Fistulele aorto-enterice se prezintă de obicei cu o hemoragie „santinelă" (sau vestitoare) urmată de o sângerare masivă. Fistulele aorto-enterice se întâlnesc la pacienții care au în antecedente intervenții de reconstrucție aortică; sepsisul cu gravitate redusă poate implica grefa la nivelul liniei superioare de sutură care vine în contact cu fața posterioară a porțiunii a treia a duodenului. Fistulele aorto-enterice primare, deși rare, au fost raportate, de asemenea. Hemobilia este rară și apare după leziuni hepatice sau după manipulări (de exemplu, proceduri hepatice percutanate și cateterizări) în care se produce lezarea arterelor adiacente canaliculelor biliare. Durerea colicativă și icterul sunt prezente uneori, ajutând la stabilirea diagnosticului. Hemoragia poate fi masivă, necesitând intervenție rapidă.

Manifestări clinice. Se va face o anamneză atentă, întrebând pacientul dacă suferă de ulcer peptic, ciroză, pirozis, esofagită de reflux, dacă consumă medicamente sau alcool. Sindromul Mallory-Weiss este sugerat dacă vărsăturile inițiale nu au fost cu sânge, iar vărsăturile ulterioare au fost însoțite de durere și sângerare. Durerea care dispare când apare hemoragia indică un ulcer duodenal hemoragic. 20% dintre pacienții cu ulcer hemoragic nu prezintă istoric de ulcer. Deși pacienții cu ciroză prezintă un risc crescut de ulcer, varicele eso-gastrice sunt responsabile pentru mai mult de 50% din episoadele hemoragice ale ciroticilor.

Pacienților li se vor pune întrebări despre medicamentele pe care le consumă, în special despre acelea care sunt recunoscute ca reprezentând cauze ale hemoragiei digestive: salicilați, steroizi, anticoagulante și alcool. Pirozisul și arsura retrosternală sugerează esofagita de reflux.

Examenul fizic se va concentra asupra diferitelor variante de diagnostic și va include palparea atentă a gâtului pentru depistarea adenoamelor paratiroidiene (rar), identificarea steluțelor vasculare, rinofimei, eritemului palmar, contracturii Dupuytren la nivelul palmelor, circulației venoase abdominale și a altor stigmate ale cirozei, cum ar fi atrofia testiculară, „capul de meduză", ascita, malnutriția și icterul. Mucoasele vor fi examinate în vederea depistării petelor de melanină din sindromul Peutz-Jeghers. Teleangiectaziile ereditare sunt frecvente la nivelul limbii, buzelor și urechilor. Ganglionul Virchow (supraclavicular stâng) sugerează un proces malign intraabdominal. Se vor efectua și un tușeu rectal și un test guaiac din materiile fecale. Auscultația abdomenului va evidenția zgomote intestinale accentuate, secundare efectului catarctic al sângelui, în special în cazul HDS.

Tratament. Se va instala o linie venoasă cu lumen larg și se va începe administrarea de 4-6 unități de sânge izogrup izoRh. Până în momentul în care se poate administra sângele, se folosesc soluții cristaloide. Prioritatea inițială o reprezintă restabilirea volumului sanguin. O sondă Foley este esențială în monitorizarea reechilibrării; dacă reechilibrarea este ineficientă, se va monta un cateter venos central sau, preferabil, un cateter în artera pulmonară. La toți pacienții cu HDS se instalează o sondă nazogastrică. Chiar dacă HDS nu este evidentă, ea nu poate fi exclusă până când pe sonda nazogastrică nu vine un aspirat gastric bilios, guaiac-negativ.

După stabilizarea stării pacientului pot fi începute investigațiile pentru stabilirea diagnosticului etiologic. Testele de laborator inițiale vor include hemograma, timpul de protrombină și timpul parțial de tromboplastină, măsurarea electroliților serici și testele biochimice hepatice. Eficiența reechilibrării poate fi verificată prin apariția hipotensiunii ortostatice. Dacă TA scade cu 20 mmHg, amplitudinea pulsului scade sau frecvența crește cu mai mult de 25 de bătăi/minut atunci când pacientul este ridicat în șezut, se poate concluziona că pierderea a fost de cel puțin 20% din volumul sanguin circulant (hemoragie – gradul II) și este nevoie de transfuzii.

Dacă se suspectează HDS, se fac spălături gastrice cu soluții saline reci prin intermediul unei sonde cu lumen larg, și se efectuează de urgență o endoscopie digestivă superioară. Acesta va fi primul test diagnostic efectuat după stabilizarea stării pacientului. Acuratețea endoscopiei în determinarea cauzelor de sângerare se situează între 74 și 96%, acuratețea fiind de 90% când este efectuată în primele 48 de ore de la prezentare. Hemoragia din ulcerul duodenal sau gastric, gastrită, sindromul Mallory-Weiss și din varice poate fi con-

trolată endoscopic prin variate metode: coagulare, injectare, ligatură. Examenul baritat și seriografia gastrică sunt contraindicate, deoarece prezența bariului în tractul gastrointestinal împiedică studiile angiografice și cu radionuclizi. Scintigrafia cu eritrocite marcate cu technețiu identifică hemoragiile cu o rată a sângerării de până la 0,1-0,2 ml/min (Fig. 22-6), dar nu ajută la localizarea locului hemoragiei, în special la nivelul tractului digestiv superior. Este folosită frecvent înaintea realizării arteriografiei. Arteriografia poate localiza locul hemoragiei acute dacă rata sângerării depășește 1 ml/min (Fig. 22-7). Se pot emboliza leziunile specifice. Embolizarea arterei hepatice poate duce la tromboză completă, iar aceasta se va efectua cu precauție. În cazul varicelor esofagiene nu se observă leziuni pe arteriografie și, de aceea, ele nu reprezintă indicație de arteriografie; administrarea intraarterială a vasopresinei nu prezintă avantaje față de administrarea intravenoasă.

Fig. 22-6. Scintigrafie cu eritrocite marcate cu ^{99m}Tc. Imaginea la 15 minute indică locul sângerării în cadranul superior drept. A fost stabilit diagnosticul de ulcer duodenal hemoragic.

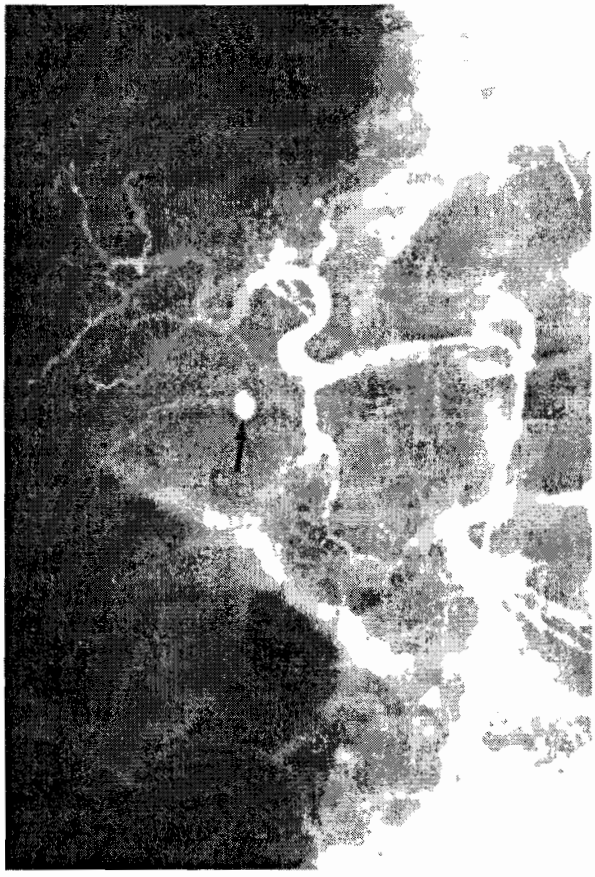


Fig. 22-7. Angiografie selectivă în cazul unei sângerări a tractului digestiv superior. Injectarea substanței de contrast în artera hepatică comună a evidențiat un ulcer duodenal activ (săgeata). Ultima imagine arată o tapetare persistentă a duodenului cu substanță de contrast, după ce a dispărut toată substanța de contrast de la nivel vascular.

Dacă pacientul cu sângerare din varicele esofagiene nu este stabilizat după scleroterapie, ligatură sau administrare intravenoasă de vasopresină, se va trece la a doua ședință de scleroterapie sau ligatură. Sonda Sengstaken-Blakemore va fi testată și apoi plasată la nivelul dorit; balonașul gastric va fi umflat cu 50-100 ml, iar poziția sondei va fi verificată radiologic. Dacă este poziționată corect, se umflă balonașul cu 300 ml și se încearcă trecerea prin joncțiunea esogastrică. Se trage de 1-2 ori, iar această manevră poate fi suficientă pentru oprirea hemoragiei; dacă nu, balonașul esofagian este umflat cu 40 ml. Balonașul poate fi lăsat pe loc 24 de ore. Dacă hemoragia reîncepe în momentul în care balonașul este dezumflat, aceasta este o indicație de intervenție chirurgicală. Temporizarea suplimentară va determina creșterea riscului pentru pacient.

Unii autori sunt adepții șuntului portosistemic intrahepatic transjugular (TIPS) ca procedură pentru pacienții cu hemoragie acută determinată de hipertensiunea portală, în special la cei care sunt candidați pentru transplant. Accesul se realizează prin intermediul puncției venei hepatice. Este creat un canal intraparenchimatos între vena hepatică și un ram major al venei porte cu ajutorul unui cateter cu balonaș, după care se inserează un stent din metal expandabil cu diametrul de 10 mm, realizându-se un șunt cu un gradient de presiune mai mic de 12 mmHg. Primele încercări au arătat că succesul la pacienții cu hemoragii acute a fost mai mare de 90%. A fost raportată o rată a mortalității intraspitalicești de 35-56%, iar controlul incomplet al sângerării a fost prezent la 26% dintre pacienți (Fig. 22-8). La pacienții care supraviețuiesc, incidența encefalopatiei este aproximativ aceeași ca la pacienții cu șunturi porto-cave. Un alt dezavantaj al procedeului constă în faptul că în decurs de 1 an de la inserția TIPS se dezvoltă la aproximativ 50% dintre pacienți stenoza sau ocluzia șuntului, determinată invariabil de hiperplazia intimală. Deoarece stenoza poate fi redusă prin dilatarea cu balonaș, ea necesită angiografii și examinări ecodoppler repetate. După 5 luni, 50% din stenturi prezintă un gradient semnificativ, 80% necesitând angioplastie în decurs de 1 an. După avântul inițial, folosirea TIPS s-a redus, fiind actualmente rezervat pentru pacienții la care alte forme de terapie nonchirurgicală, cum ar fi scleroterapia, vasopresina sau ligatura varicelor, nu au dat rezultate și la care se ia în considerare transplantul hepatic. Este folosit ca o punte către transplantul hepatic.

TIPS reprezintă metoda de preferat pentru tratamentul complicațiilor refractare ale hipertensiunii portale în cazul candidaților pentru transplant.. Comparativ cu șunturile portosistemice, la pacienții care suferă un transplant hepatic ortotopic, TIPS determină reducerea necesarului de transfuzii intraoperatorii, timpul operator, perioada petrecută în secția de terapie intensivă și durata totală a spitalizării. Datorită morbidității scăzute a șuntului chirurgical electiv și prețului ridicat al menținerii TIPS, șuntul chirurgical electiv este încă recomandat pacienților stabili care nu se pretează unui transplant hepatic.

Orloff a propus o altă abordare, în care pacienții cu sângerare demonstrată de la nivelul varicelor esofagiene sunt duși în sala de operație pentru efectuarea de urgență a șuntului porto-cav în decursul primelor 8 ore de la prezentare, după câteva teste rapide necesare excluderii altor cauze. A fost raportată o mortalitate impresionantă de 17%. Deși unii practicieni dezaprobă această abordare, temporizarea pacienților cu

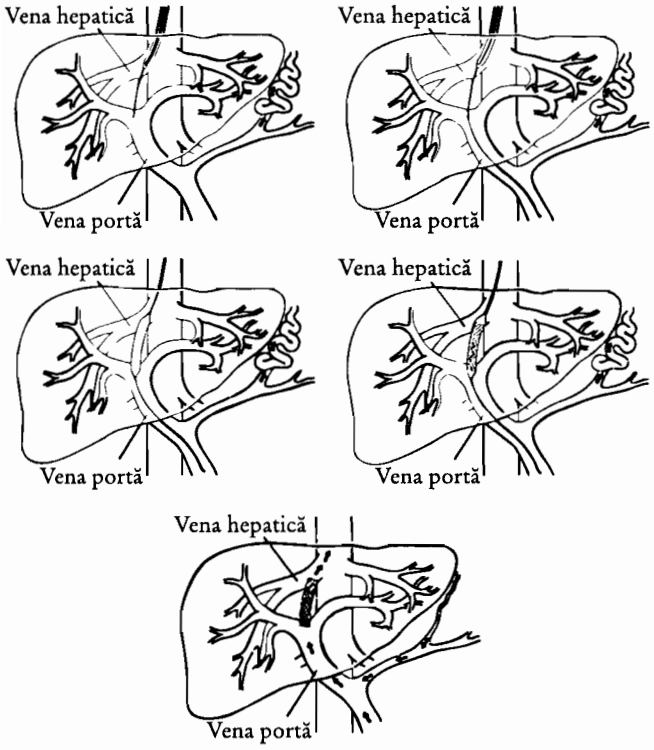


Fig. 22-8. Șuntul portosistemic intrahepatic transjugular (TIPS). Un ac este introdus printr-o ramură a venei hepatice până când intră într-o ramură a venei porte (stânga sus). Un fir de ghidaj este trecut apoi din vena hepatică în vena portă (dreapta sus). Este creat un canal intrahepatic cu ajutorul unui balonaș de dilatație (stânga mijloc) și se plasează un stent din metal expandabil între vena hepatică și vena portă (dreapta mijloc). Se creează șuntul dintre vena portă și vena hepatică. (După: *Zemel G, et al: JAMA 266: 390, 1991. Copyright 1991, American Medical Association. Folosit cu permisiunea autorilor.)*

sângerare din varicele esofagiene duce la aspirare, pneumonită, coagulopatie și deteriorarea funcției hepatice.

Continuarea hemoragiei după administrarea a 4 unități de sânge în primele 24 de ore reprezintă o indicație pentru intervenția chirurgicală. Acest lucru este valabil în special la persoanele în vârstă, la care hemoragia digestivă este mai greu tolerată și la care arterioscleroza, care compromite vasele, poate duce la accidente vasculare sau la infarct miocardic. Procedeul operator se va adapta patologiei, având drept scop inițial controlarea hemoragiei și, apoi, instituirea tratamentului definitiv, în funcție de starea generală a pacientului și de capacitatea de a tolera stresul chirurgical.

Hemoragia digestivă inferioară

Intestinul subțire

Hemoragia de la nivelul intestinului subțire este rară, apărând în 10 –15% dintre cazurile de hemoragie digestivă inferioară (HDI), și este rareori masivă sau riscantă pentru viața pacientului. Sângerarea de la nivelul intestinului subțire reprezintă o situație în care diagnosticul este greu de stabilit, fiind frecvent un diagnostic de excludere, după eliminarea surselor de sângerare de la nivelul tractului digestiv superior și de la nivelul colonului. Cauzele hemoragiei la nivelul intestinului subțire cuprind: diverticulul Meckel, boala Crohn, invaginația, neoplasmele, malformațiile vasculare (cum ar fi teleangiectazia ereditară, microanevrismele și hemangioamele), varicele intestinale, discraziile sangvine, diverticulii alții decât Meckel, tromboza mezenterică, reacțiile medicamentoase, infecțiile enterice, polipii. Unele dintre acestea sunt asociate cu sindromul Peutz-Jeghers.

Înainte de diagnosticarea unei hemoragii la nivelul intestinului subțire este necesară o examinare completă a esofagului, stomacului, duodenului și a colonului. În aproximativ 10% din hemoragiile intestinului subțire se observă la colonoscopie sânge care trece prin valva ileocecală. Hemoragia determinată de diverticulul Meckel se întâlnește frecvent la populația pediatrică și este legată de mucoasa gastrică ectopică de la nivelul diverticulului. Scintigrafia cu technețiu poate fi folosită pentru demonstrarea diverticulului Meckel. Boala Crohn determină melenă sau hematochezie la 20% dintre pacienți. Hemoragia este rareori semnificativă cantitativ. Invaginația prezintă, în general, un istoric al bolii clasic și o simptomatologie complexă, cu colici intermitente, semne de ocluzie parțială și eliminarea unui scaun caracteristic, cu aspect de „jeleu de coacăze". Aceasta afectează în special copiii mici; cauza nu este precizată, iar diagnosticul și tratamentul se fac împreună, prin efectuarea tranzitului baritat. Pot fi necesare reduceri sau rezecții chirurgicale. Adulții care prezintă invaginație au, în general, un neoplasm, necesitând explorare chirurgicală și rezecție.

Efectuarea scintigrafiei cu eritrocite marcate cu ^{99m}Tc în timpul unei hemoragii acute poate fi utilă în identificarea originii sângerării. Deși se spune că poate evidenția hemoragii cu un debit de 0,1-0,2 ml/min, este mai realistică o rată de 0,5 ml/min; scintigrafia poate fi repetată în decurs de până la 30 de ore dacă sângerarea este intermitentă (vezi Fig. 22-6). Arteriografia va identifica locul hemoragiei când rata sângerării este mai mare, de exemplu 1 –2 ml/min (vezi Fig. 22-7). Arteriografia poate identifica tumorile sângerânde, malformațiile arteriovenoase sau angiodisplazia. Scintigrafia cu eritrocite marcate și arteriografia pot demonstra și localiza sursa intestinală a sângerării. Dacă afectarea unei arcade arteriale specifice poate fi identificată prin angiografie, este utilă plasarea unui cateter pentru identificarea intraoperatorie. În timpul intervenției chirurgicale poate fi necesară transiluminarea intestinului subțire sau efectuarea unei enteroscopii, care reprezintă o explorare utilă la pacienții cu hemoragii digestive oculte, ducând la identificarea corectă a surselor tratabile și la prevenirea hemoragiilor ulterioare la 41% dintre pacienți.

Hemoragia colonică

Etiologie. Hemoragia colonică poate fi acută și masivă, sau cronică. Sângerarea cronică este determinată de polipi și boli neoplazice (Tabelul 22-14). Leziunile neoplazice ale colonului drept tind să fie mai „tăcute" și cu extindere mai mult endocolonică, decât schiroase și obstructive, atrăgând atenția prin anemie și prin testul guaiac pozitiv. Melena este prezentă ocazional, dar bolnavul se prezintă, de obicei, pentru anemie inexplicată și, uneori, hipotensiune ortostatică, astenie și scădere ponderală. Diverticuloza reprezintă o cauză rară a hemoragiei colonice cronice. Hemoragia digestivă inferioară masivă este determinată de diverticuloză și de angiodisplazie. Leziunile angiodisplazice sunt mici și apar frecvent la nivelul cecului și colonului drept. Aceste leziuni vasculare prezintă următoarele caracteristici: (1) nu sunt congenitale sau neoplazice, ci degenerative; (2) nu se asociază cu alte leziuni vasculare ale viscerelor sau pielii; (3)

se înmulțesc o dată cu vârsta; (4) de obicei, sunt mici (mai mici de 5 mm diametru) și necesită injectări sau tehnici de evidențiere pentru a fi demonstrate; și (5) pot fi diagnosticate prin colonoscopie, dar diagnosticul poate fi pus cu acuratețe prin angiografie.

Hemoragia colonică determinată de angiodisplazie este diagnosticată prin angiografie și colonoscopie. Aproape 80% dintre sângerări se opresc spontan, dar riscul resângerărilor ulterioare este semnificativ; aproximativ 50% dintre pacienți prezintă un nou episod hemoragic în decurs de trei ani de la sângerarea inițială. Intervenția chirurgicală reprezintă tratamentul cel mai bun, dar s-au raportat și resângerări de la nivelul altor zone de angiodisplazie. Riscul de resângerare după ablația cu laser sau electrocoagularea angiodisplaziei este mare.

Colita ulcerativă sângerează rareori masiv și este caracterizată în majoritatea cazurilor de diaree hemoragică. Polipii, altă boală preneoplazică, și alte tipuri de leziuni pot ulcera. Infecția cu virus citomegalic reprezintă o altă cauză posibilă de hemoragie digestivă inferioară și devine din ce în ce mai frecventă, în special la pacienții imunocompromiși. Afecțiunile anorectale, inclusiv hemoroizii, în special la pacienții cu boli hepatice, pot determina hemoragii masive. Aceștia se observă, de obicei, cu ușurință la anuscopie sau sigmoidoscopie.

Tratament. Hemoragia digestivă inferioară reprezintă o urgență chirurgicală, iar pacientul trebuie reechilibrat rapid. Se va instala o sondă Foley, iar hemoragia digestivă superioară va fi exclusă prin instalarea unei sonde nazogastrice. Cristaloizii vor fi administrați rapid prin intermediul a două linii venoase cu lumen larg, iar sângele izogrup, izoRh se va administra cât mai curând posibil. Anuscopia și rectosigmoidoscopia fac parte din evaluarea inițială a pacientului. Scintigrafia cu hematii marcate cu technețiu reprezintă metoda cea mai puțin invazivă pentru detectarea hemoragiei. Această tehnică poate identifica sângerările lente și pe cele intermitente, deoarece pacientul poate fi reexaminat oricând în decursul următoarelor 30 de ore. Scintigrafia este sensibilă în 91% din cazuri și are specificitate 100% pentru hemoragii. Deși acuratețea identificării locului de sângerare este mică, scintigrafia cu hematii marcate pare a fi folositoare în screeningul pacienților cu hemoragie digestivă inferioară stabili hemodinamic, a acelora cu sângerare prelungită, a acelora cu examene endoscopice și baritate neconcludente și a acelora care prezintă un risc chirurgical ridicat. Ea poate evita morbiditatea potențială asociată angiografiilor inutile și poate ajuta radiologul în focalizarea angiografiilor în zona de interes maxim.

Angiografia reprezintă metoda finală în localizarea hemoragiei. O mare parte din scintigrafii și angiografii depistează hemoragii de la nivelul diverticulilor și angiodisplaziilor localizate la nivelul unghiul hepatic și colonului drept. A fost raportată folosirea TC și IRM în depistarea hemoragiilor gastrointestinale. TC efectuată fără substanță de contrast administrată oral, imediat după o angiografie cu rezultat negativ, poate identifica o porțiune de intestin care prezintă contrast intraluminal focal dens. Dacă, pentru scăderea semnalului T_1 a sângelui extravazat, se folosește o substanță de contrast macromoleculară, cu timp de circulație lung, hemoragia poate fi identificată cu ușurință prin folosirea RMN. Deși colonoscopia este efectuată frecvent în timpul hemoragiilor gastrointestinale masive, ea aduce puține informații utile, deoarece pacientul nu este pregătit, iar sângerarea, în special dacă este la nivelul colonului drept, nu poate fi localizată. Examenele baritate nu sunt indicate la pacienții cu hemoragii digestive inferioare. Angiografia nu mai poate localiza hemoragia dacă bariul este prezent în colon.

Atunci când angiografia evidențiază leziuni bine definite, la nivelul colonului drept sau stâng, este indicată rezecția locală. Dacă hemoragia nu poate fi localizată, sunt indicate colectomia și anastomoza ileo-rectală.

Hemoragia digestivă cronică va fi evaluată printr-o anamneză care să identifice scăderea ponderală, durerile abdominale, istoricul familial de carcinom colonic, durerile caracteristice, colicative și modificările scaunului, caracteristice bolii diverticulare. Examenul fizic va include o examinare abdominală atentă, palparea pentru evidențierea unei tumori sau a sigmoidului spastic sau rigid din diverticulită și examinarea pelvisului și rectului. Anuscopia și rectosigmoidoscopia se efectuează în asociere cu tranzitul baritat, dar este preferabilă colonoscopia. Tranzitul baritat nu poate identifica leziunile angiodisplazice, dar colonoscopia le identifică în 70% din cazuri.Tranzitul baritat cu dublu contrast este folositor dacă colonoscopia este dificil de executat sau dacă pregătirea deficitară limitează informațiile care pot fi obținute prin colonoscopie. În cazuri rare, când colonoscopia și tranzitul baritat cu dublu contrast nu identifică leziunile, poate fi indicată angiografia.

Tabelul 22-14

Cauze ale hemoragiei digestive inferioare în funcție de vârstă, în ordinea frecvenței*

Sugari și copii	*Adolescenți și adulți tineri*	*Adulți până la 60 de ani*	*Adulți peste 60 de ani*
Diverticul Meckel	Diverticul Meckel	Diverticuloză	Ectazii vasculare
Polipi	Boli inflamatorii ale intestinului	Boli inflamatorii ale intestinului	Diverticuloză
		Polipi	Tumori maligne
Colită ulcerativă	Polipi	Tumori maligne	Polipi
Duplicații		Malformații arterio-venoase congenitale	

* *Mai puțin cauzele mai rare care nu sunt specifice nici unei grupe de vârstă.*

Diareea infecțioasă (amoebiază, shigelloză), colitele ischemice, ulcerațiile cecale determinate de medicamente (de exemplu vincristina), leziunile vasculare, tumorile vasculare, varicele, coagulopatiile.

SURSĂ: From Boley SJ, Brandt LJ, Frank MS: Severe lower intestinal bleeding: diagnosis and treatment. *Clin Gastroenterol* 10:65, 1981, cu permisiune.

Hemoragia rectală și anală

Hemoroizii, fisurile anale și anorectita determină apariția de sânge proaspăt, nemodificat, la exteriorul materiilor fecale. Durerea asociată cu hemoragia este patognomonică pentru fisură. Sângerarea sub formă de picături în vasul de toaletă este determinată de hemoroizi sau fisuri. Orice hemoragie anală sau rectală va fi atent investigată; nu ar trebui să se presupună că hemoragia este determinată de hemoroizi, deoarece carcinoamele pot să apară la pacienți tineri, iar o tumoră situată în apropiere poate determina dilatarea venelor.

ICTERUL

Termenul de icter se referă la excesul de pigmenți biliari în ser și în țesuturi. Icterul este evident clinic atunci când nivelul de bilirubină este de 2-3 mg/dl. Pentru chirurg, cea mai importantă întrebare este dacă pacientul are un icter „medical" sau un icter „chirurgical", ultimul fiind determinat de o obstrucție care trebuie eliminată printr-o procedură chirurgicală. Un diagnostic cu o acuratețe de 85% poate fi pus cu ajutorul anamnezei atente, examenului fizic și testelor simple de laborator (inclusiv teste biochimice hepatice).

Metabolismul normal al bilirubinei. Bilirubina, un tetrapirol, este produsă prin oxidarea hemului și reducerea biliverdinei rezultate (Fig. 22-9). Majoritatea bilirubinei (80%) este formată din catabolismul hemului eliberat din distrugerea hematiilor senescente, proces care se produce în special la nivelul splinei. Celelalte 20 de procente din producția zilnică de bilirubină derivă din turnover-ul hepatic rapid al proteinelor care conțin hem și din eritrocitele disfuncționale de la nivelul măduvei osoase. Bilirubina nu este solubilă în apă, iar eliminarea ei, realizată de hepatocite, este profund dependentă de ficat, care o conjugă cu sulfat și glucuronide și o excretă în bilă. Bilirubina neconjugată este rapid îndepărtată din circulație de către ficat. Indiferent de locul de producere, bilirubina se leagă în circulația sistemică de albumină și se desparte de acest după ce este transportată la nivelul hepatocitului.

La nivelul hepatocitului, bilirubina se leagă de proteina citosolică ligandină, și de proteina Z. Conjugarea bilirubinei, în special cu acidul glucuronic, are loc la nivelul microzomilor și este mediată de uridindifosfat glucuronil transferaza (UDPGA). Transferul unei molecule de acid glucuronic la nivelul unuia din cele două lanțuri laterale ale acidului propionic din molecula bilirubinei dă naștere la doi izomeri de bilirubin-monoglucuronid (BMG). Transferul celei de-a doua molecule de acid glucuronic la nivelul celui de-al doilea lanț lateral al acidului propionic determină apariția bilirubin-diglucuronidului. În bila umană, mai mult de 85% din bilirubina secretată este constituită din bilirubin-diglucuronid. Deficitul de enzime sau de nucleotide poate determina conjugare inadecvată și hiperbilirubinemie cu creșterea bilirubinei neconjugate.

Bilirubina din bila normală este în proporție de 98% conjugată, bilirubina neconjugată fiind prezentă în cantități mici. Sursa majoră de bilirubină neconjugată este reprezentată de hidroliza și acțiunea enzimatică asupra bilirubinei conjugate care apare în cazul unui pH alcalin. În afecțiuni hepatice se poate ca ficatul să conjuge numai o moleculă de acid glucuronic, iar aceasta să fie, parțial, excretată în bilă. La testele de laborator de rutină, bilirubin-monoglucuronidul poate fi citit ca bilirubină conjugată, făcând dificil de interpretat testele hepatice.

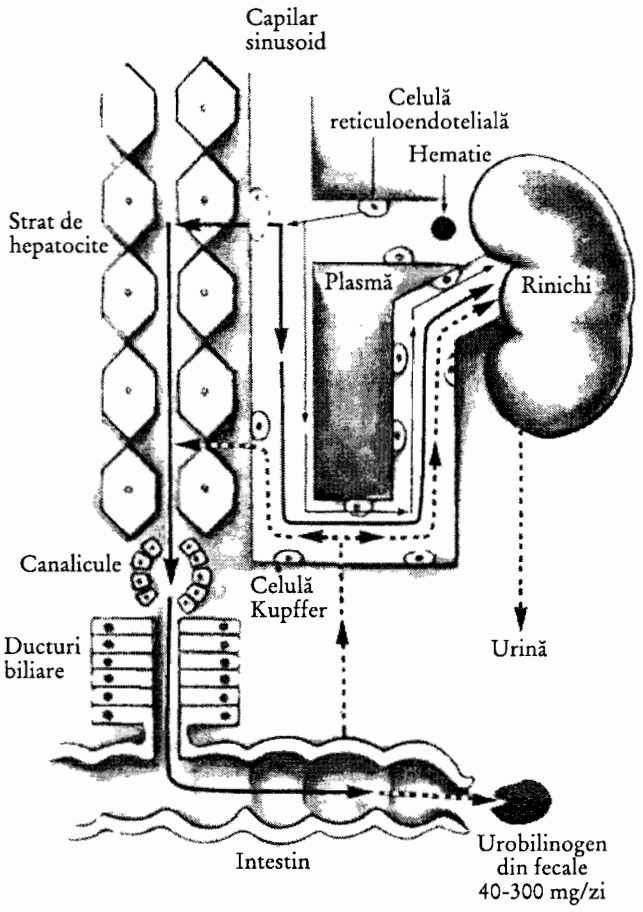


Fig. 22-9. Metabolismul normal al pigmenților biliari

După conjugare și dizolvare, bilirubina este secretată în canaliculele biliare prin intermediul unui sistem cu proprietăți de transportor. Sărurile biliare formează micelii care cresc difuziunea pasivă a pigmentului din celulă în canalicul. Bilirubina conjugată este foarte puțin absorbită la nivelul intestinului și este eliminată prin materiile fecale. Bilirubina conjugată poate fi deconjugată prin glucuronidazele bacteriene sau intestinale. Bacteriile metabolizează bilirubina conjugată până la urobilinogen și urobilină (Figurile 22-9, 22-10). Cea mai mare parte a bilirubinei neconjugate și a urobilinogenului este excretată în fecale. La adulți, o cantitate minimă scapă în circulația enterohepatică, în timp ce la nou-născuți, absorbția bilirubinei neconjugate poate determina „icterul fiziologic". Bilirubina conjugată și urobilinogenul care au fost reabsorbite pot fi excretate prin rinichi. În mod normal, aproape toată bilirubina conjugată este prezentă în bilă și nu în plasmă cantitățile de 0,1-0,2 mg/dl și raportate de testele hepatice de laborator reprezentând artefacte.

Etiologie. Icterul poate fi determinat de variate cauze (Fig. 22-11). Acestea includ:

1. Cauze congenitale
   - A. Deficit enzimatic (glucuronil transferază), de exemplu sindromul Crigler-Najjar și sindromul Gilbert
   - B. Tulburări de conjugare familiale, de exemplu sindromul Dubin-Johnson și sindromul Rotor
   - C. Supraproducție de bilirubină determinată de boli hemolitice produse prin eritropoieză ineficientă
2. Cauze fiziologice
   - A. Icterul neonatal secundar unei glucuronil transferaze „imature" sau inadecvate

   B. Producție crescută de pigment secundar infarctelor tisulare sau colecțiilor sangvine mari de la nivelul țesuturilor
3. Afecțiuni inflamatorii
   A. Hepatite – toxice, alcoolice sau infecțioase
   B. Orice infecție a unui pacient cirotic, de exemplu peritonita bacteriană spontană sau endocardita bacteriană subacută
   C. Apendicita suprainfectată cu germeni coliformi poate determina icter fără pileflebită
4. Deficiențe metabolice sau nutriționale
   A. Preluare deficitară a bilirubinei indusă de medicamente, hemoliză și colestază determinate de medicamente
   B. Malnutriție alcoolică – hepatită și ciroză
   C. Litiază biliară manifestă, cu calculi la nivelul canalului hepatic comun și la nivelul coledocului
5. Boli neoplazice
   A. Tumori primare de ficat
   B. Metastaze hepatice
   C. Obstrucție extrahepatică
      (1) Obstrucție intrahepatică determinată de colangiocarcinom sau de adenocarcinom
      (2) Tumori Klatskin (obstrucția bifurcației canalului hepatic comun)
   D. Carcinom de veziculă biliară, cu obstrucția ductului hepatic comun
   E. Carcinom ampular, carcinom de duoden
   F. Carcinom pancreatic
   G. Obstrucția ducturilor biliare prin ganglionii portali, secundar limfoamelor sau metastazelor

Hiperbilirubinemiile congenitale sau familiale se caracterizează prin creșterea bilirubinei conjugate sau neconjugate. În cazul hiperbilirubinemiilor cu bilirubină neconjugată, este prezent un deficit parțial, moștenit, de glucuronil transferază care afectează 3-6% din populație, în special bărbații. Nivelul bilirubinei serice este scăzut, frecvent sub 3 mg/dl, și rareori depășește 5 mg/dl. Icterul poate fluctua și este exacerbat după posturi prelungite, intervenții chirurgicale, febră sau infecții, eforturi excesive și ingestie de alcool. Diagnosticul acestor afecțiuni se face prin excludere la pacienții cu un grad scăzut de hiperbilirubinemie neconjugată, fără boli sistemice, fără hemoliză crescută, cu teste funcționale hepatice normale și cu o biopsie hepatică normală. Anamneza va evidenția icterul intermitent. Sindromul Crigler-Najjar se poate manifesta în două moduri: absența totală a glucuronil transferazei (tipul I – autozomal recesiv) și absența parțială (tipul II – autozomal dominant). Tipul I este rareori prezent la copii; tipul II este mai sever și poate să nu se manifeste până în adolescență. Deficitul dobândit de glucuronil transferază apare atunci când există o inhibiție a enzimei, inhibiție produsă de câțiva agenți. Medicamente cum ar fi cloramfenicolul, novobiocina sau vitamina K sunt cunoscute ca inhibitoare ale enzimei. Inhibiția este mai evidentă în perioada neonatală, deoarece activitatea enzimatică este scăzută imediat după naștere. 3β, 20α–pregnandiolul reprezintă un inhibitor al glucuronil transferazei și poate determina așa-numitul icter al laptelui de mamă. Hipotiroidismul, dacă nu este recunoscut, poate întârzia maturarea normală a glucuronil transferazei, putând prelungi icterul neonatal.

Preluarea hepatică a bilirubinei poate fi diminuată de acidul flavaspidic și de novobiocină, ca și de câteva substanțe de contrast pentru colecistografie. Afecțiunile care prezintă hemoliză, cum ar fi anemiile hemolitice și producția crescută de pigment, pot crește rata producerii de bilirubină, aceasta putând depăși cantitatea care poate fi epurată de un ficat sănătos. Eritropoieza ineficientă a pacienților cu talazemie, anemie pernicioasă, și porfirie eritropoietică congenitală poate să ducă la o distrugere crescută a eritrocitelor sau a precursorilor lor din măduva osoasă. În toate aceste cazuri, hiperbilirubinemia rezultată este, în general, neconjugată, iar creșterile bilirubinei conjugate sunt mici, bilirubina totală fiind între 3-5 mg/dl. Există câteva situații în care hemoliza este combinată cu o funcție hepatică deficitară (ciroză, sepsis, neoplasm), iar nivelele de bilirubină pot fi mai ridicate. Hiperbilirubinemia neconjugată necesită rareori intervenție chirurgicală. Bilirubina serică tinde să fie scăzută, sub 4 mg/dl, deoarece producția de bilirubină depășește capacitatea ficatului de a o conjuga cu glucuronid. În timp ce bolile hemolitice determină frecvent formarea de calculi biliari care pot produce obstrucție mecanică, hiperbilirubinemia neconjugată necomplicată rămâne o afecțiune benignă.

Când icterul este determinat de o afecțiune primară hepatică, există niveluri crescute de bilirubină conjugată și neconjugată, iar urina conține bilirubină. În multe afecțiuni hepatice familiale, în traumatismele hepatice și în icterul obstructiv extrahepatic crește bilirubina conjugată. Nivelurile serice sau proporțiile de bilirubină conjugată și neconjugată nu ajută la diferențierea între cauzele intrahepatice și cele extrahepatice de icter, ci numai la diferențierea bolilor parenchimatoase și obstructive de afecțiunile asociate cu predominența bilirubinei neconjugate (Tabelul 22-15).

Icterul determinat de creșterea bilirubinei conjugate poate fi produs de defecte hepatice ale funcției excretorii, așa cum se întâlnește în sindromul Dubin-Johnson și în sindromul Rotor. În sindromul autozomal recesiv Dubin-Johnson, care mai este denumit și icterul cronic idiopatic, există un defect celular în excreția biliară a anionilor conjugați amfofilici (de exemplu bilirubină, substanțe de contrast cu afinitate pentru căile biliare, bromsulfonftaleina, metaboliții epinefrinei, porfirină) din hepatocit în bilă. Mecanismul acestei tulburări este necunoscut, dar ea poate fi rezultatul absenței isoformei canaliculare a pompei de excreție a bilirubinei conjugate cu absența exprimării genei proteinei multidrog-rezistenței (MRP). La acești pacienți, nivelul seric de bilirubină este de obicei între 3 și 15 mg/dl; bilirubina este predominant conjugată, plasma conținând mai mult bilirubină deconjugată decât monoconjugată. Pacienții homozigoți prezintă tipic niveluri ridicate de bilirubină neconjugată. Se produce acumularea unui pigment negru, despre care se crede că reprezintă acumularea hepatică a metaboliților epinefrinei, rezultând „ficatul negru" caracteristic.

Pacienții cu sindrom Dubin-Johnson pot fi asimptomatici sau pot avea o simptomatologie digestivă ștearsă sau modificări constituționale. Pot exista hepatomegalie și ușoară sensibilitate hepatică. Tractul biliar nu poate fi vizualizat cu ajutorul colangiografiei orale sau intravenoase. Eliminarea bromsulfonftaleinei este întârziată (90 min) și nu există creștere plasmatică secundară a substanțelor care nu sunt conjugate în ficat (de exemplu verde indocianin). Excreția urinară a coproporfirinei I este crescută, în timp ce metabolitul urinar coproporfirină III este scăzut. Contraceptivele orale pot

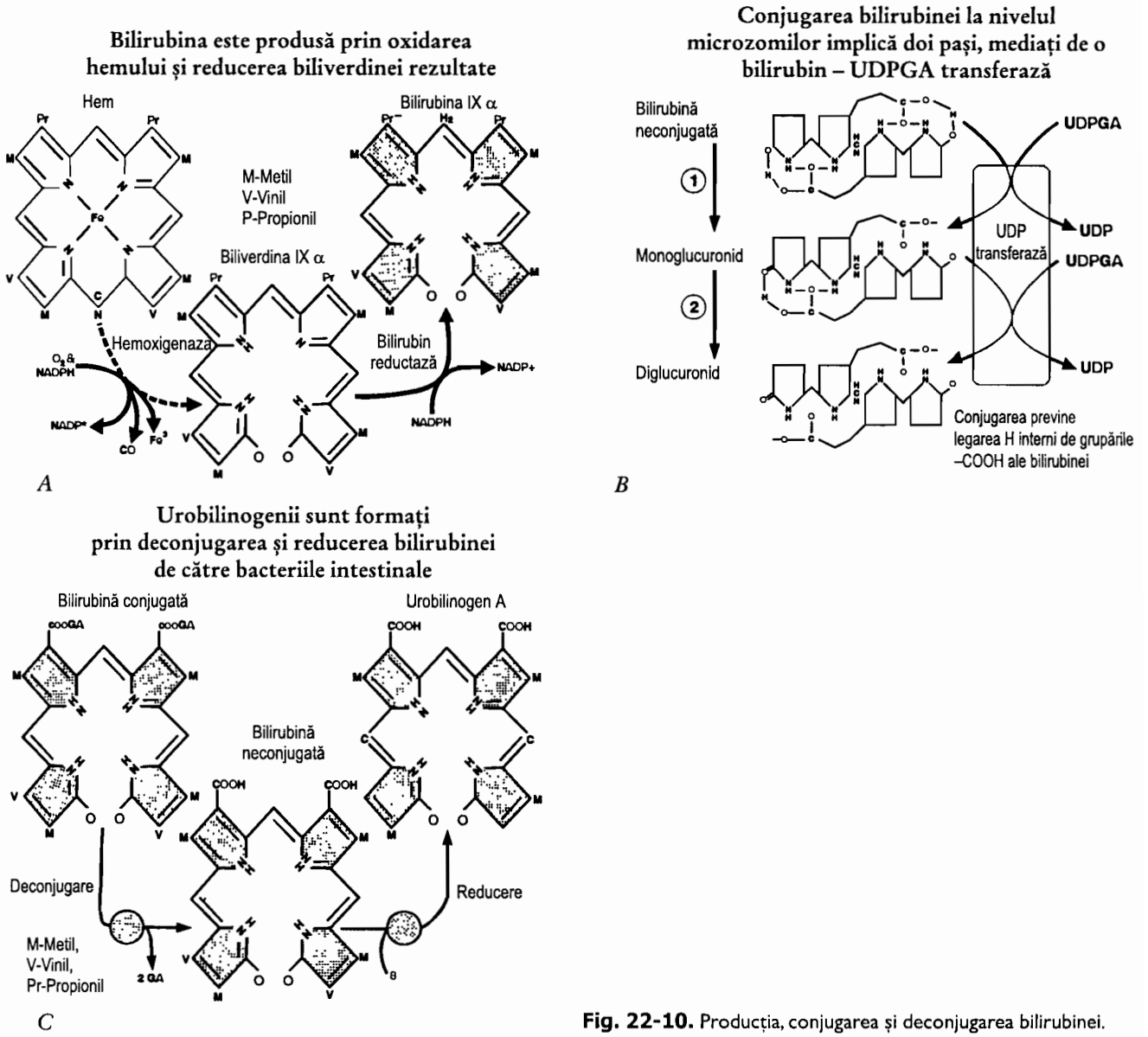


Fig. 22-10. Producția, conjugarea și deconjugarea bilirubinei.

accentua hiperbilirubinemia. Prognosticul sindromului Dubin-Johnson este în general excelent.

Sindromul Rotor reprezintă o afecțiune autozomală recesivă determinată de capacitatea insuficientă a ficatului de a stoca bilirubina conjugată. În contrast cu sindromul Dubin-Johnson, ficatul nu este pigmentat, bilirubina conjugată serică este predominant monoconjugată, tractul biliar poate fi vizualizat cu ajutorul colangiografiei orale sau intravenoase, nu există creștere secundară a excreției de bromsulfonftaleină, iar excreția coproporfirinei totale urinare este crescută.

Alte cauze ale hiperbilirubinemiei includ colestaza familială benignă, icterul recurent din sarcină și colestaza indusă de medicamente. Colestaza familială benignă pare a fi congenitală și se manifestă prima dată la vârste fragede. Această afecțiune se manifestă prin atacuri recurente de prurit și icter; biopsia hepatică evidențiază un aspect colestatic, dar ciroza nu se dezvoltă, iar evoluția este în general benignă. Icterul recurent sau colestaza hepatică din sarcină apare, de obicei, în trimestrul al treilea de sarcină, dar se poate dezvolta oricând după săptămâna a 7-a de gestație. Bilirubina serică este ridicată (de obicei > 6 mg/dl), ca și nivelurile fosfatazei alcaline și a colesterolului. Pacienții se pot plânge de prurit, care răspunde la administrarea de colestiramină. Se pare că afecțiunea este determinată de sensibilitatea crescută a ficatului la efectele estrogenilor și progesteronului. Simptomele se remit în 1-2 săptămâni după naștere, dar pot apărea în cursul sarcinilor următoare.

Colestaza indusă de medicamente este frecvent determinată de contraceptivele orale, iar tratamentul constă în întreruperea acestora. Administrarea unor substituenți de testosteron poate determina apariția icterului dacă pacientul prezintă afecțiuni hepatice sau ciroză biliară. Multe alte medicamente pot produce colestază precum și alte tulburări sistemice, cum ar fi febra, rash-ul, artralgiile și eozinofilia. Câteva medicamente care determină frecvent toxicitate hepatică sau icter sunt metamizolul, eritromicina, clorpropamida, clorpromazina, tetraciclina, halotanul, fenitoina, metildopa, izoniazida, clorotiazida și acetaminofenul.

Cele mai frecvente boli care determină icter sunt hepatita și ciroza. Inflamația determină distrucție hepatocelulară intensă, și este importantă recunoașterea acestor boli, deoarece intervențiile chirurgicale, în special cele care necesită anestezie generală, pot fi fatale. Afectarea funcțiilor hepatice este determinată de hepatita virală sau de alte forme virale

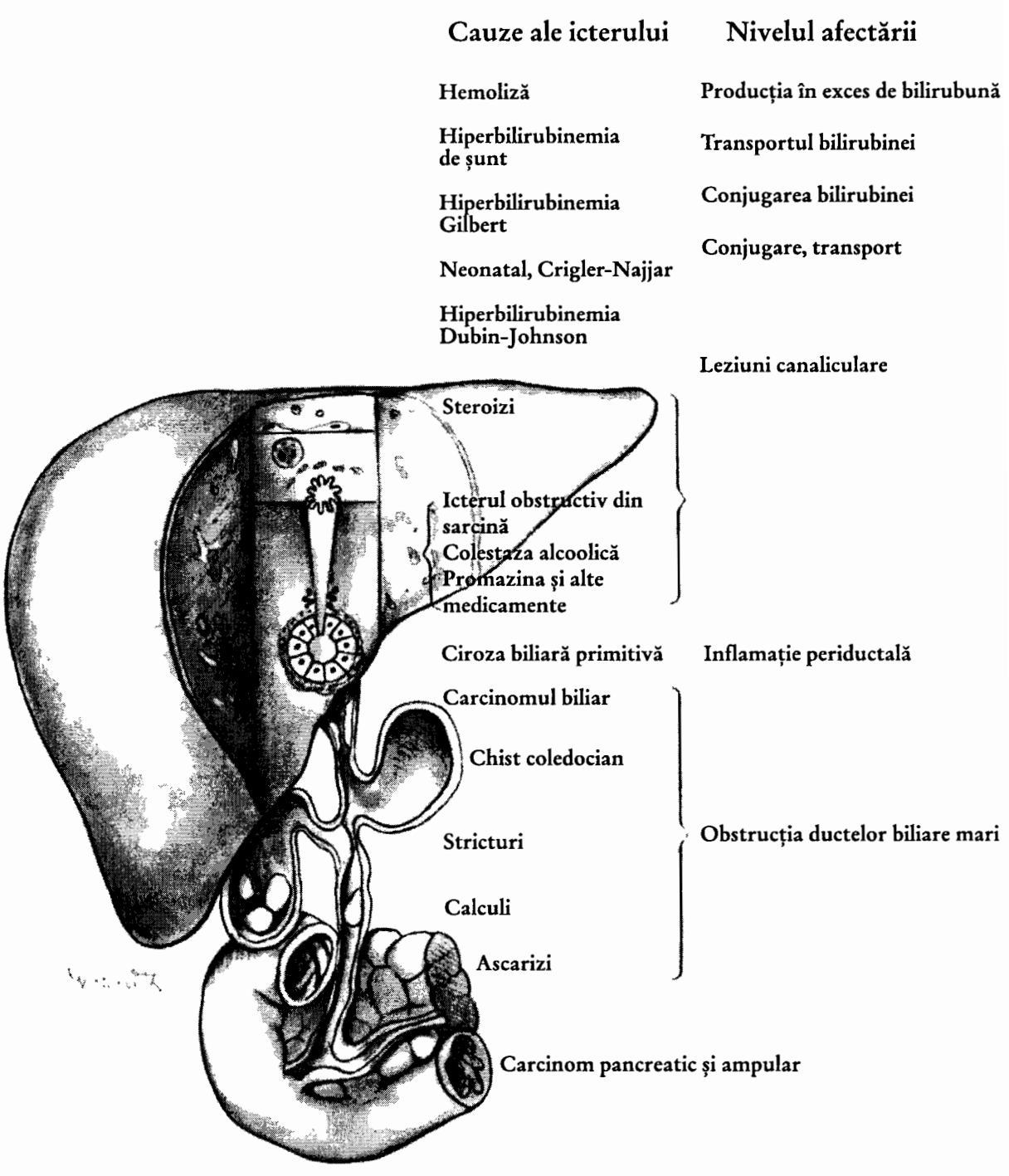


Fig. 22-11. Etiologia icterului, privită prin intermediul metabolismului anormal al pigmenților biliari.

de hepatită, inclusiv cele determinate de virusul citomegalic în cazul pacienților imunodeprimați. Hepatitele A, B sau C pot afecta profund funcția hepatică. Infecțiile din alte zone ale organismului pot produce hepatită care poate determina insuficiență hepatică, ca de exemplu sindromul insuficienței organice multiple. Când pacienții au ciroză, infecțiile pot determina insuficiență hepatocelulară. Când hepatita se manifestă clinic, transaminazele serice și lactat dehidrogenaza sunt crescute, de obicei, cu creșterea ușoară a fosfatazei alcaline și cu creșterea variabilă a bilirubinei. La pacienții cu icter și scaune cenușii, diagnosticul este legat aproape întotdeauna de o afecțiune medicală și nu de una chirurgicală.

Cauzele metabolice/nutriționale ale icterului includ hepatita și ciroza alcoolică și efectele hemolitice ale bolilor hepatice asociate. Dacă icterul complică ciroza hepatică, acesta este un semn de pronostic prost. La pacientul cu ciroză hepatică stabilă, infecțiile pot determina icter și insuficiență hepatică. La pacienții cu ciroză, icterul poate fi determinat și de postul alimentar prelungit, alcoolism și de alți stimuli nocivi, inclusiv anestezia generală.

Hepatita alcoolică este rezultatul ingestiei excesive de alcool timp îndelungat și, probabil, a alimentației deficitare.Se caracterizează printr-un ficat mărit și sensibil, însoțit frecvent de febră și leucocitoză. Se înregistrează niveluri crescute de bilirubină conjugată, iar fosfataza alcalină poate prezenta valori de 2-3 ori mai mari decât valorile normale; nivelurile transaminazelor serice depășesc rareori 300 u.i./l; raportul AST/ALT este aproape întotdeauna mai mare de 2:1. Exa-

menul histologic ale biopsiei hepatice arată infiltrare grasă, inflamație cu polimorfonucleare, necroză celulară și corpi Mallory în citoplasmă. Dacă este posibil, intervențiile chirurgicale la pacienții cu hepatită alcoolică vor fi amânate. Tratamentul hepatitei alcoolice constă în încetarea consumului de alcool și suport nutrițional, enteral sau parenteral. Formulele nutritive convenționale pot fi folosite dacă pacienții le tolerează fără a face encefalopatie. Dacă acest regim nu este tolerat, pacientul va primi un suport nutritiv îmbogățit cu aminoacizi ramificați, enteral sau parenteral.

Obstrucția biliară extrahepatică poate fi determinată de calculii biliari, neoplasme, traumatisme sau leziuni intraoperatorii. Pacienții cu calculi biliari prezintă frecvent un istoric de durere în cadranul superior drept, care iradiază în spate sau în umărul drept, determinată de alimentele prăjite, grase sau uleioase. La pacienții cu icter, creșterea fosfatazei alcaline este mai mare decât creșterea bilirubinei care rareori depășește 10 mg/dl. În cazul obstrucției coledocului cu calculi biliari apare rareori o creștere mai mare de 15 mg/dl. De asemenea, indiferent de cauza obstrucției mecanice, o creștere mai mare de 15 mg/dl a bilirubinei este rară, depășirea acestor valori indicând hepatită sau icter colestatic; de exemplu hepatită secundară administrării medicamentelor. Lezarea coledocului în timpul colecistectomiei se poate manifesta imediat sau tardiv.

Unele tipuri de neoplasme hepatice pot determina icter, printre acestea numărându-se colangiocarcinomul primar, obstrucția ductelor intrahepatice și metastazele de la nivelul carcinoamelor digestive.

Cel mai intens icter este determinat de obstrucția biliară extrahepatică. Adenocarcinomul bifurcației ductului hepatic comun (sau tumora Klatskin) este frecvent. Mai rar, adenocarcinomul afectează coledocul proximal. Carcinomul veziculei biliare, care este un neoplasm tăcut, poate determina icter când obstruează ductul hepatic comun prin compresie extrinsecă. Carcinoamele porțiunii distale a tractului biliar, inclusiv carcinoamele pancreasului, ampulei și duodenului, reprezintă cele mai frecvente cauze ale icterului, corectabile chirurgical. Creșterea fosfatazei alcaline tinde să fie mai mare, iar bilirubina depășește rareori 15 mg/dl. Anorexia precoce este o manifestare a carcinomului pancreatic, chiar și atunci când este vorba de o tumoră mică. Ganglionii limfatici portali pot obstrua ductul biliar comun prin metastaze; de exemplu carcinomul de colon sau limfoame.

Manifestări clinice. ***Istoric.*** Anamneza se va concentra asupra existenței episoadelor anterioare de icter și asupra colorării în brun a urinei și a decolorării scaunului. Materiile fecale cenușii asociate icterului sunt determinate de icterul colestatic și de cauze nechirurgicale. Se vor pune întrebări referitoare la episoadele similare sau crizele dureroase recurente de la nivelul cadranului superior drept provocate de alimente prăjite, grase sau uleioase. Istoricul familial sau zona geografică de proveniență pot da indicii în legătură cu unele hemoglobinopatii, cum ar fi talazemia și siclemia. Scăderea poftei de mâncare, pierderea în greutate, abuzul de alcool, folosirea de droguri sau medicamente trebuie cunoscute. Deși, clasic, carcinomul pancreatic nu este dureros, 20-30% dintre pacienți se plâng de dureri de spate sau de dureri epigastrice. Prezența pruritului care precede icterul este mai frecventă în obstrucțiile extrahepatice și intrahepatice.

Examenul fizic. Vor fi căutate stigmatele unei boli hepatice. Va fi palpată marginea ficatului și va fi estimată suprafața totală a ficatului. Prezența unei spline palpabile este foarte semnificativă. Adenopatiile axilare sau cervicale sunt semnificative. Va fi efectuat un test guaiac al materiilor fecale. Vezicula biliară palpabilă se asociază frecvent cu obstrucția coledocului, sub nivelul la care cisticul intră în calea biliară principală. Acest semn, cunoscut ca semnul Courvoisier, este mai frecvent în neoplazii decât în litiază.

Examene de laborator. Examenele de laborator vor include testele funcționale hepatice, testele urinare, cu concentrarea atenției asupra prezenței bilirubinei și urobilinogenului, hemograma, determinarea electroliților serici, timpul de protrombină și amilaza serică. Nivelul fosfatazei alcaline oferă informații asupra prezenței sau gradului obstrucției. O valoare foarte mare a fosfatazei alcaline este foarte sugestivă pentru un proces intrahepatic. Gradul hiperbilirubinemiei, cu analizarea celor două forme, oferă unele informații asupra cauzei icterului. Prezența bilirubinei sau urobilinogenului în urină indică o funcție hepatică bună și prezența obstrucției. Creșterea transaminazelor serice și a lactic dehidrogenazei indică un aspect inflamator. Creșterea timpului de protrombină și hipoalbuminemia oferă informații asupra unei funcții de sinteză alterate (ca în ciroză). Hipokaliemia, alcaloza și nivelul scăzut al ureei sangvine se asociază bolilor hepatice cronice. Creșterea nivelului amilazelor aduce probe asupra unei cauze extrahepatice (obstructive).

Explorări radiologice. Cea mai simplă și noninvazivă metodă de explorare a tractului biliar este ecografia, cu ajutorul căreia se pot identifica calculi și dilatări ale căilor biliare. Scintigrafia hepatobiliară (HIDA) prezintă acuratețe în diagnosticarea obstrucției complete de cistic sau de coledoc, dar aduce puține detalii anatomice. Scintigrafia este cea mai folositoare în diagnosticarea colecistitei acute și a fistulelor biliare postoperatorii. Dacă se găsesc ducturi dilatate, se pot efectua colangiografie transhepatică percutanată (CTP) sau colangiopancreatografie retrogradă (CPR), în funcție de experiența echipei, de cauza suspectată și de opțiunile terapeutice. Ambele metode prezintă sensibilitate și specificitate crescute în diferențierea cauzelor obstrucției. CTP este asociată cu o oarecare sângerare și cu scurgeri de bilă, în special la pacienții cu funcție hepatică deficitară. Scurgerea de bilă poate fi minimalizată prin lăsarea unui tub de dren. CPR permite efectuarea directă a biopsiei sau a perierii unei zone suspecte de neoplasm și manipularea ductului distal, cu îndepărtarea calculilor. Scopul ambelor investigații este de a defini anatomia zonei și, dacă obstrucția este prezentă, de a plasa un stent sau un tub decompresiv. Înainte de efectuarea manevrelor se vor administra antibiotice pentru a preveni colangita. CPR este procedura preferată la pacienții cu icter după colecistectomie, deoarece sfincterotomia endoscopică permite îndepărtarea calculilor.

TC prezintă o sensibilitate mai mică în detectarea calculilor necalcificați și este mai performantă în identificarea maselor tumorale de la nivelul portei hepatice și capului pancreasului. Dacă este suspectată o tumoră Klatskin, absența tumorii pe TC indică rezecabilitatea. În carcinomul hepatic, o examinare TC în dinamică permite evaluarea invaziei venei porte. Seriografiile digestive superioare pot evidenția obstrucțiile duodenale parțiale care necesită gastrojejunoanastomoză. Invazia parțială a ansei-C (semnul E) este semn de carcinom pancreatic.

SINDROMUL INSUFICIENŢEI ORGANICE MULTIPLE

Sindromul insuficienței organice multiple (MOFS) poate fi determinat de bolile gastrointestinale. Această entitate clinică se caracterizează prin disfuncții progresive, dar potențial reversibile, a două sau mai multe organe, disfuncții care apar după resuscitarea pacientului dintr-o situație amenințătoare de viață. Pacientul clasic care dezvoltă MOFS prezintă o infecție gravă, traumatisme multiple, arsuri masive sau ischemie importantă. Factorii de risc pentru dezvoltarea acestui sindrom sunt prezentați în Tabelul 22-16.

Se estimează că MOFS reprezintă cauza morții la cel puțin jumătate din pacienții care decedează în unitățile de terapie intensivă chirurgicală . Când se exclud decesele produse de MOFS secundar traumatismelor, proporția deceselor produse de MOFS în secțiile de terapie intensivă poate depăși 70% sau mai mult. MOFS complică 7-22% dintre intervențiile chirurgicale de urgență, afectând 30-50% dintre intervențiile de urgență pentru o infecție intraabdominală. După ce a fost diagnosticat MOFS, rata mortalității depășește 70%, iar supraviețuirea în cazul afectării a patru organe, sau mai multe, este neobișnuită.

MOFS, sau sindromul septic, insuficiența respiratorie cu debit crescut sau orice alte denumiri sinonime, își are originile în două situații care complică afecțiunile digestive. Deși aproximativ 75% din cazurile de MOFS sunt determinate de infecțiile bacteriene, insuficiența organică multiplă poate fi grăbită și de inflamația sistemică, fără un proces infecțios activ. Bolile care implică tractul gastrointestinal reprezintă sursele bacteriene tipice ale declanșării MOFS. Exemplul tipic este reprezentat de perforația colonică cu peritonită fecaloidă, diverticulita acută cu abcedare și abcesul periapendicular. Activarea celulelor gazdei, în special a neutrofilelor și a macrofagelor, determină leziuni tisulare similare celor produse de MOFS pe modele clinice și animale (Tabelul 22-17). Leziunile organice difuze pot fi induse nu numai prin excesul activării mediatorilor proinflamatori, ci și prin deficiența mediatorilor contrareglatori, cum sunt factorul de creștere β (TGF-β) și interleukina-10.

O a doua ipoteză este că tractul gastrointestinal poate reprezenta un generator nevăzut. Această implicare a tractului gastrointestinal provine din rolul dual al intestinului, ca rezervor microbian ocult și ca potent organ imunoreglator a cărui funcție este de a menține o influență contrainflamatorie tonică asupra activității imunologice. Pacienții critici prezintă o colonizare rapidă a tractului digestiv, de la nivelul orofaringelui și tubului digestiv proximal, prin intermediul speciilor microbiene endogene. Colonizarea predispune la infecții nosocomiale cu aceleași tipuri de microorganisme. Aceste infecții se pot dezvolta ca rezultat al aspirației subclinice, la pacienții intubați, sau ca o consecință a pasajului bacteriilor viabile prin peretele intestinal, fenomen numit *translocație bacteriană*. Deși acest fenomen este ușor observat la modelele experimentale animale, ca răspuns la inevriile care predispun la MOFS, la oameni, în unele situații, cum ar fi traumatismele, hemoragiile, arsurile masive, pancreatita, infecțiile intraabdominale și endotoxemia, probele sunt circumstanțiale, iar uneori contradictorii.

Activitatea imunologică extensivă a intestinului și ficatului modulează răspunsul imun. Această contrabalansare poate fi deficitară la pacienții critici și permite exprimarea răspunsului inflamator sistemic. Ischemia și hipoxia mezenterică determină scăderea capacității celulelor epiteliale intestinale de a inhiba efectul de eliberare a factorului de necroză tumorală (TNF) de către macrofage, ca răspuns la endotoxemie. Modelele animale ale reperfuziei după șocul hemoragic și ischemia intestinală au prezentat nivele crescute de TNF și de interleukină-6 în sângele venei porte, după câteva minute de la restabilirea perfuziei intestinale normale. Pacienții care au suportat o intervenție chirurgicală pentru un anevrism aortic au prezentat nivele crescute de TNF în sângele portal. Endotoxemia portală determină activarea celulelor Kupffer, care inițiază o puternică activitate imunosupresoare de la nivelul macrofagelor alveolare și splenice. Această activare poate fi diminuată prin blocarea celulelor Kupffer.

O altă ipoteză a producerii MOFS este „ipoteza celor două lovituri". În mod normal, după un episod acut cum ar fi infecția, traumatismul sau șocul, există o fază inițială de status hemodinamic hiperdinamic care durează 3-5 zile. Dacă vindecarea continuă neîntrerupt, pacientul intră în faza catabolică, în care răspunsul metabolic și modificările fiziopatologice ale pacientului determină trecerea de la faza de stres acut la faza catabolică, punându-se bazele pentru revenirea completă a anabolismului. Dacă faza de dezechilibru imediat este reactivată, printr-o a doua injurie, răspunsul exagerat al gazdei se manifestă ca MOFS.

În cadrul MOFS, șapte organe și sisteme pot prezenta disfuncții și insuficiențe (Tabelul 22-18). Evoluția tipică a MOFS debutează cu sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS), tahipnee, tahicardie, pirexie, hipoxie progresivă, și aspectul vătuit caracteristic pe radiografia pulmonară. Următorul organ care prezintă disfuncție sau insuficiență este rinichiul. În ciuda unui debit urinar adecvat, testele de laborator vor arăta creșterea nivelurilor serice de uree și creatinină. Clasic, al treilea organ afectat în MOFS este ficatul. Au fost descrise două sindroame clinice: ischemia hepatică și icterul. Primul, numit și „ficatul de șoc", apare după un episod de hipotensiune. Analizele biochimice de laborator arată creșterea transaminazelor, a timpului de protrombină și scăderea glicemiei. Resuscitarea eficientă determină o normalizare rapidă a acestor markeri ai funcției hepatice. Icterul, care este mai frecvent decât ischemia hepatică, evoluează, clasic, timp de multe zile după momentul lezării inițiale. Hiperbilirubinemia conjugată este trăsătura caracteristică, iar creșterea transaminazelor și a timpului de protrombină este mai puțin pronunțată. Patogeneza este multifactorială și include ischemia hepatică, infecția, colestaza indusă de nutriția parenterală totală și toxicitatea medicamentelor.

În acest moment, dacă se controlează infecția sau șocul hemoragic, există posibilitatea de a schimba evoluția către insuficiență multiorganică, iar rata mortalității este de aproximativ 40%. Dacă insuficiența hepatică și renală progresează, rata mortalității este mai mare de 70%. Disfuncția cardiovasculară în MOFS se evidențiază clinic prin hipotensiune care este refractară la încărcarea lichidiană (necesitând suport inotrop și vasoconstrictor), tahiaritmii și edeme periferice. Disfuncția ventriculară dreaptă este accentuată și poate fi rezultatul creșterii rezistenței vasculare pulmonare, secundar ARDS. 70% dintre pacienții critici prezintă elemente de disfuncție a SNC, sub forma alterării nivelului de conștiență, fără semne de localizare. Mecanismul modificării statusului mintal este puțin înțeles. Mecanismele incriminate includ

Tabelul 22-15
Analiza unui caz de hiperbilirubinemie

Măsurarea bilirubinei serice conjugate şi neconjugate, şi a bilirubinei urinare a urobilinogenului pentru determina dacă:				
1. Hiperbilirubinemie neconjugată Determinarea mecanismului pe baza vârstei, semnelor clinice şi a testelor de laborator:	A. Producția de bilirubină depăşeşte capacitatea excretorie. Semne ale:	1. Hemoliză	*a.* Intravasculară	(1) Reacții imune (a) Reacții transfuzionale (b) Eritroblastoză (2) Infecții şi substanțe chimice (3) Agenți ficici (4) Secundară hemolizei din sarcină
			b. Extravasculară	(1) Icter hemolitic (2) Siclemie (3) Talazemie
		2. Fără hemoliză	*a.* Infarct pulmonar *b.* Transfuzii cu eritrocite îmbătrânite *c.* Hematoame *d.* Hiperbilirubinemia de „şunt“	
	B. Deficitul hepatic de captare a bilirubinei:	1. ? Boala Gilbert (biopsie normală, hiperbilirubinemie redusă) 2. ? Boli hepatice dobândite		
	C. Conjugare deficientă a bilirubinei:	1. Icterul fiziologic al nou-născuților	*a.* Sinteza inadecvată de glucuronizi	
		2. Sindromul Crigler-Najjar (deficitul de transferază)		
		3. Inhibiția glucuronil transferazei	*a.* Doze mari de analogi ai vitaminei K la prematuri *b.* Nivel ridicat al pregnandiolului *c.* Laptele matern care conține – 3α, 20β pregnandiol *d.* Novobiocina	
		4. Inhibiție competitivă	*a.* Medicamente care acționează ca glucuronizii	
		1. Obstrucție biliară extrahepatică		

	A. Defecte în excreția bilirubinei Confirmarea prin fosfataza alcalină serică (crescută), floculareа cefalinei (normal). În absența remiterii rapide, este necesară intervenția chirurgicală pentru a diferenția:	Identificată prin examene radiologice sau/și prin inspecție intraoperatorie	*a.* Calculi *b.* Stricturi *c.* Neoplasm	
		2. Obstrucție biliară intrahepatică Confirmarea absenței obstrucției biliare extrahepatice intraoperator sau prin colangiografie cu tub în T. Identificarea leziunilor prin biopsie chirurgicală	*a.* Leziuni ale canaliculelor biliare	(1.) Medicamente (2.) Virusuri
			b. Leziuni ale ductulelor	(1.) Medicamente (2.) Virusuri
			c. Leziuni ale ductelor	(1.) Medicamente (2.) Virusuri
II. Hiperbilirubinemie conjugată Determinarea mecanismului pe baza vârstei, semnelor clinice și rezultatelor de laborator:	B. Secreție deficitară de bilirubină Poate fi necesară diferențierea defectului excretor prin explorare chirurgicală, colangiografie sau biopsie:	1. Persistența unui defect de excreție la nivelul ficatului imatur după dezvoltarea unei capacități adecvate de sinteză a glucuronidului 2. Sindrom Dubin-Johnson (aspect pigmentat caracteristic la biopsie) 3. Sindrom Rotor (absența pigmentului caracteristic)		
III. Hiperbilirubinemie mixtă Determinarea mecanismului pe baza semnelor clinice și rezultatelor de laborator:	A. Defecte familiale sau ficat imatur, reflectate în deficitul parțial în formarea sau excreția glucuronidului			
	B. Leziuni hepatice dobândite Confirmare prin teste funcționale și determinarea anomaliei primare:	1. Deficit hepatic de captare a bilirubinei 2. Deficit de conjugare a bilirubinei 3. Deficit de secreție sau excreție a bilirubinei conjugate		
	C. Hemoliză cu leziuni hepatice secundare Demonstrarea prezenței hemolizei	1. Leziuni hepatice secundare șocului 2. Leziuni hepatice secundare hemolizei		
	D. Obstrucție biliară cu leziuni hepatice:	1. Stază biliară cu leziuni secundare 2. Colangită ascendentă		

Sursă: Leevy CM: *Evaluation of Liver Function in Clinical Practice*. Indianapolis, The Lilly Research Laboratories, 1965, cu permisiune.

Tabelul 22-16
Factorii de risc pentru sindromul insuficienței organice multiple

Infecții
Peritonite și infecții intraabdominale
Pneumonia
Infecții necrotizante ale țesuturilor moi
Endocardita
Meningita
Candidoza
Inflamații
Pancreatita
Traumatisme
Politraumatisme
Arsuri
Ischemie
Anevrism rupt
Șoc hipovolemic
Obstrucție arterială
Obstrucția vaselor mezenterice
Reacții imune
Boli autoimune
Rejetul transplantului
Reacția grefă-contra gazdă
Administrarea de interleukină-2
Factori iatrogeni
Leziuni descoperite târziu sau nedescoperite
Transfuzia
Nutriția parenterală totală
Intoxicații
Reacții medicamentoase
Intoxicația cu salicilați
Intoxicația cu arsenic
Supradoze de acetaminofen
Factori idiopatici
Purpura trombotică trombocitopenică
Sindromul HELLP – hemoliză, număr enzime hepatice crescut, număr scăzut de plachete
Feocromocitom

Tabelul 22-17
Mediatori propuși în insuficiența organică multiplă

Mediatori	*Efecte*
Interleukina-1	Febră, proteoliză
Prostaglandine	Vasodilatație
Corticosteroizi	Hipermetabolism
Glucagon	Gluconeogeneză
Norepinefrină	Hipermetabolism
Hormoni de creștere, tiroidieni	Catabolism acut
Complement, anafilotoxine	Leziuni ale microcirculației
Sistemul kininic, serotoninic, histamina	Vasodilatație
Radicali liberi de oxigen	
Factorul de necroză tumorală	Leziuni membranare
? Factorul deprimant cardiac	Leziuni tisulare, șoc Disfuncție cardiacă Vasodilatație, hipotensiune

Tabelul 22-18
Evoluția temporală a sindromului insuficienței organice multiple

Sistemul	*Timpul de la internarea în secția ATI până la debutul disfuncțiilor semnificative (zile)*
Respirator	2
Hematologic	3
SNC	4
Cardiovascular	4
Hepatic	5-6
Renal	4-11
Gastrointestinal	10

efectele directe ale mediatorilor proinflamatori asupra funcției cerebrale, dezvoltarea edemului cerebral vasogenic, apariția zonelor de infarct cerebral, secundar hipotensiunii, și alterarea barierei hemato-encefalice, cu modificarea compoziției lichidului interstițial. Disfuncțiile hematologice includ anemia, leucopenia tranzitorie, limfopenia și trombocitopenia. Cea mai frecventă dintre acestea este trombocitopenia; cauzele includ consumul crescut, sechestrarea intravasculară și trombopoieza ineficientă, secundară supresiei activității măduvei osoase. Trombocitopenia indusă de heparină apare la 10% din pacienții care primesc heparină. Coagulopatia intravasculară diseminată (CID) se caracterizează prin modificarea numărului de trombocite, a timpilor de coagulare și prin prezența produșilor de degradare a fibrinei în plasmă.

Până de curând, hemoragiile gastrointestinale de stres au reprezentat o problemă frecventă care apărea la 25% dintre pacienții internați în secțiile de terapie intensivă chirurgicală, dar îmbunătățirea tehnicilor de resuscitare și a celor de suport hemodinamic, diagnosticarea mai precoce a infecțiilor și folosirea pe scară largă a profilaxiei apariției ulcerelor de stres au contribuit la reducerea frecvenței acestei complicații. Rata actuală a hemoragiilor clinic semnificative, în secțiile de terapie intensivă chirurgicală, a scăzut sub 4%. Alte manifestări ale disfuncției tractului gastrointestinal includ ileusul, intoleranța la alimentația enterală, pancreatita și colecistita acalculozică. Hipoperfuzia splanchnică cu hipersecreție acidă este trăsătura caracteristică a tuturor acestor manifestări.

Diareea este prezentă la aproximativ 40% din pacienții critici. Ea este determinată de scăderea capacității de absorbție a intestinului subțire sau a colonului și se produce prin unul din mecanismele următoare: (1) prezența unor soluții osmotic active, greu absorbabile, (2) secreția intestinală de apă și electroliți, (3) leziuni structurale ale mucoasei (inflamatorii sau chirurgicale) și (4) motilitate intestinală anormală.

Diareea osmotică este determinată în mod obișnuit de reintroducerea rapidă a alimentației enterale la un pacient care nu s-a alimentat o perioadă îndelungată. Se produce, probabil, prin digestia incompletă a carbohidraților din formulele de alimentație enterală. Din acest motiv, când se începe alimentația enterală, se recomandă diluarea soluțiilor hiperosmolare până când devin hipoosmolare.

Diareea secretorie este determinată de endotoxine bacteriene, agenți umorali, control nervos deficitar și de acizii grași din sărurile biliare. Ultima situație nu este neobișnuită pacienților care suferă rezecția ileonului terminal sau colectomie totală. Colestiramina reprezintă o rășină schimbătoare

de ioni care leagă acizii biliari la nivelul lumenului intestinal. Folosirea ei poate aduce beneficii dacă sărurile biliare sunt implicate în patogenia diareei, mai ales în cazul sindromului de intestin scurt și dacă au fost rezecați mai puțin de 100 cm de ileon.

Leziunile structurale ale mucoasei determină o afectare generalizată a absorbției și diaree. Boala Crohn, ischemia intestinală și colitele determinate de administrarea de antibiotice se numără printre cauzele frecvente. Unele studii arată că până la 25% dintre pacienții tratați cu antibiotice dezvoltă diaree. *C. difficile* reprezintă cauza cea mai frecventă a colitei. Aproape toate antibioticele, cu excepția aminoglicozidelor și vancomicinei, au fost asociate cu dezvoltarea *C. difficile*. El va fi suspectat la oricare pacient care dezvoltă diaree în decurs de 10 săptămâni de la tratamentul antibiotic, iar diareea se poate dezvolta după o singură doză de antibiotic. Când nu este recunoscut, complicațiile vor fi megacolonul toxic, dezechilibrul electrolitic sever, hipoalbuminemia și poliartrita acută migratorie. Sigmoidoscopia rigidă efectuată la patul bolnavului poate reprezenta un mod de diagnosticare, dar metoda de diagnostic preferată este analizarea culturilor tisulare pentru depistarea toxinei *C. difficile*. În scaun sunt prezente și leucocitele. Bolile inflamatorii și ischemice ale intestinului pot cauza diaree; biopsia din mucoasa rectală poate fi folosită pentru diferențierea cauzelor. Cel mai răspândit tratament al colitei determinate de antibiotice este vancomicina, însă metronidazolul pare a avea aceeași eficiență și este mult mai ieftin. După începerea tratamentului, diareea se reduce treptat, în decurs de 4-5 zile.

Pancreatita acută la pacienții din secțiile de terapie intensivă poate avea forme foarte diferite de prezentare și de manifestare. Pancreatita postoperatorie apare frecvent după chirurgia pancreasului, tractului biliar, stomacului sau duodenului, dar poate să apară și după alte tipuri de intervenții, cum ar fi intervențiile pe cord deschis, șocul hipotensiv, colangiopancreatografia retrogradă endoscopică, obstrucțiile ductale maligne, rezecția transuretrală de prostată și transplantul. Este rară, dar prezintă o mortalitate de 25–40%. Alte cauze ale pancreatitei în unitățile de terapie intensivă chirurgicală includ medicamentele (azathioprina, 6-mercaptopurina, tiazidele, sulfonamidele, furosemidul, estrogenii și tetraciclina). Hipercalcemia asociată pancreatitei a fost depistată la pacienții care primesc alimentație enterală totală. În ciuda lipsei de specificitate, nivelul amilazei serice rămâne testul cel mai folosit pentru diagnosticare. Ea trebuie determinată la toți pacienții care dezvoltă brusc șoc sau anurie, cu sau fără dureri abdominale, febră, fenomene postoperatorii asemănătoare șocului în special după intervențiile abdominale, comă diabetică cu șoc sau la pacienții care prezintă semne sugestive de infarct miocardic. Tratamentul este efectuat în funcție de simptomatologie, tratând sau prevenind complicațiile bolii. El include reechilibrarea lichidiană agresivă, pentru a trata șocul, suspendarea alimentației orale, pentru a nu stimula pancreasul, și folosirea adecvată a analgezicelor, pentru a combate durerea. Chinolonele pot avea un rol în tratarea pancreatitei. Aspirația pe ac, ghidată prin TC, din masele pancreatice (flegmoane) și din chisturi/colecții lichidiene se efectuează pentru a determina prezența unui proces infecțios. Rezultatele culturilor ajută în alegerea antibioticului eficient. Flegmonul infectat sau abcesul necesită drenaj deschis, deoarece drenajul pe cateter plasat sub ghidaj TC este ineficient.

Colecistita acalculozică este frecventă după politraumatisme, agresiuni termice majore și transfuzii masive. Examinarea histologică confirmă ischemia mucoasei drept eveniment inițiator. Opțiunile terapeutice includ drenajul percutanat ghidat radiologic, colecistectomia deschisă sau colecistectomia laparoscopică.

Bibliografie

Generalități

Abumrad NN, Frexes-Steed M: What getting sick means. *JPEN* 14:157S, 1990.

Balthazar EJ, Chako AC: Computerized tomography in acute gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterology* 85:1445, 1990.

Eastwood GL, Avanduk C (editori): *Manual of Gastroenterology: Diagnosis and Therapy*. Boston, Little, Brown, 1989.

Moody FG: Surgical consultation in digestive disease, in Moody FG et al (editori): *Surgical Treatment of Digestive Diseases*, ediția a doua Chicago, Year Book Medical Publishers, 1990, pp 53- 59.

Schwartz SI: Manifestations of gastrointestinal disease, in Schwartz SI (editor): *Principles of Surgery*, ediția a cincea New York, McGraw-Hill, 1989, pp 1061- 1101.

Shamburek RD, Farrar JT: Disorders of the digestive system in the ederly. *N Engl J Med* 322:438, 1990.

Silen W: *Cope's Early Diagnosis of the Acute Abdomen*, ediția a XIX–a New York, Oxford University Press, 1996.

Spiro HM: Gastrointestinal consultation, în Moody FG et al (editori): *Surgical Treatment of Digestive Disease*, ediția a doua Chicago, Year Book Medical Publishers, 1990, pp 3-10.

Stellato TA, Shek RR: Gastrointestinal emergencies in the oncology patient. *Semiol Oncol* 16:521, 1989.

Durerea

Alpers DH: Functional gastrointestinal disorders. *Hosp Pract* 37:139, 1983.

Burnett LS: Gynecologic causes of the acute abdomen. *Surg Clin North Am* 68:385, 1988.

Eisenberg RL, Heineken P, et al: Evaluation of plain abdominal radiographs in the diagnosis of abdominal pain. *Ann Surg* 197:464, 1983.

Fenyo G: Acute abdominal disease in the ederly. *Am J Surg* 143:751, 1982.

Gallegos NC, Hobsley M: Abdominal wall pain: An alternative diagnosis. *Br J Surg* 77:1167, 1990.

Glenn J, Funkhouser WK, et al: Acute illnesses necessitating urgent abdominal surgery in neotropenic cancer patiens. *Surgery* 105:778, 1989.

Hatch EI: The acute abdomen in children. *Pediatr Clin North Am* 32:1151, 1985.

Irvin TT: Abdominal Pain: A surgical audit of 1190 emergency admissions. *Br J Surg* 76:1121, 1989.

Klein KB, Mellinkoff SM: Approach to the patient with abdominal pain, în Yamada T, et al (editori): *Textbook of Gastroenterology*. Philadelphia, JB Lippincott, 1991, pp 660- 679.

Koch MO, McDougal WS: Urologic causes of the acute abdomen. *Surg Clin North Am* 68:399, 1988.

Levine MS: Plain film diagnosis of the acute abdomen. *Emerg Med Clin North Am* 3:541, 1985.

McFadden DW, Zinner MJ: Approach to the patient with acute abdomen and fever of abdominal origin, în YamadaT, et al (editori): *Textbook of Gastroenterology*. Philadelphia, JB Lippincott, 1991, pp 692-707.

Neblett WW, Pietsch JB,; et al: Acute abdominal conditions in children and adolescents. *Surg Clin North Am* 68:415, 1988.

Roh JJ, Thompson JS, et al: Value of pneumoperitoneum in the diagnosis of visceral perforation. *Am J Surg* 146:830, 1983.

Schaff MI, Tarr RW, et al: Computed tomography and magnetic resonance imaging of the acute abdomen. *Surg Clin North Am* 68:233, 1988.

Villar HG, Waneke JA, et al: Role of surgical treatment in the management of complications of the gastrointestinal tract in patients with leukemia. *Surg Gynecol Obstet* 165:217, 1987.

Wade DS, Nava HR, et al: Neutropenic colitis. *Cancer* 69:17, 1992.

Weddington WW: Psychiatric aspects of chronic abdominal pain. *Drug Ther Bull* 17:45, 1982.

Pierderea în greutate

Drossman DA: Approach to the patient with unexplained weight loss, în Yamada T, et al (editori): *Textbook of Gastroenterology*. Philadelphia, JB Lippincott, 1991, pp 634- 646.

Huerta G, Viniegra L: Involuntary weight loss as a clinical problem. *Rev Invest Clin* 41:5, 1989.

Leduc D, Rouge PE, et al: Clinical study of 105 cases of isolated weight loss in internal medicine. *Rev Intern Med* 9:480, 1988.

Martin KI, Sox HC, et al: Involuntary weight loss: Diagnosis and prognostic significance. *Ann Intern Med* 95:568, 1981.

Febra

Atkins E, Bodel P: Fever. *N Engl J Med* 286:27, 1972.

Freischlag J, Busuttil RW: The value of postoperative fever evaluation. *Surgery* 94:358, 1983.

Galacier C, Richet H: A prospective study of postoperative fever in a general surgery department. *Infect Control* 6:487, 1985.

McFadden DW, Zinner MJ: Approach to the patient with acute abdomen and fever of abdominal origin, în Yamada T, et al (editori): *Textbook of Gastroenterology*. Philadelphia, JB Lippincott, 1991, pp 707-714.

Yeung RSW, Buck JR, et al: The significance of fever following operations in children. *J Pediatr Surg* 17:347, 1982.

Examenul fizic

Adams FD: *Physical Diagnosis*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1958.

Fukuya T, Hawes DR, et al: CT diagnosis of small-bowel obstruction: Efficacy in 60 patients. *AJR* 158:765, 1992.

Hachigan MP, Honickman S, et al: Computed tomography in the initial management of acute left-sided diverticulitis. *Dis Colon Rectum* 35:1123, 1992.

Holthausen U, Troidl H, Paul A: Ultrasonography: The stethoscope of the surgeon in the era of endoscopic surgery. *Surg Endosc* 8:1163, 1994.

Ogata M, Mateer JR, Condon RE: Prospective evaluation of abdominal sonography for the diagnosis of bowel obstruction. *Ann Surg* 223:237, 1996.

Puylaert JBCM, Rutgers PH, et al: A prospective study of ultrasonography in the diagnosis of appendicitis. *N Engl J Med* 317:666, 1987.

Rozycki GS, Shackford SR: Ultrasound: What every trauma surgeon should know. *J Trauma* 40:1, 1996.

Disfagia

Browning TH, et al: Diagnosis of chest pain of esophageal origin. *Dig Dis Sci* 35:289, 1990.

Castell DO (editor): *The Esophagus*. Boston, Little, Brown, 1992.

Castell DO: Approach to the patient with dysphasia, în Yamada T, et al (editori): *Textbook of Gastronterology*. Philadelphia, JB Lippincott, 1991, pp 562- 572.

Cattau EL, Castell DO: Symptoms of esophageal dysfunction. *Adv Intern Med* 27:151, 1982.

Edwards DAW: Flow charts, diagnostic keys, and algorithms in the diagnosis of dysphagia. *Scott Med J* 15:378, 1970.

Sugarbaker DJ, Kearny DJ, Richards WG: Esophageal physiology and pathophysiology. *Surg Clin North Am* 73:1101, 1993.

Sughițul

Kolodzik PW, Filers MA: Hiccups (singultus): Review and approach to management. *Ann Emerg Med* 20:565, 1991.

Middleton RK: Drug therapy for hiccups. *Drug Intell Clin Pharm* 21:259, 1987.

Pirozisul și dispepsia

Castell DO: Medical therapy for reflux esofhagitis: 1986 and beyond. *Ann Intern Med* 104:112, 1986.

Castell DO: Clinical approach to the patient with heartburn and dyspepsia, în Moody FG, et al (editori): *Surgical Teatment of Digestive Disease*, ediția a doua Chicago, Year Book Medical Publishers, 1990, pp 11- 18.

DeMeester TR, Bonavina L, Albertucci M: Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: Evaluation of primary repair in 100 consecutive patients. *Ann Surg* 204:9, 1986.

Graham DY, Smith JL, et al: Why do apparently healthy people use antacid tablets? *Am J Gastroenterol* 78:257, 1983.

Hinder RA, Filipi CJ, et al: Laparoscopic Nissen fundoplication is an effective treatment for gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg* 220:472, 1994.

Kaul B, Petersen H, et al: Hiatus hernia in gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 21:31, 1986.

Stuart RC, Hennesy TPJ: Primary disorders of esophageal motility. *Br J Surg* 76:1111, 1989.

Talley NJ, Zinsmeister AR, et al: Dyspepsia and dyspepsia subgroups: A population-based study. *Gastroenterology* 102:1259, 1992.

Constipația

Beck DE: Constipation, în Fazio V (editor): *Current Therapy in Colon and Rectal Surgery*. Toronto, BC Decker, 1990, pp 339:343.

Pemberton JH, Phillips SF: Constipation and diarrhea, în Moody FG, et al (editori): *Surgical Treatment of Digestive Disease*, ediția a doua Chicago, Year Book Medical Publishers, 1990, pp 39-52.

Sander RS, Drossman DA: Bowel habits in apparently healthy young adults. *Dig Dis Sci* 32:841, 1987.

Wald A: Approach to the patient with constipation, în Yamada T, et al (editori): *Textbook of Gastroenterology*. Philadelphia, JB Lippincott, 1991, pp 779- 793.

Wexner SD, Dailey T: The diagnosis and surgical treatment of chronic constipation. *Contemp Surg* 32:59, 1988.

Diareea

Blacklow NR, Cukor G: Viral gastroenteritis. *N Engl J Med* 304:397, 1981.

Fedorak RN, Field M: Antidiarrheal therapy: Prospects for new agents. *Dig Dis Sci* 32:195, 1987.

Field M, Rao MC, et al: Intestinal electrolyte transport and diarrheal disease (prima și a doua parte). *N Engl J Med* 321:800, și 321:879, 1989.

Guerrant RL, Bobak DA: Bacterial and protozoal gastroenteritis. *N Engl J Med* 325:327, 1991.

Greșturile și vărsăturile

Camilleri M: Disorders of gastrointestinal motility in neurologic disease. *Mayo Clin Proc* 65:825, 1990.

Chaudhuri TK, Fink S: Update: Pharmaceuticals and gastric emptying. *Am J Gastroenterol* 85:223, 1990.

Guyton AC, Hall JE: *Textbook of Medical Physiology*, ediția a IX–a Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 849:850.
Hanson JS, McCallum RW: The diagnosis and management of nausea and vomiting: A review. *AM J Gastroenterol* 80:210, 1985.
Krishnamurthy S, Schuffler MD: Pathology of neuromuscular disorders of the small intestine and colon. *Gastroenterology* 93:610, 1987.
Mozwecz H, Pavel D, et al: Erythromycin stearate as prokinetic agent in postvagotomy gastroparesis. *Dig Dis Sci* 35:902, 1990.
Pellegrini C, Ryan T: Management of gastric motility disorders. *Contemp Surg* 22:15, 1983.

Distensia gazoasă și eructațiile

Maddock WC, Bell JL: Gastrointestinal gas. *Ann Surg* 130:512, 1949.
Perlman JA, Saltzberg DM: Approach to the patient with gas and bloating, în Yamada T, et al (editori): *Textbook of Gastroenterology*. Philadelphia, JB Lippincott, 1991, pp 681- 689.
Roth JA: Gaseousness, în Berk JE (editor): *Gastroenterology*. Philadelphia, WB Saunders, 1985, p 142.

Flatulența

Lenhard-Jones JE: Functional gastrointestinal disorders. *N Engl J Med* 308:431, 1983.
Levitt MD: Volume and composition of human intestinal gas. *N Engl J Med* 284:1394, 1971.

Ocluzia

Brolin RE: Partial small bowel obstruction. *Surgery* 95:145, 1984.
Brolin RE, Rasna MJ, et al: Use of tubes and radiographs in the management of small bowel obstruction. *Ann Surg* 206:126, 1987.
Butler JA, Cameron BL, et al: Small bowel obstruction in patients with a prior history of cancer. *Am J Surg* 162:624, 1991.
Pickleman J, Lee RM: The management of patients with suspected early postoperative small bowel obstruction. *Ann Surg* 210:216, 1989.
Richards WO, Williams LF: Obstruction of the large and small intestine. *Surg Clin North Am* 68:355, 1988.
Riveron FA, Obeid FN, et al: The role of contrast radiography in presumed bowel obstruction. *Surgery* 106:496, 1989.
Sarr MG, Burkley GB, et al: Preoperative recognition of intestinal strangulation obstruction. *Am J Surg* 145:176, 1983.
Wangensteen OH: Understanding the bowel obstruction problem. *Am J Surg* 135:131, 1978.

Ileusul

Graber JN, Schulte WJ, et al: The duration of postoperative ileus related to the extent and site of operative dissection. *Surg Forum* 31:141, 1980.
Livingston EH, Passaro EP: Postoperative ileus. *Dig Dis Sci* 35:121, 1990.
Smith J, Kelly KA, et al: Pathophysiology of postoperative ileus. *Arch Surg* 112:203, 1977.

Anorexia

Chance WT, Cao L, et al: Reversal of neurochemical aberrations after tumor resection in rats. *Am J Surg* 155:124, 1988.
Chance WT, Balasubramaniam A, Fischer JE: Neuropeptide Y and the development of cancer anorexia. *Ann Surg* 221:579, 1995.
Chance WT, Fischer JE: Some basic observations concerning experimental cancer anorexia. *Nutrition* 12:556, 1996.
Halmi KA: Anorexia nervosa and bulimia. *Annu Rev Med* 38:373, 1987.
Morley JE, Levine AS: The central control for appetite. *Lancet* 1:398, 1983.
Smith GP, Gibbs J: The effect of gut peptides on hunger, satiety, and food intake in humans. *Ann NY Acad Sci* 499:132, 1987.

Hemoragia digestivă

Birkett DH: Gastrointestinal tract bleeding: Common dilemmas in management. *Surg Clin North Am* 71:1259, 1991.
Christensen A, Bousfield R, et al: Incidence of perforated and bleeding peptic ulcers before and after the introduction of H2-receptor antagonists. *Ann Surg* 207:4, 1988.
Cotton PB, Rosenberg MT, et al: Early endoscopy of oesophagus, stomach, and duodenal bulb in patients with haematemesis and melaena. *Br Med J* 2:505, 1973.
Dy NM, Gostout RK: Bleeding from endoscopically identified lesion of the proximal small intestine and colon. *Am J Gastroenterol* 90:108, 1995.
Fineberg HV, Pearlman LA: Surgical treatment of peptic ulcer in the United States. *Lancet* 1:1305, 1981.
Greenberger NJ: Gastrointestinal bleeding, în Moody FG, et al (editori): *Surgical Treatment of Digestive Disease*, ediția a doua Chicago, Year Book Medical Publishers, 1990, pp 19- 29.
Gupta H, Weissleder R, et al: Experimental gastrointestinal hemorrhage: Detection with contrast- enhanced MR imaging and scintigraphy. *Radiology* 196:239, 1995.
Koval G, Benner KG, et al: Aggressive angiographic diagnosis in acute lower gastrointestinal hemorrhage. *Dig Dis Sci* 32:248, 1987.
Larson DE, Farnell MB: Upper gastrointestinal hemorrhage. *Mayo Clin Proc* 58:371, 1983.
Larson G, Schmidt T, et al: Upper gastrointestinal bleeding: Predictors of outcome. *Surgery* 100:765, 1986.
Leitman IM, Paul DE, et al: Evaluation and management of massive lower gastrointestinal hemorrhage. *Ann Surg* 209:175, 1989.
Lewis BS, Waye ID: Chronic gastrointestinal bleeding of obscure origin: Role of small bowel enteroscopy. *Gastroenterology* 94:1117, 1988.
Orloff MJ, Orloss MS, et al: Three decades of experience with emergency portacaval shunt for acutely bleeding esophageal varices in 400 unselected patients with cirrhoses of the liver. *J Am Coll Surg* 180:257, 1995.
Peterson WL, Barnett CC, et al: Routine early endoscopy in upper-gastrointestinal-tract bleeding. *N Engl J Med* 304:925, 1981.
Rantis PC Jr, Harford FJ, et al: Technetium-labelled red blood cell scintigraphy: Is it useful in acute lower gastrointestinal bleeding? *Internat J of Colorectal Dis* 10:210, 1995.
Ress AM, Benacci JC, Sarr MG: Efficacy of intraoperative enteroscopy in diagnosis and prevention of recurrent, occult gastrointestinal bleeding. *Am J Surg* 163:94, 1992.
Richards RJ, Donica MB, et al: Can the blood urea nitrogen/creatinine ratio distinguish upper from lower gastrointestinal bleeding? *J Clin Gastroenterol* 12:500, 1990.
Richter JM, Christensen MR, et al: Angiodysplasia. *Dig Dis Sci* 34:1542, 1989.
Robinson P: The role of nuclear medicine in acute gastrointestinal bleeding. *Nucl Med Com* 14:849, 1993.
Singer AA: Value of CT in localizing site of gastrointestinal hemorrhage following negative angiography. *Abd Imaging* 10:31, 1995.
Stellato T, Rhodes RS, et al: Azotemia in upper gastrointestinal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 73:486, 1980.

Stiegman GV, Goff JS, et al: Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl J Med* 326:1527, 1992.

Sugawa C, Steffes CP, et al: Upper GI bleeding in an urban hospital. *Ann Surg* 212:521, 1990.

Uden P, Jiborn H, et al: Influence of selective mesenteric arteriography on the outcome of emergency surgery for massive lower gastrointestinal hemorrhage. *Dis Colon Rectum* 29:561, 1986.

Webb WA, McDaniel L, et al: Endoscopic evaluation of 125 cases of upper gastrointestinal bleeding. *Ann Surg* 193:624, 1981.

Wilson SE, Stone RT, et al: Massive lower gastrointestinal bleeding from intestinal varices. *Arch Surg* 114:1158, 1979.

Zinner MJ, Zuidema GD, et al: The prevention of upper gastrointestinal tract bleeding in patients in an intensive care unit. *Surg Gynecol Obstet* 153:214, 1981.

Icterul

Foust RT, Schiff ER: Jaundice, în Moody FG, et al (editori): *Surgical Treatment of Digestive Disease*, ediția a doua Chicago, Year Book Medical Publishers, 1990, pp 30- 38.

Frank BB: Clinical evaluation of jaundice. *JAMA* 262:3031, 1989.

O'Connor KW, Snodgrass PJ, et al: A blinded prospective study comparing four current noninvasive approaches in the differential diagnosis of medical versus surgical jaundice. *Gastroenterology* 84:1498, 1983.

Kartenbeck J; Leuschner U, et al: Absence of the canalicular isoform of the MRP gene-encoded conjugate export pump from the hepatocytes in Dubin-Johnson syndrome. *Hepatology* 23:1061, 1996.

Kitamura T, Alroy J, et al: Defective biliary excretion of epinephrine metabolites in mutant (TR-) rats: Relation to the pathogenesis of black liver in the Dubin-Johnson syndrome and Corriedale sheep with an analogous excretory defect. *Hepatology* 15:1154, 1992.

Traber PG, Gumucio JJ: Approach to the patient with jaundice, în Yamada T, et al (editori): *Textbook of Gastroenterology*. Philadelphia, JB Lippincott, 1991, pp 810-828.

Vennes JA, Bond JA: Approach to the jaundiced patient. *Gastroenterology* 84:1615, 1983.

Șuntul portosistemic intrahepatic transjugular

Dohrenwend M, Saddekni S, et al: Clinical outcome, shunt patency, and survival after transjugular intrahepatic portal-systemic shunt. *Gastroenterology* 106:A85, 1994.

Forster J, Siegel EL, et al: Is the role of transjugular intrahepatic portosystemic shunts limited in the management of patients with end-stage liver disease? *Am J Surg* 172:536, 1996.

LaBerge JM, Ring EJ,; et al: Creation of transjugular intrahepatic portosystemic shunts with the Wallstent endoprosthesis: Results in 100 patients. *Radiology* 187:413, 1993.

Menegaux F, Keeffe EB, et al: Comparison of transjugular and surgical portosystemic shunts on outcome of liver transplantation. *Arch Surg* 129:1018, 1994.

Somberg KA, Lake JR, et al: Transjugular intrahepatic portosystemic shunts for refractory ascites: Assessment of clinical and hormonal response and renal function. *Hepatology* 21:709, 1995.

Sindromul insuficienței organice multiple

Alexander JW, Boyce ST, et al: The process of microbial translocation. *Ann Surg* 212:496, 1990.

Fry DE: Multiple organ system failure. *Surg Clin North Am* 68:107, 1988.

McFadden DW: Organ failure and multiple organ system failure in pancreatitis. *Pancreas* 6S:37, 1991.

Page CP: The surgeon and gut maintenance. *Am J Surg* 158:485, 1989.

Saadia R, Schein M, et al: Gut barrier function and the surgeon. *Br J Surg* 77:487, 1990.

Wilmore DW, Smith RJ, et al: The gut: A central organ after surgical stress. *Surgery* 104:917, 1988.